

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE
AL REPUBLICII MOLDOVA
IP UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU”**

Cu titlu de manuscris

C.Z.U.:616.24-008.64-085-053.32+615.816 (043.2)

CRIVCEANSCAIA LARISA

**OPTIMIZAREA SUPORTULUI RESPIRATOR LA
NOU-NĂSCUȚII PREMATURE**

322.01 – PEDIATRIE ȘI NEONATOLOGIE

**Autoreferatul
tezei de doctor habilitat în științe medicale**

CHIȘINĂU, 2018

Teza a fost elaborată în cadrul Departamentului Pediatrie al IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”.

Consultant științific: **Revenco Ninel**, dr. hab. șt. med., profesor universitar
Consultant științific: **Stamatin Maria**, dr. șt. med., profesor universitar,
UMF “Gr. T. Popa” (Iași, România)

Referenți oficiali:
Belii Adrian dr. hab. șt. med., conferențiar universitar
Țurea Valentin dr. hab. șt. med., profesor universitar
Moraru Evelina dr. șt. med., profesor universitar,
UMF “Gr. T. Popa”, (Iași, România)

Consiliul Științific Specializat a fost aprobat de către Consiliul de Conducere al ANACEC prin decizia nr. 7 din 11.05.2018, în următoarea componență:

Stasii Ecaterina	<i>președinte</i> , dr. hab. șt. med., profesor universitar
Rotaru Adrian	<i>secretar științific</i> , dr. șt. med., conferențiar universitar
Mihu Ion	<i>membru</i> , dr. hab. șt. med., profesor universitar
Cernețchi Olga	<i>membru</i> , dr. hab. șt. med., profesor universitar
Boian Gavril	<i>membru</i> , dr. hab. șt. med., conferențiar cercetător
Grosu Victoria	<i>membru</i> , dr. hab. șt. med., conferențiar cercetător
Donos Ala	<i>membru</i> , dr. hab. șt. med., conferențiar universitar
Ețco Ludmila	<i>membru</i> , dr. hab. șt. med., profesor cercetător
Iavorschi Constantin	<i>membru</i> , dr. hab. șt. med., profesor universitar

Susținerea va avea loc la 10 iulie 2018, ora 14:00 în ședința Consiliului Științific Specializat DH 50.322.01 - 02 din cadrul IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu” (Bd. Ștefan cel Mare și Sfânt 165, Chișinău, MD-2004)

Teza de doctor habilitat în științe medicale și autoreferatul pot fi consultate la Biblioteca Universității de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu” (Bd. Ștefan cel Mare și Sfânt 165, Chișinău, MD-2004) și la pagina Web a CNAA/ANACEC (www.cnaa.md).

Autoreferatul a fost expediat la _____2018.

Secretar științific al Consiliului Științific specializat, dr. șt. med., conferențiar universitar

Rotaru Adrian

Consultant științific, dr. hab. șt. med., profesor universitar

Revenco Ninel

Consultant științific, dr.șt. med., profesor universitar

Stamatin Maria

Autor, dr. șt. med., conferențiar universitar

Crivceanscaia Larisa

(© Larisa Crivceanscaia, 2018)

REPERELE CONCEPTUALE ALE LUCRĂRII

Actualitatea și importanța problemei abordate. Rata nașterilor premature la nivel mondial este în continuă creștere, actualmente acest indicator atinge 6-12% din totalul nașterilor. Prognoza estimativă a proporției nașterilor premature către anul 2025 indică o creștere continuă, până la cota 7%, în întreaga lume [1, 11], ceea ce se atribuie și țării noastre. Astfel, în conformitate cu datele Biroului Național de Statistică, în Republica Moldova în anii 2013-2015 s-a constatat o creștere a numărului copiilor născuți prematur. De menționat că din numărul total de nou-născuți, rata copiilor prematuri a constituit cca 4,66% pentru anul 2015. Din aceste considerente se impune continuarea studierii și modernizării metodelor optime de suport respirator și administrare de surfactant.

Una din complicațiile frecvente ale nașterilor premature este SDRDS. Studiile evidențiază că peste 50% din prematurii cu greutatea la naștere sub 1500 grame pot prezenta SDRDS la naștere. Numeroase studii sunt direcționate spre cercetarea metodelor de profilaxie a SDRDS la prematuri [2, 3, 14, 18]. Astfel, se recomandă stabilizarea respiratorie a prematurului încă din perioada antenatală prin efectuarea profilaxiei detresei respiratorii cu glucocorticosteroizi, continuată în sala de naștere prin ventilația mecanică manuală cu balon Ambu sau T-piece, în paralel cu administrarea surfactantului exogen, și apoi în secția reanimare și terapie intensivă nou-născuți (RTI nn), urmată la necesitate de diferite tipuri de ventilație invazivă și neinvazivă [20, 21].

Descrierea situației în domeniul de cercetare și identificarea problemelor de cercetare. Incidența și severitatea bolii membranelor hialine sunt invers proporționale cu vârsta de gestație (v.g.). Astfel, la v.g. 23-25 săptămâni incidența SDRDS este de 91%, la 26-27 săptămâni – de 88%, la 28-29 săptămâni – 74%, la 30-31 săptămâni – 52% [33]. După alte studii, fiecare al 3-lea prematur născut la 30-31 s.g. suferă de SDRDS. Datele europene relevă că, în funcție de greutatea la naștere, incidența SDRDS este de 42% în rândul nou-născuților cu greutatea la naștere 501-1500 g, defalcată astfel: 71% la prematurii cu greutatea la naștere 501 - 750 g, 54% la prematurii cu greutatea la naștere 751-1000 g, 36% la prematurii cu greutatea la naștere 1001-1250 g și 22% la prematurii cu greutatea la naștere 1251-1500 g. SDRDS apare ca urmare a secreției insuficiente a surfactantului de către pneumocitele premature, ceea ce are drept consecință formarea de atelectazii, dereglarea raportului ventilație/perfuzie, hipoventilarea alveolară cu hipoxie și hipercapnie. Acidoza respiratorie și/sau metabolică asociată, prin vasoconstricția pulmonară rezultată, afectează integritatea endoteliului și epitelului alveolar, astfel formându-se exsudat proteic, care apoi se transformă în membrane hialine [1].

Deficitul de surfactant este responsabil de micșorarea capacității reziduale funcționale cu creșterea spațiului mort pulmonar. Șuntul stânga-dreapta prin persistența canalului arterial (CAP) asociat cu raportul ventilație/perfuzie crescut influențează aproximativ 80% din debitul cardiac [8].

Profilaxia antenatală a SDRDS, ca și orice complicație a prematurității, se efectuează în primul rând prin prevenirea nașterii premature. Dacă acest eveniment nu poate fi evitat, există intervenții obstetricale care reduc mortalitatea și morbiditatea neonatală prin SDRDS. Una dintre acestea este profilaxia antenatală a detresei respiratorii cu glucocorticosteroizi [3].

Terapia antenatală cu glucocorticosteroizi duce la modificări structurale și biochimice care îmbunătățesc ventilația (inclusiv parametrii de volum, tensiune) și schimbul de gaze la nivel pulmonar. Aceste modificări sunt consecința maturizării rapide a pneumocitelor de tip 1 și 2. Sala de naștere este etapa următoare unde echipa neonatală stabilizează prematurul din punct de vedere respirator. Strategia de start, axată pe esența etiologiei SDRDS, cu scop profilactic și/sau terapeutic, este administrarea de surfactant. Administrarea de surfactant compensează deficitul apărut din cauza imaturității pulmonare, dar nu are niciun efect asupra leziunilor alveolare apărute în urma dezvoltării SDRDS [14].

Administrarea precoce sau tardivă, profilactică sau terapeutică de surfactant reduce mortalitatea și morbiditatea neonatală prin DBP. Administrarea precoce de surfactant s-a dovedit a fi mai eficientă decât administrarea sa tardivă, prin reducerea incidenței barotraumelor, diminuarea pe termen lung a incidenței bronhodisplaziei pulmonare (BDP) și CAP. Studiile au demonstrat eficiența metodei INSURE (intubare + administrare de surfactant + extubare și plasare pe NCPAP), prin reducerea intubării de rutină, a incidenței nou-născuților ventilați mecanic și scăderea incidenței hemoragiei intraventriculare [24].

Un alt aspect în tratamentul SDRDS este ventilația pulmonară adecvată. Aceasta poate fi atât invazivă, adică dirijată de aparatul de ventilație, cât și neinvazivă, utilizând presiunea pozitivă intraalveolară pentru expir (CPAP) [23].

Studiile actuale în domeniu au demonstrat că stabilizarea în sala de naștere utilizând CPAP reduce rata de administrare a surfactantului cu 45-50% în rândul prematurilor ale căror mame au urmat cura completă de glucocorticosteroizi antenatal și care s-au născut în prima săptămână după terminarea profilaxiei cu glucocorticosteroizi, chiar și în cazul prematurilor extrem de mici, născuți la v.g. 24 0/7 săpt. – 27 6/7 săpt [23].

O altă verigă în tratamentul SDRDS este administrarea corectă de oxigen. De obicei, nou-născuții prematuri necesită ventilație cu variații de presiune, dar unii prematuri necesită și suport respirator cu concentrații mari de oxigen. Prematurii extrem de mici, în majoritatea cazurilor, după administrarea surfactantului necesită suport respirator mecanic (VAP) pentru a asigura un raport adecvat între ventilație și perfuzia gazelor sangvine [7].

Barotraumele, volutramele sunt complicații frecvent întâlnite în sala de naștere, în special în resuscitarea prematurului. Incidențele acestora sunt direct proporționale cu nivelul presiunilor folosite și invers proporționale cu vârsta de gestație a prematurilor resuscitați, deci este extrem de importantă efectuarea unei măsurători fixe, precise a presiunilor și fluxurilor utilizate în resuscitarea neonatală [18].

Deși balonul nu poate asigura presiune pozitivă continuă la sfârșitul expirului (PPSE), iar concentrația oxigenului administrat cu ajutorul lui nu poate fi titrată cu exactitate, acesta rămâne prima opțiune în resuscitarea neonatală, deoarece este la îndemâna oricărui medic, nu necesită alte conexiuni, este comod, de dimensiuni mici și poate fi cu ușurință transportat oriunde. Resuscitatorul T-piece are avantajul asigurării unei ventilații mecanice calitative, mai fiziologice, prin asigurarea PPSE și oferă medicului neonatolog posibilitatea măsurării fixe nu doar a concentrației de oxigen administrat, dar și a presiunii maxime în inspir (PMI), astfel protejând copilul de o eventuală barotraumă [21].

Majoritatea studiilor comparative între diferite dispozitive de ventilație cu presiune pozitivă în timpul resuscitării primare implică efectele imediate în sala de naștere, și anume asupra scorului Apgar, care este în medie cu 2 puncte mai mare la 5 minute în lotul prematurilor resuscitați cu T-piece, și asupra SaO_2 la 5 minute de viață, care din punct de vedere statistic nu diferă în lotul celor ventilați cu balon și celor ventilați cu T-piece [21, 25, 27].

Un studiu comparativ efectuat în 2014, care a avut ca obiectiv compararea efectelor ventilației mecanice cu diferite dispozitive, s-a axat pe efectele imediate ale administrării de presiune stabilă. Studiul a demonstrat că, deși la 2 minute de viață nu sunt diferențe semnificative în privința alurii ventriculare și SaO_2 între loturi, la resuscitarea prematurilor ventilați cu T-piece s-au utilizat valori ale PMI și FiO_2 mai mici, ceea ce protejează prematurul de barotraume și hiperoxie [20].

PPSE contribuie la clearance-ul lichidului fetal pulmonar, menținând astfel capacitatea reziduală funcțională adecvată. S-a stabilit că recrutarea alveolară în ventilară cu resuscitatorul T-piece este net superioară celei cu balon Ambu, ceea ce duce la diminuarea riscului de barotraumă și secundar scade nevoia de intubație endotraheală. Actualmente, sunt studii efectuate pe manechin care au comparat efectul diferitor dispozitive de resuscitare și care au demonstrat avantajele T-piece prin: setarea presiunii mai aproape de presiunea-țintă prestabilă cu puțină variație, capacitatea de a furniza un inspir mai prelungit și un volum Tidal mai stabil.

Au fost, însă, evidențiate și dezavantajele T-piece: configurare tehnică mai dificilă, mai mult timp necesar pentru a regla presiunea în timpul resuscitării, scurgeri mai mari prin mască și capacitate mai redusă de a detecta schimbări ale complianței [3, 11].

Problema abordată vizează studierea resuscitării adecvate ca o componentă importantă în tratamentul nou-născuților prematuri cu insuficiență respiratorie prognozată, elaborarea metodelor non-invazive de oxigenare pentru protecția țesutului pulmonar, evitarea surplusului de oxigen pentru stoparea procesului de formare a radicalilor liberi, care la rândul lor, prin creșterea producției citokinelor inflamatorii, vor acționa negativ asupra dezvoltării țesutului pulmonar.

Scopul studiului: a fost elucidarea particularităților etiopatogenetice, clinice ale detresei respiratorii cauzate de deficitul de surfactant și optimizarea suportului respirator la nou-născuții prematuri mai mici de 34 săptămâni de gestație, pentru a elabora un model de conduită a suportului respirator non-invaziv.

Obiectivele studiului:

1. Studierea factorilor de risc și a supraviețuirii nou-născuților cu sindrom de detresă respiratorie prin deficit de surfactant, cu termen de gestație mai mic de 34 săptămâni.
2. Particularizarea studiului clinic și paraclinic al nou-născuților mai mici de 34 săptămâni de gestație cu sindrom de detresă respiratorie prin deficit de surfactant.
3. Stabilirea complicațiilor pulmonare și extrapulmonare în sindromul de detresă respiratorie prin deficit de surfactant la nou-născuții prematuri mai mici de 34 săptămâni de gestație, în funcție de nivelul maternității.
4. Compararea suportului respirator invaziv și non-invaziv la copiii prematuri mai mici de 34 săptămâni de gestație începând din sala de naștere.
5. Argumentarea indicațiilor pentru inițierea diferitor tipuri de suport respirator la nou-născuții prematuri mai mici de 34 săptămâni de gestație, în corelare cu nivelul centrului de îngrijire neonatală (primar, secundar și terțiar).
6. Evaluarea rezultatelor gazelor sangvine în funcție de metoda de suport respirator aplicată la nou-născuții prematuri mai mici de 34 săptămâni de gestație.
7. Determinarea corelațiilor dintre metodele de suport respirator la diferite etape de îngrijire a nou-născuților prematuri mai mici de 34 săptămâni de gestație.
8. Impactul regionalizării serviciului de perinatologie și transportării nou-născuților asupra mortalității și morbidității prematurilor mai mici de 34 săptămâni de gestație suferinzi de sindrom de detresă respiratorie prin deficit de surfactant.
9. Reconceptualizarea metodologiei aplicării suportului respirator la nou-născuții prematuri mai mici de 34 săptămâni de gestație cu elaborarea unui model de conduită a acestor copii.

Metodologia cercetării științifice: s-a întemeiat pe clasificarea ghidului ICM 10, pe conceptul fiziopatologiei de diagnostic al detresei respiratorii la nou-născuții prematuri, pe managementul detresei respiratorii la nou-născuții prematuri elucidat în multe surse actuale din literatura de specialitate. Studiul complex clinic, paraclinic, retrospectiv efectuat în baza a 1531 nou-născuți prematuri < 34 s.g. și studiul prospectiv și caz-control pe un lot de 750 prematuri < 34 s.g., a fost realizat în baza unui chestionar special în care au fost înregistrate rezultatele examenului clinic, paraclinic, rezultatul examinărilor speciale. Ca suport pentru studierea indicilor de natalitate, mortalitate, morbiditate al nou-născuților prematuri au fost folosite datele publicate de Centrul Național de Management în Sănătate. Datele obținute în cadrul studiului au fost analizate folosind soft-ul SPSS V.21 (IBM StatisticalPackage for the Social Sciences, Chicago, Illinois). Analiza statistică a fost aplicată pentru estimarea corelației dintre datele etiologice, patofiziologice, clinico-paraclinice ale detresei respiratorii la nou-născuții prematuri.

Noutatea și originalitatea științifică a rezultatelor obținute: Au fost identificați factorii de risc ai nașterii premature și SDRDS cu reconceptualizarea metodologiei aplicării suportului respirator la nou-născuți prematuri < 34 s.g., în scopul eficientizării tratamentului cu

implementarea noilor tehnologii de tratament al patologiei aparatului respirator; a fost fundamentată metodologia aplicării suportului respirator non-invaziv.

Problema științifică aplicativă de importanță majoră soluționată în cadrul studiului a constat în elaborarea unui model de conduită a suportului respirator non-invaziv la nou-născuții prematuri ≤ 34 săptămâni de gestație, ceea ce a contribuit la optimizarea conduitei acestor copii prin micșorarea ratei de morbiditate, a complicațiilor imediate și la distanță cu majorarea ratei de supraviețuire a nou-născuților prematuri ≤ 34 săptămâni de gestație.

Semnificația teoretică: constă în fundamentarea cunoștințelor privind corelațiile dintre manifestările clinice, paraclinice, fiziopatologice ale sindromului de detresă respiratorie cauzat de deficit de surfactant la nou-născuții prematuri mai mici de 34 săptămâni de gestație. Prin evidențierea particularităților clinice, paraclinice ale copiilor prematuri mai mici de 34 săptămâni de gestație, studiul a emis prototipul algoritmului de evaluare complexă a copiilor prematuri mai mici de 34 săptămâni de gestație, precum și implementarea unei metode noi de suport respirator non-invaziv, ceea ce reprezintă o importanță incontestabilă pentru practica medicală.

Valoarea aplicativă a studiului: rezultatele cercetării au argumentat direcționarea fundamentată a indicațiilor aplicării suportului respirator la nou-născuții prematuri mai mici de 34 săptămâni de gestație în corelație cu nivelul Centrului de Perinatologie (primar, secundar, terțiar); au permis crearea unui suport teoretic și aplicativ pentru elaborarea algoritmului clinic al suportului respirator la nou-născuții prematuri mai mici de 34 săptămâni de gestație; au permis optimizarea diagnosticului și tratamentului nou-născuților prematuri ≤ 34 săptămâni de gestație cu sindrom de detresă respiratorie cauzat de deficit de surfactant.

Rezultatele științifice principale înaintate spre susținere:

1. Identificarea particularităților clinico-paraclinice, factorilor de risc, pentru nașterea prematură și sindromul de detresă respiratorie prin deficit de surfactant.
2. Aprecierea metodologiei de suport respirator la nou-născuții prematuri mai mici de 34 săptămâni de gestație cu sindrom de detresă respiratorie prin deficit de surfctant, în dependență de nivelul Centrului de Perinatologie.
3. Valorificarea suportului respirator non-invaziv vs suport respirator invaziv la nou-născuții prematuri mai mici de 34 săptămâni de gestație.
4. Evaluarea impactului suportului respirator non-invaziv asupra morbidității și mortalității neonatale.
5. Elaborarea unui algoritm de management pentru sindromul de detresă respiratorie cauzat de deficit de surfactant la nou-născuții prematuri ≤ 34 săptămâni de gestație, prin aplicarea strategiilor de reducere a edemului pulmonar.

Implementarea rezultatelor științifice: rezultatele studiului au fost apreciate ca având valoare științifică și în baza lor s-au elaborat 2 Protocoale Clinice Naționale: „Sindromul de detresă respiratorie prin deficit de surfactant” și „Enterocolita ulceronecrotică”; 3 Protocoale Clinice Instituționale: „Administrarea non-invazivă a surfactantului la nou-născuții prematuri – metoda LISA”, „Utilizarea resuscitatorului T-piece în sala de naștere” și „Utilizarea CPAP la nou-născuții prematuri”; un „Algoritm de îngrijire și suport respirator al nou-născuților cu vârsta de gestație mai mică de 34 săptămâni de gestație”, care sunt folosite în procesul didactic al catedrei Pediatrie și neonatologie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”, în activitatea secțiilor Reanimare și terapie intensivă nou-născuți, sălile de naștere, secțiile de îngrijire a nou-născuților, secția prematuri, obstetrică. De asemenea datele studiului au fost reflectate în monografia „Strategii terapeutice în sindromul de detresă respiratorie prin deficit de surfactant la prematuri”

Aprobarea rezultatelor științifice. Rezultatele științifice de etapă și cele definitive ale prezentului studiu au fost raportate și discutate în cadrul diferitor foruri științifice naționale și internaționale: II науково-практичний конференції Асоціації акушерів-гінекологів України „Кесарів розтин у сучасному акушерстві” (Сочи, 1998); Conferința științifică cu participare

internațională „Fiziologia i patologieя новонароджених”, MS al Ucrainei, Academia de Medicină „P.L. Șupica” (Kiev, 2007); Conferința a II-a moldo-română „Zilele Neonatologiei Moldave. Nou-născutul cu risc”, AMP RM (Gura Humorului, 2009); Conferința „Zilele Neonatologiei Moldave. Managementul calității în secțiile de obstetrică și neonatologie” (Slănic-Moldova 2011); Congresul Național de Neonatologie cu participare internațională cu tema „Aspecte etice în neonatologie. Durerea la nou-născut” (Iași, 2011); XVI Конгресс Педиатров России с Международным участием „Актуальные проблемы педиатрии” (Москва, 2012); Conferința a V-a „Zilele Neonatologiei Moldave” cu participare internațională (Vadul lui Vodă, 2012); Conferința a VI-a Zilele Neonatologiei Moldave „Patologia malformativă neonatală” (Văratec, 2013); Congresul Pediatriilor „Neonatal morbidity and mortality – prospective study in two level III maternity hospitals from different countries” (Sankt Petersburg, 2013); Congresul al V-lea al Federației Pediatriilor Țărilor CSI (Chișinău, 2013); Probleme de alimentație (Munchen, 2013); The 8th World Congress of Perinatal Medicine in Developing Countries „A healthy mother procreates the future” (Cancun, 2014); Congres de Perinatologie (Salonic, 2014); Congresul al VIII-lea al Pediatriilor din țările CSI (Soci, 2015); Научная сессия „От трансляционных исследований – к инновациям” посвященная 35-летию ФГБУ „СЗФМИЦ имени В.А. Алмазова” Минздрава России (Санкт-Петербург, 2015); The 13th European Conference on Pediatric and Neonatal Mechanical Ventilation (Montreux, 2016); The 3rd National Neonatology Conference (Târgul Mureș, 2016); Radiologia Intervențională în Pediatrie (Paris, 2016); Zilele Neonatale Moldave, (Murighiol, 2017); A XIX Conferință Națională de Neonatologie (Iași, 2017); XXVII Semaine Médicale Balkanique (Chișinău, 2002); Conferința științifico-practică cu participare internațională „Actualități în neurologia nou-născutului și sugarului”, USMF „Nicolae Testemițanu 60 de ani”, Chișinău, 2005; Conferința moldo-română „Zilele Neonatologiei Moldave”, AMP din RM, Asociația de Neonatologie din România (Vadul lui Vodă, 2008); Conferința a II-a Națională de Medicină Perinatală cu participare internațională, APM din RM (Chișinău, 2006); Congresul al V-lea al Pediatriilor și Neonatologilor din Republica Moldova cu participare internațională (Chișinău, 2009); Conferința a III-a moldo-română „Zilele Neonatologiei Moldave”, AMP din RM (Ivancea, 2010); Conferința științifică anuală a ICȘDOSMșiC, în comun cu Asociațiile Republicane ale Medicilor obstetricieni-ginecologi, pediatri și neonatologi, consacrată realizărilor științifice ale colaboratorilor ICȘDOSMșiC, (Chișinău, 2010); Conferința științifică anuală a ICȘDOSMșiC, în comun cu Asociațiile Republicane ale Medicilor obstetricieni-ginecologi, pediatri și neonatologi, consacrată realizărilor științifice ale colaboratorilor ICȘDOSMșiC (Chișinău, 2011); Conferința „Actualități în Perinatologie”, din cadrul Expozitiei „MoldMedizin & MoldDent” (Chișinău, 2012); Ședința comună a Asociațiilor Medicilor de Familie și Medicilor Neonatologi „Supravegherea sugarului și prematurului cu masă mică și extrem de mică la naștere după externare din staționar până la doi ani” (Chișinău, 2013); Seminarul „Controlul și profilaxia infecției nozocomiale” (Chișinău, 2013); Conferința Națională „Strategia optimizării sistemului perinatal și asistenței mamei și copilului în Republica Moldova” (Chișinău, 2014); Conferința a VII-a moldo-română „Zilele Neonatologiei Moldave”, AMP din RM (Chișinău, 2014); Conferința Națională „Patologia extragenitală asociată sarcinii, nașterii și lăuzei” (Chișinău, 2015).

Rezultate tezei au fost discutate și aprobate la ședința Departamentului Pediatrie, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (proces-verbal nr.3 din 27.09.2017), Seminarul Științific Extern de Profil (proces-verbal din 23.11.2017) și Seminarul Științific de profil Pediatrie și Neonatologie 322.01 (proces-verbal nr.5 din 27.12.2017).

Publicațiile la tema tezei: La tema tezei au fost publicate 64 de lucrări științifice, inclusiv 1 monografie monoautor și 10 monografii colective, 32 de articole și 6 teze, 15 protocoale, 8 brevete de invenție, capitole în ghiduri și recomandări metodice.

Volumul și structura tezei: lucrarea este expusă pe 237 pagini de text de bază și se compartimentează în introducere, 6 capitole, concluzii generale, recomandări practice, indicele bibliografic citează 238 de surse literare. Teza este ilustrată cu 193 tabele, 147 de figuri și 6 anexe.

Cuvinte-cheie: prematur, sindrom de detresă respiratorie, transportare *in utero*, ventilație artificială pulmonară, T-piece, presiune pozitivă continuă, metoda INSURE, Less Invasive Surfactant Administration (LISA), ventilație cu frecvență înaltă.

CONȚINUTUL TEZEI

1. PROBLEMA SUPTULUI RESPIRATOR LA NOU-NĂSCUȚII PREMaturi

Primul capitol cuprinde abordarea teoretică a problemei ce reflectă aspectele generale ale nașterilor premature, factorii etiologici, frecvența și măsurile de profilaxie a nașterilor premature, inclusiv strategii de profilaxie a celei mai frecvente complicații a prematurității – SDRDS. Acest capitol abordează problema sindromului de detresă respiratorie la nou-născuții prematuri în aspect clinic, etiopatogenetic și de diagnostic diferențial. Un subcapitol aparte se referă la procesele de adaptare perinatală a plămânilor și noile strategii de ventilație în SDRDS la nou-născuții prematuri cu alegerea metodei optime de administrare a surfactantului.

2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE

2.1 Caracteristicile clinico-statutare ale lotului de studiu. Pentru realizarea cercetării și obiectivelor investigaționale trasate a fost efectuat un studiu de tip retrospectiv și prospectiv, de cohortă, caz-control, pe o cohortă de copii prematuri cu termenul de gestație ≤ 34 săptămâni în clinica Neonatologie a Departamentului Pediatrie al USMF „Nicolae Testemițanu”, aflați la tratament în secția Reanimare și Terapie Intensivă nou-născuți a Instituției Medico-Sanitare Publice Institutul Mamei și Copilului.

Designul studiului a presupus o cercetare în câteva etape: studiu retrospectiv, prospectiv, caz-control și prelucrarea statistică a datelor.

Etapa I a inclus studiul retrospectiv și a constat din evaluarea stării sănătății mamei, evoluției sarcinii, din determinarea factorilor de risc posibili pentru nașterea prematură. De asemenea, s-au analizat metodele profilactice efectuate antenatal pentru SDRDS și termenele transferului grăvidelor cu amenințare de naștere prematură la Centrul de Perinatologie de nivel terțiar. La această etapă s-au selectat grupele de cercetare prin metoda interviului și examinării fișelor de observație.

Etapa II a inclus studiul prospectiv. S-a efectuat prin evaluarea suportului respirator invaziv la nou-născuții prematuri și determinarea factorilor de risc în metodologia respiratorie invazivă. Pentru cercetare la această etapă au fost selectate două loturi: lotul de cercetare L_1 , care a inclus nu mai puțin de 202 nou-născuți prematuri ai căror mame au fost diagnosticate cu patologie și lotul de control L_0 , care a inclus nu mai puțin de 202 nou-născuți ai mamelor fără patologie sarcinii.

Etapa III – studiu caz-control. La această etapă a fost proiectat un studiu clinic controlat cu selectarea randomizată a subiecților. În acest mod în cercetare la etapa a treia au fost create două loturi: lotul de cercetare L_1 a inclus nu mai puțin de 122 de nou-născuți prematuri cu detresă respiratorie tratați prin metoda contemporană – suport ventilator non-invaziv și lotul de control L_0 care a inclus nu mai puțin de 122 de nou-născuți prematuri cu detresă respiratorie tratați prin metoda acceptată – suport respirator invaziv.

Etapa IV – prelucrarea statistică a datelor. Studiul s-a desfășurat cu respectarea cerințelor etice ale cercetării.

Cercetarea a presupus că toți părinții subiecților incluși în studiu au semnat acordul informat.

Astfel, au fost enunțate următoarele criterii de includere în/ excludere din studiu:

Criterii de includere:

1. Nou-născuți prematuri cu termenul de gestație ≤ 34 săptămâni.

2. Acordul părinților sau îngrijitorilor legitimi.

Criterii de exclude:

1. Nou-născuții cu malformații congenitale, fetopatii, hidrops fetal.

2. Nou-născuții cu RDIU cu termen de gestație mai mare de 34 săptămâni.

3. Refuzul părinților de a participa în studiu.

La mod general, s-au conturat următoarele studii incluse în cercetare:

Studiul I: cercetarea retrospectivă efectuată pe un lot de 1531 subiecți, divizați în 2 loturi în dependență de modalitatea de transport: 458 nou-născuți prematuri cu termen ≤ 34 s.g. – transportați postnatal prin intermediul serviciului AVIASAN și 1073 – transportați *in utero*. Acesta a reflectat anamneza mamei, modul de transportare a nou-născuților de la nivel primar și secundar la nivel terțiar, dinamica mediei vârstei de gestație a nou-născuților ≤ 34 s.g. internați în secția RTI nou-născuți, complicațiile precoce și tardive, incidența SDRDS, mortalitatea copiilor cu GFMN și GEMN în funcție de modul transportării.

Studiul II: prospectiv, a inclus 750 nou-născuți prematuri cu vârsta ≤ 34 s.g., la care au fost analizate datele din fișele medicale, inclusiv analiza scorului Apgar, scorului Silverman, indicii hemodinamici (TA sistolică, TA diastolică, TA medie, FCC), respiratori (FR și SaO_2), indicii echilibrului acido-bazic (la naștere din vena ombilicală, la transfer în secție din sala de naștere și în cazul agravării stării copilului), tratamentul suportiv (indicii suportului respirator – PIP, PEEP, FiO_2 , amplitudinea, fluxul O_2), datele imagistice – radiografia cutiei toracice, ecocardiografia, cranioscopia. Rezultatele au fost comparate în funcție de metoda transferului la etapa terțiară (*in utero* vs transport neonatal). Studiul a inclus trei loturi: Lotul I – 476 nou-născuți prematuri (63,5%) născuți în IMSP IMC (maternitate de nivel III); Lotul II – 240 nou-născuți prematuri (32%) transferați de la nivel I și II prin intermediul serviciului AVIASAN la nivelul III; Lotul III – 34 nou-născuți prematuri (4, 5%) născuți în IMSP IMC Chișinău cărora li s-a administrat surfactant prin metoda LISA (*Less Invasive Surfactant Administration*) (figura 2.1).

Studiul III: caz-control, a inclus 34 de nou-născuți prematuri cu termenul de gestație ≤ 34 săptămâni cu SDRDS dependent de metoda administrării surfactantului (invaziv vs non-invaziv prin metoda LISA). La etapa studiului prospectiv în perioada 2013-2014 ponderea copiilor prematuri cu vârste de gestație mai mici de 37 săptămâni a fost de 51.1% din numărul total al nou-născuților îngrijiți în IMSP IMC, dintre care nou-născuți cu vârsta de gestație mai mică de 34 săptămâni au fost 34.5% din numărul total de nou-născuți îngrijiți și 67.5% din numărul total al prematurilor.

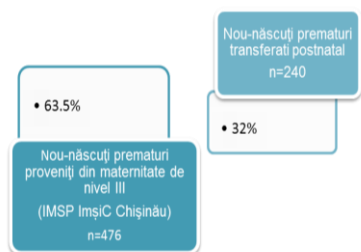


Figura 2.1. Incidența prematurilor în loturile de studiu

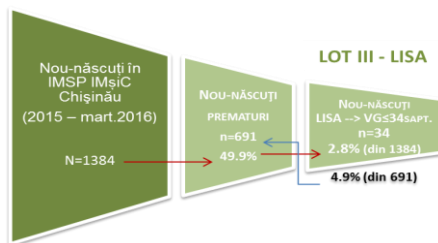


Figura 2.2. Incidența prematurilor la care a fost aplicată metoda LISA în perioada 2015 – mart.2016

Odată cu introducerea în anul 2015 a metodei de administrare non-invazivă a surfactantului LISA, a fost inițiat prezentul studiu caz-control, care a inclus 34 nou-născuți ≤ 34 săptămâni la care s-a administrat surfactant prin metoda LISA.

În perioada 2015-2016 (în cadrul studiului caz-control), proporția nou-născuților cu vârsta de gestație ≤ 34 săptămâni care au beneficiat de administrarea surfactantului prin metoda LISA a fost de 2.8% din numărul nou-născuților îngrijiți în IMSP IMC și de 4.9% din numărul total al prematurilor născuți în această perioadă (Figura 2.2).

Testele utilizate în evaluarea clinică și paraclinică: scorul Apgar la 1 și 5 minute, scorul Silverman, evaluarea gazelor sangvine, examenul imagistic – radiografia cutiei toracice și abdomenului, neurosonografia și doppler cardiac, pulsoximetria, oftalmoscopia, studiul morfologic al pulmonilor și placentei, evaluarea parametrilor suportului respirator. Au fost utilizate sistemele de resuscitare balon și mască, T-piece, CPAP, VAP, HFOV.

2.2 Prelucrarea statistică. Rezultatele studiului au fost analizate folosind soft-ul SPSS V.21. (*IBM Statistical Package for the Social Sciences*, Chicago, Illinois).

Studiul statistic a abordat două aspecte: statistica descriptivă și statistica analitică. Statistica descriptivă a prezentat clasificarea și sintetizarea datelor de observație. Aceasta a concentrat informația existentă cu ajutorul anumitor indicatori statistici ce exprimă caracteristici și tendințe ale parametrului studiat. Determinarea intervalelor de variație a indicatorilor statistici și testarea ipotezelor statistice s-a realizat cu nivel de încredere de 95%, rezultând un prag de semnificație $p = 0.05$.

Verificarea ipotezelor statistice referitoare la parametrii analizați din perspectiva unor diferiți factori de grupare (variabile independente) a fost realizată pe baza unor teste statistice specifice, în funcție de caracteristicile datelor. Astfel, dacă datele analizate au prezentat o distribuție normală la nivelul populației, am utilizat metoda inferențială parametrică – respectiv ANOVA cu un singur factor intergrup (OneWay Anova), iar dacă asumția cu privire la normalitatea distribuției nu a fost îndeplinită, am aplicat metode inferențiale nonparametrice, respectiv testul U generalizat, denumit și Kruskal-Wallis sau proba medianei extinse, opțiunea depinzând de particularitățile datelor.

Omogenitatea parametrilor studiați, considerată din punctul de vedere al dispersiei (distribuții normale), a fost demonstrată de rezultatele testului Levene (distribuție normală $\rightarrow p > 0.05$, 95%CI). Pentru analiza comparativă a fost aplicat testul OneWay Anova (95%CI), cunoscut și sub denumirea de analiză dispersională sau analiză de varianță. De asemenea, au fost aplicate testele t Student, Pearson- χ^2 , Fisher, ANOVA, regresie liniară, regresie logistică și analiza Cox regression model. Pentru variabilele continue s-au calculat indicatorii statistici descriptivi (medie, deviație standard, eroare standard, minim, maxim și intervale cuartile etc.).

În cazul variabilelor categoricale sau ordinale s-a urmărit analiza neparametrică ce are la bază teste de comparație bazate pe o distribuție Chi-pătrat. Testul Chi-pătrat Pearson este cel mai utilizat tip de test de semnificație χ^2 (de multe ori lipsește numele „Pearson”) și privește asocierea coloanelor și liniilor unui Tabel cu două intrări, frecvențe încrucișate ce privesc variabile discrete sau discretizate.

Corecția Yates (cunoscută și drept corecția de continuitate – continuity corrected chi-square) a fost aplicată atunci când au existat celule cu mai puțin de 5 elemente. Prin corecția Yates se obține o mai bună aproximare a distribuției binomiale, rezultatul este conservator în sensul că se obține mai greu semnificația decât la aplicarea directă a testului χ^2 .

Compararea datelor se poate realiza și pe baza intervalelor de încredere. În momentul suprapunerii acestora, nu va exista diferență statistică semnificativă. Intervalul estimat este datorat variației intrinseci existente în cadrul experimentului, dar și lipsei de informație dependentă de volumul eșantionului. Astfel, dacă valoarea calculată punctuală a mediilor din două eșantioane diferă, nu putem trage concluzia existenței diferenței la nivel de populație, fără un studiu statistic specific. Diferența găsită poate fi motivată prin dispersia valorilor existentă în populație.

Metoda Wilson de calcul al limitelor de variație este o corecție a tehnicii clasice, bazată pe determinarea erorii standard, prin indicatorii estimați. Sunt frecvente situațiile în care condițiile de verificare pentru estimarea intervalului standard de variație nu sunt satisfăcute.

Indicatorii de corelație și regresie servesc la exprimarea legăturilor funcționale, cauzale între două sau mai multe caracteristici ale unui fenomen sau colectivități.

Pe baza acestor analize statistice au fost verificate ipoteze, acestea fiind confirmate sau infirmate de rezultatele obținute.

3. FACTORI DE RISC MATERNO-FETALI IMPLICAȚI ÎN DECLANȘAREA NAȘTERII PREMATURE. SUPRAVIEȚUIREA NOU-NĂSCUȚILOR ≤ 34 SĂPTĂMĂNI DE GESTAȚIE

3.1 Rolul transportării antenatale elucidat în baza unui studiu retrospectiv.

La etapa studiului retrospectiv au fost incluși 1531 de copii cu GFMN și GEMN, în perioada 2004-2012, dintre care 458 (30%) au fost copii transferați de la nivelele I și II la nivelul III prin intermediul serviciului AVIASAN (post-partum), iar 1073 (70%) au fost copii născuți în clinica IMSP IMC (Figura 3.1). În perioada 2004-2012 numărul copiilor cu GFMN și GEMN transportați *in utero* la nivel terțiar a crescut, în special această majorare s-a observat în grupul copiilor ≤ 999 g – de la 1% (3 copii) în anul 2004 la 18,3% (53 de copii) în anul 2012.

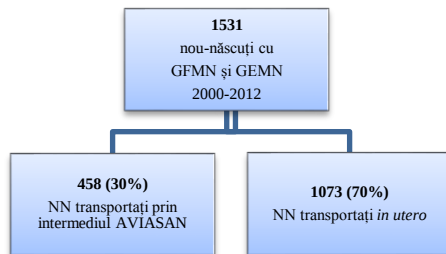


Figura 3.1 Incidența prematurității pe anii 2004-2012

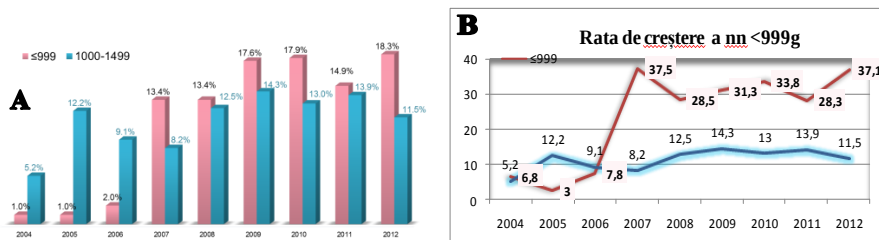


Figura 3.2 Repartizarea nou-născuților cu GFMN și GEMN pe anii 2004-2012 în utero (A) și rata de creștere a acestor nou-născuți pe perioada numită (B)

Incidența copiilor cu masa la naștere 1000-1499 g s-a dublat, de la 5,2% la 11,5%. Totodată, se poate de menționat că a crescut raportul nou-născuților ≤ 999 g față de cei cu masa la naștere 1000-1499 g. Studiul comparativ al copiilor transportați *in utero* vs cei transportați postnatal în perioada 2004-2012 a arătat că 70% dintre copiii internați la nivelul III – IMSP IMC, au fost cei transportați *in utero*, în special cei cu masa la naștere ≤ 999 g, demonstrându-se astfel o bună organizare a serviciului de regionalizare al asistenței perinatale (Figura 3.2).

Indicatori ai patologiei sarcinii și nașterii premature a nou-născuților internați în RTI NN în perioada 2004-2012

Una din cauzele nașterii premature este patologia infecțioasă maternă, legată de infecția tractului urogenital. În literatura de specialitate este descris rolul infecției ascendente vaginale în declanșarea nașterii premature cu membrane amniotice intacte și lipsa semnelor

clinice ale infecției. Incidența ITU la mame a crescut semnificativ de la 42% (42 de cazuri) în anul 2004 până la 65.2% (133 de cazuri) în anul 2012. Nașterea prematură poate fi influențată nu doar de patologia maternă, dar și de factori combinați feto-materni: **preeclampsia, sarcina multiplă, prezentațiile patologice ale fătului, operația cezariană**. Incidența preeclampsiei a înregistrat creștere în perioada 2004-2012 (8% - 27%), dar majorarea cea mai importantă a avut loc în anul 2008 (21.8% – 42 de cazuri), când în RM s-a inițiat înregistrarea copiilor mai mari de 500 g, față de anul 2007 (13.3 – 20 cazuri) (figura 3.3).

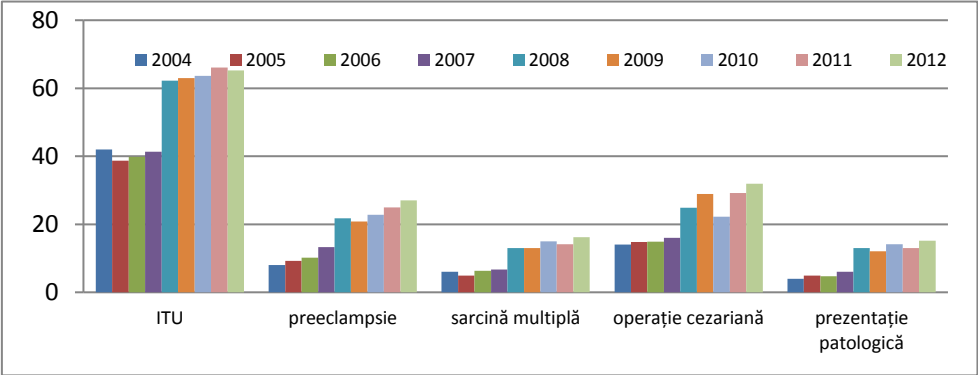


Figura 3.3. Indicatori ai patologiei sarcinii și nașterii premature a nou- născuților internați în RTI NN în perioada 2004-2012

Transportarea reprezintă un factor stresant pentru NN, ceea ce impune necesitatea respectării corespunzătoare a condițiilor transportării gravidei la un centru terțiar. Evaluarea morbidității și mortalității nou-născuților cu GFMN și GEMN transportați in utero vs transport postnatal, în perioada 2004-2012, a evidențiat diferență semnificativă între aceste 2 grupuri de copii. La copiii care au fost transportați postnatal s-a constatat o incidență mai mare a următoarelor patologii: hipoglicemiei (20.7 vs 12.9, p<0.001), hipotermiei (3.1 vs 0.6, p<0.001), SDRDS (46.3 vs 52.4, p<0.001), pneumotorax (1.1 vs 0.8, p<0.05) și HIV (28.4 vs 25.3, p=0.04). Pe de altă parte, complicațiile au avut o frecvență mai mare la copiii mai gravi născuți din mame cu patologii severe asociate gravidității și nașterii și transferate la nivel terțiar; la acest grup de copii s-a atestat mai des hemoragia pulmonară (3.7 vs 1.3, p< 0.001), IIU (22.5 vs 16,8, p>0.05), EUN (8.2 vs 6.6, p< 0.01), DBP (1.7 vs 0.2, p< 0.001), ROP (0.83 vs 0.2 p>0.05), din cauza aflării timp îndelungat la suport respirator. Mortalitatea mai mare în grupul nou-născuților transportați in utero, în comparație cu cei transportați postnatal, poate fi argumentată prin prezența complicațiilor severe atât în sarcină (copii din mame cu patologii severe) cât și în naștere. Rata deceselor este mai mare în grupul copiilor ≤999 g, cu o pondere mai mare în grupul copiilor transportați in utero (Tabelul 3.1).

Tabelul 3.1. Morbiditatea și mortalitatea nou-născuților cu GFMN și GEMN, transportați in utero vs postnatal în perioada 2004-2012

Parametrii studiate	Prematuri transportati in utero						Prematuri transportati postnatal						Total		P
	<999 g		1000-1499 g		Procent ponderal		<999 g		1000-1500 g		Procent ponderal				
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
	289		784		1073		61		397		458		1531		

Hipoglicemie la internare	22	7,6	117	14,9	139	13	10	16,4 ***	85	21,4*	95	20,7	234	15,3	<0.001
Hipotermie la internare	3	1	3	0,4	6	0,6	2	3,3 ***	12	3*	14	3,1	20	1,3	<0.001
IIU	116	40,1	125	15,9	241	22,5	42	68,9 **	35	8,8*	77	16,8	284	18,5	<0.001
SDRDS	178	61,6	319	40,7	497	46,3	34	55,7**	206	51,9*	240	52,4	737	48,1	<0.001
Pneumotorax	3	1	6	0,8	9	0,8	1	1,6***	4	1**	5	1,1	14	0,9	<0.05
Hemoragie pulmonară	21	7,3	19	2,4	40	3,7	1	1,6 ***	5	1,3**	6	1,3	46	3,0	<0.001
HIV	91	31,5	180	23	271	25,3	26	42,6 *	104	26,2*	130	28,4	401	26,2	p=0,04
EUN	35	12,1	53	6,8	88	8,2	6	9,8 **	24	6	30	6,6	118	7,7	<0.001
DBP	10	3,5	8	1	18	1,7	0	0	1	0,3	1	0,2	19	1,2	<0.001
ROP	6	2,1	3	0,4	9	0,8	0	0	1	0,3	1	0,2	10	0,7	>0,05
Letalitate	184	63,7	178	22,7	362	33,7	21	34,4**	63	15,9	84	18,3	446	29,1	<0.001

3.2. Evaluarea prospectivă a rolului comorbidităților materne în declanșarea nașterii premature ≤ 34 s.g. Patologia maternă. Factorii de risc materni au prezentat diferențe semnificative între cele trei loturi analizate, fiind mai frecvenți în maternitatea de nivel III. O singură excepție face diabetul gestațional care s-a atestat cu o frecvență mai mare în cazul nou-născuților din maternități de nivel I sau II (74.6%). Nu au fost diferențe semnificative între factorii de risc materni pentru ITU ($p=0.06$, 95%CI), polihidramnios ($p=0.937$), infecția TORCH ($p=0.152$) și sindrom HELP ($p=0.692$).

3.3 Modalitatea de realizare a nașterii premature în funcție de nivelul maternității: Metoda de elecție a fost nașterea pe cale naturală, totuși au existat și indicații clinice pentru terminarea sarcinilor prin operație cezariană. Din lotul de 750 de copii, 58,3% au fost născuți pe cale naturală, 37,7% prin operație cezariană urgentă și doar 4% prin operație cezariană planică. De menționat că operația cezariană de urgență a reprezentat o frecvență crescută în lotul 3 (58.8% – nivel III LISA), în timp ce nașterea naturală a fost în proporție de 76.3% în cazul nou-născuților din maternități de nivel I sau II. Asocierea felului nașterii cu lotul de studiu a fost semnificativă ($\chi^2=55.6$, $p<<0.01$, $r=-0.308$, 95%CI).

Prezența fătului la naștere a fost preponderent cea craniană – 613 cazuri, urmată de cea pelvină – 87, podalică – 36 și transversă – 14 cazuri. Prezența patologică a fost indicație pentru operația cezariană urgentă în 0,63% cazuri, în lotul 1.

3.4. Profilaxia antenatală cu corticosteroizi a SDRDS. Administrarea antenatală a glucocorticosteroizilor îmbunătățește rata supraviețuirii, reduce riscul SDRDS, EUN, HIV și s-a demonstrat că o doză mică de glucocorticosteroizi nu are efecte negative pe termen lung asupra fătului. Timpul optim de administrare este 24 h-7 zile. Administrarea antenatală a corticosteroizilor poate fi efectuată mamelor cu risc de naștere prematură la termen de la 26 la 34 de săptămâni de gestație. Timpul optim de administrare este de la 24 h până la 7 zile. Administrarea antenatală a corticosteroizilor și a surfactantului postnatal acționează sinergic în

îmbunătățirea complianței pulmonare. Cura cu dexametazon a fost efectuată la 64,7%, mai frecvent la nivelul III de îngrijire (80.5% – lotul 1; 76.5% – lotul 3) ($\chi^2=167.2$, $p<<0.01$, 95%CI).

3.5. Antibiopprofilaxia infecției cu streptococul grupului B în timpul travaliului. Această măsură se recomandă cu scopul prevenirii infecției cauzate de streptococul grupului B în cazul RPPA. Antibiopprofilaxia poate întârzia travaliul prematur până la 48 de ore și reduce morbiditatea neonatală a nou-născuților cu GFMN și GEMN prin sepsis neonatal precoce și hemoragii intraventriculare, inclusiv scade necesitatea administrării surfactantului la această categorie de copii. Administrarea antibioticului intrapartum a fost efectuată la 1/3 cazuri (36.8%), cu o frecvență mai înaltă la copiii născuți la nivelul terțiar: 48.32% în lotul 1 și 47.06% în lotul 3, iar în 63.2% din cazuri nu a fost efectuată profilaxia antibacteriană intrapartum ($p<0.01$).

3.6. Aspecte histopatologice ale placentei în cazul nașterii premature la t.g. ≤ 34 săptămâni. Semne histopatologice de afectare infecțioasă a placentei au fost depistate în 251 (33.5%) cazuri, cu frecvența cea mai mare în lotul 1 (nivel III), unde afectarea a fost prezentă în 238 (50.1%) de cazuri și 8 (23.5%) cazuri în lotul 3 (nivel III – LISA). În lotul 2 (nivel I sau II) frecvența cazurilor ce au prezentat aspecte histopatologice de afectare infecțioasă a placentei a fost de doar 5 cazuri (2.1%), cu valoare semnificativ mai mică în comparație cu celelalte loturi ($p<0.01$).

3.7. Influența vârstei de gestație asupra nașterii premature. Complicațiile nașterii premature sunt cu atât mai multe și mai severe cu cât vârsta de gestație este mai mică. În studiul nostru, 188 de copii (25%) au avut termenul de gestație mai mic de 28 de săptămâni, cu frecvența mai înaltă la nivelul III de îngrijiri: 27.52% – în lotul 1 și 38.24% – în lotul 3 (LISA).

În lotul analizat vârsta minimă de gestație a fost de 23 de săptămâni și maximă de 34 de săptămâni, copiii fiind repartizați conform vârstei de gestație în felul următor: 23 s.g. – 1 copil,

24 s.g. – 8 copii, 25 s.g. – 20 de copii, 26 s.g. – 25 de copii, 27 s.g. – 59 de copii, 28 s.g. – 75 de copii, 29 s.g. – 61 de copii, 30 s.g. – 108 copii, 31 s.g. – 97 de copii, 32 s.g. – 153 de copii, 33 s.g. – 86 de copii, 34 s.g. – 57 de copii. Valorile cuartilelor au indicat faptul că 50% din copii au avut vârste de gestație mai mici de 31 de săptămâni, iar 25% din nou-născuți au avut vârste de gestație mai mici de 28 de săptămâni. Frecvența maximă a cazurilor a fost înregistrată pentru nou-născuții cu vârstă de gestație între 30 și 32 de săptămâni (47.7%) (Figura 3.4)

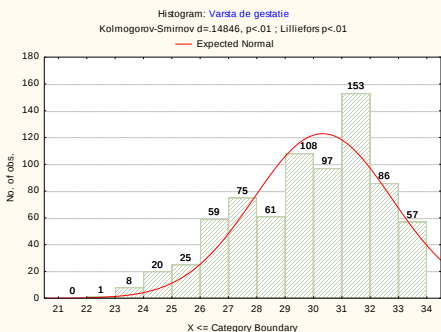


Figura 3.4. Histograma valorilor vârstei de gestație în loturile analizate

Din considerentele că loturile de studiu nu au fost omogene din punctul de vedere al vârstei de gestație ($F_{Levene}=5.75$, $p=0.003$, 95%CI), s-a impus o analiză comparativă a vârstei de gestație prin teste neparametrice (testul Kruskal-Wallis) (Figura 3.5). Analiza histogramei valorilor vârstei de gestație în loturile de studiu a depistat o valoare medie a vârstei de gestație

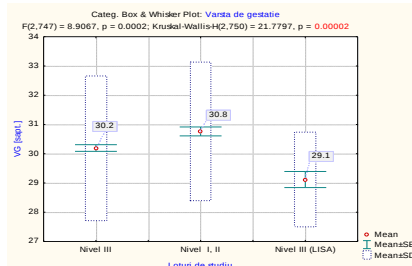


Figura 3.5. Valorile medii ale vârstei de gestație

semnificativ mai mică ($H_{KW}=8.906$, $p=0.0001$, $95\%CI$) în cazul nou-născuților prematuri care au beneficiat de administrarea de surfactant prin metoda LISA, aceasta a constituit $29.1 \text{ s.g.} \pm 1.6$

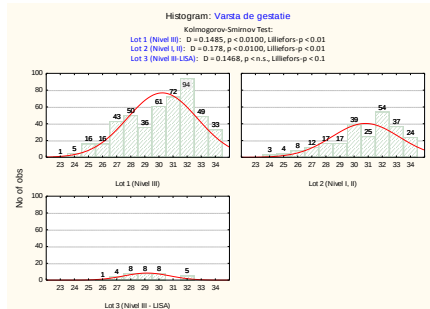


Figura 3.6. Histograma valorilor vârstei de gestație în loturile de studiu

3.8. Comorbiditățile materne ca factor de risc pentru nașterile premature. Analiza multivariată a comorbidităților materne a permis identificarea unui model de factori predictivi semnificativi care au influențat vârsta de gestație a nou-născutului. Literatura de specialitate menționează că patologia maternă este un factor important ce influențează negativ asupra frecvenței prematurității. Astfel, unul din obiectivele studiului a fost estimarea riscului prezentat de fiecare posibilă patologie maternă. Rezultatul regresiei liniare multiple demonstrează faptul că prezența diabetului gestațional crește riscul de scădere a vârstei de gestație de 6,25 ori ($HR=6.25 \rightarrow 95\%CI: 3.302-7.23$). În mod similar s-a evidențiat riscul pentru vârste mici de gestație în cazul prezenței altor patologii materne (diabet gestațional, RPPA, febră, corioamnionită, HTA esențială, preeclampsie, oligoamnios, anemie). Aceste patologii pot fi considerate predictive pentru vârsta de gestație a nou-născutului (Tabelul 3.2).

Tabelul 3.2. Coeficienții calculați în regresia liniară multiplă

VG	B	SE	Wald	Sig. p-value	Hazard Ratio (HR) Exp(β)	95% CI for EXP(β)	
						Lower	Upper
Diabet gestațional	-3.961	8.692	10.146	0.0055	6.2578	3.302	7.231
RPPA	-7.20	5.773	9.607	0.0283	4.58715	2.162	5.516
PA ≥ 18 ore	-6.70	8.918	3.453	0.0056	3.44728	2.030	4.098
Febră /corioamnionită	-5.826	3.954	9.133	0.0278	3.2646	2.185	9.729
HTA esențială	-8.407	2.090	11.378	0.0054	3.0199	1.584	5.338
Preeclampsie	-7.958	1.234	5.103	0.0172	2.5087	1.854	3.649
Oligoamnios	-1.63	0.815	7.457	0.0767	2.5472	1.022	5.533
Anemie	-2.86	0.390	4.837	0.0581	1.0571	0.098	5.073
CI – interval de confidență, HR – rata hazardului (risc), SE – eroare standard							

3.9. Datele examinării primare postpartum a prematurilor incluși în studiu. Repartiția pe sexe a copiilor incluși în studiu a fost omogenă. Greutatea la naștere este o problemă majoră în perinatologie și reprezintă un indicator al evoluției și conduitei deficitare a sarcinii. În

studiul nostru, valoarea medie a greutateii la naștere a fost de 1429.8 ± 395 g (valoarea minimă – 580 g și cea maximă – 2720 g). Valorile cuartilelor au indicat faptul că în 50% din cazuri prematurii au avut greutatea la naștere mai mică de 1387 g, iar 25% din nou-născuți au avut greutate mai mică de 1140 g (Figura 3.7).

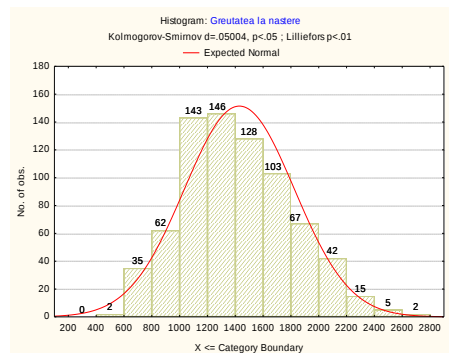


Figura 3.7. Histograma valorilor greutateii la naștere în lotul analizat

prematuri care au beneficiat de administrarea de surfactant prin metoda LISA, aceasta fiind de 1264.7 ± 240 comparativ cu cea a nou-născuților prematuri proveniți din maternități de nivel I sau II. În funcție de nivelul maternității de proveniență a nou-născuților prematuri, nu au fost observate diferențe semnificative între greutatea la naștere a nou-născuților proveniți din maternități de nivel I sau II (MGN;NI,II=1482.3±369.9 DS) comparativ cu greutatea la naștere a nou-născuților prematuri proveniți din maternitatea de nivel III (MGN NIII =1415.1±412 DS) (Figura 3.8)

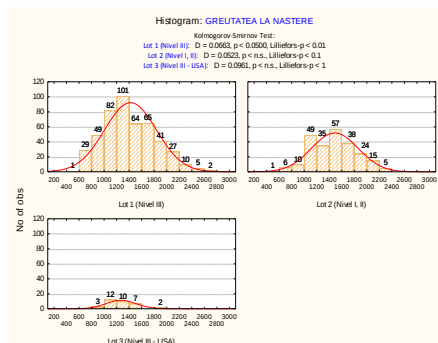


Figura 3.8. Histograma valorilor greutateii la naștere în loturile de studiu

Scorul Apgar este un criteriu care reflectă subiectiv starea generală a copilului în primele minute după naștere, fiind relevant în vederea evaluării eficacității metodelor de reanimare aplicate pentru a stabiliza nou-născutul imediat după naștere. Valoarea scorului Apgar în primul minut a fost minimă în lotul 2 cu creștere în toate cele 3 loturi la 5 minute, fiind cea mai mare în lotul 3 ($p=0,09$). Analiza scorului Apgar în minutul 5 a remarcat diferențe semnificative între cele 3 loturi studiate ($p<<0.01$). Astfel, în lotul nou-născuților proveniți din maternități de

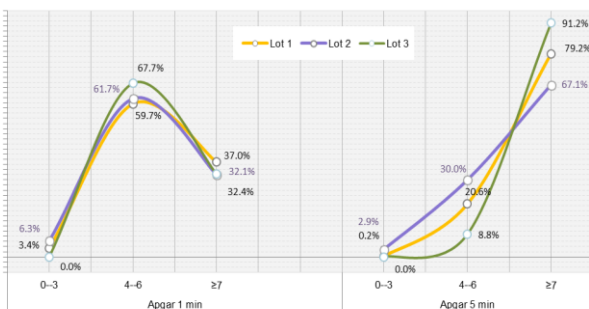


Figura 3.9. Scorul Apgar la 1 minut și 5 minute în loturile de studiu

nivel I și II a fost notată o frecvență crescută a scorului Apgar cu intervalul 4-6 puncte (30%), în timp ce în lotul nou-născuților proveniți din maternitatea de nivel III cu aplicarea metodei LISA, cota celor cu scorul Apgar în intervalul 4-6 frecvența a fost de doar 8.8%. Nou-născuții din acest lot (91.2%) au avut valori mai mari de 7 puncte, pe când nou-născuții prematuri din maternități de nivel I și II au avut scorul Apgar mai mare de 7 puncte în minutul 5 în 67.1% cazuri. Aceste rezultate denotă faptul că metodele de resuscitare nu sunt la fel de eficiente (Figura 3.9).

Asfixia este una din cele mai importante complicații la naștere și poate avea diferite grade de severitate. În studiul nostru, 649 (86.3%) din nou-născuți au prezentat forme ușoare de asfixie, 64 (8.53%) – forme medii de asfixie, 16 (2.13%) – forme severe și doar 21 (2.8%) nou-născuți prematuri cu termen de gestație ≤ 34 săptămâni nu au prezentat asfixie la naștere. Formele severă și medie au avut o frecvență mai mare în maternitățile de nivel I și II (2.91% vs 1.89%), ceea ce demonstrează faptul că acești nou-născuți ar fi trebuit transferați *in utero* la o maternitate de nivel III.

Suferința respiratorie intrauterină și stresul postnatal impun aplicarea măsurilor de resuscitare neonatală prin ventilare cu presiune pozitivă. În cercetarea noastră din totalul de 750 nou-născuți cu termen de gestație ≤ 34 săptămâni, 373 nou-născuți nu au necesitat măsuri de resuscitare în sala de naștere. Din cei 377 nou-născuți care au necesitat suport respirator, 16.8% au fost ventilați în sala de naștere cu balon și mască, iar 20.9% nou-născuți au fost ventilați cu T-piece (Neopuff). Alegerea metodei de resuscitare a depins și de posibilitățile tehnice ale maternității. În maternitățile de nivel primar și secundar, 29.2% copii au avut nevoie de resuscitare cu utilizarea metodei cu balon și mască pentru resuscitare în 100% cazuri. În lotul 1 57.3% copii au necesitat resuscitare în sala de naștere. Metoda cu balon și mască a fost utilizată la 20.59% copii, iar metoda T-piece – în cazul a 36.76% copii. În lotul 3 toți copiii au avut nevoie de suport respirator în sala de naștere, care s-a efectuat doar cu T-Piece (Neopuff). Corelația dintre necesitatea de resuscitare și nivelul maternității a fost semnificativă ($\chi^2=262,13$, $p<<0.01$, 95%CI). De menționat că 29.17% nou-născuți care au necesitat resuscitare în lotul 2 (maternități de nivel I sau II) trebuiau să fie transportați la nivelul III (Figura 3.10).

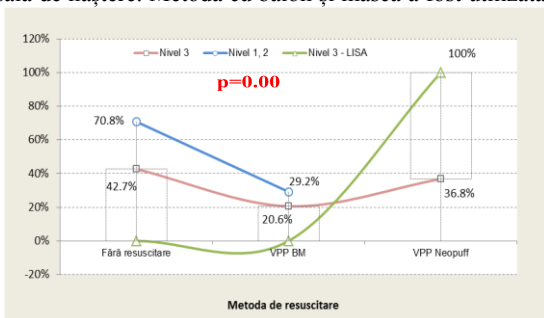


Figura 3.10. Metoda de resuscitare în loturile de studiu

3.10. Implicațiile administrării dexametazonului asupra incidenței sindromului de detresă respiratorie. Efectul optim la administrarea glucocorticosteroizilor este de la 24 de ore după administrare, până la 7 zile. În caz de necesitate cura poate fi repetată, dar aceasta nu înlătură riscul mortalității neonatale, dar reduce incidența SDRDS și complicațiile pe termen scurt. OMS recomandă repetarea dozei de glucocorticosteroizi după 7 zile de la prima doză dacă se menține riscul de iminență de naștere prematură. Este recomandat administrarea glucocorticosteroizilor



Figura 3.11. Cura cu dexametazon vs SDRDS

gravidelor cu termenul până la 39 s.g., care urmează să suporte operație cezariană selectivă fără activitate de naștere. Copiii din mame la care nu s-a efectuat cura profilactică cu dexametazon au dezvoltat SDRDS în 120 (45.3%) de cazuri, după cum urmează: forma ușoară 40 de copii (15.09%), forma medie 66 de copii (24.91%), forma severă 14 (5.28%), în 145 de cazuri (54.72%) SDRDS a lipsit la naștere. În cazul când s-a efectuat cura incompletă cu dexazametazon, SDRDS a lipsit în 46 de cazuri (26.14%), forma ușoară – în 38 de cazuri (21.59%), forma medie – în 76 de cazuri (43.18%), forma severă – în 16 cazuri (9.09%). Incidența SDRDS la copiii din mame care au urmat cura completă cu dexametazon a fost de 130 (74.6%), dintre care: 68 (22.01%) – cazuri ușoare, 134 cazuri (43.37%) de gravitate medie, 11 cazuri severe (3.56%), iar în 96 cazuri (31.07%) SDRDS a lipsit. În cazul prezenței sindromului de detresă respiratorie forma severă se remarcă faptul că 9.1% din cazuri au urmat cură incompletă cu dexametazon, iar 5.3% nu au urmat terapia cu dexametazon. Acest rezultat poate fi interpretat ca o potențială asociere între cura completă cu dexametazon și scăderea frecvenței cazurilor cu SDRDS forma severă (Figura 3.11).

3.11. Corelația dintre gradul de severitate ale SDRDS și vârsta de gestație. Deși alveolele au o structură imatură, pneumocitele de tip 2 care sunt implicate în sinteza surfactantului fiind foarte sensibile la factorii de stres. Pulmonii fetalii încep producerea surfactantului endogen de la 23 s.g. Însă cantitatea suficientă de surfactant începe să se sintetizeze de la a 35-a săptămână de gestație. Incidența și gradul de severitate al SDRDS sunt invers proporționale cu vârsta de gestație, ceea ce am obținut și noi în studiu la toate nivelele de acordare a asistenței medicale. Astfel, la nivel primar și secundar vârsta medie a copiilor care nu au dezvoltat SDRDS este de 31.5 ± 2.0 s.g. (cu variații între 31.2 s.g. și 31.9 s.g.), vârsta medie a copiilor care au dezvoltat SDRDS forma ușoară a fost de 29.3 ± 2.4 (cu variații între 28.5 s.g. și 30.1 s.g.) și forma severă – 29.6 ± 2.8 s.g. (cu variații de la 28.2 s.g. până la 30.9 s.g.). La nivelul 3 – cu terapie LISA, vârsta medie a nou-născuților mai mici de 34 s.g. care nu au dezvoltat SDRDS a fost 31.0 s.g. ± 1.4 s.g., SDRDS forma ușoară – 29.5 ± 1.7 (de la 21.1 până la 30.9), SDRDS forma medie – 29.0 ± 1.6 (cu variații de la 28.2 s.g. până la 29.7 s.g.), iar forma severă – 28.0 ± 1.0 (cu variații de la 25.5 până la 30.5). Vârsta medie a prematurilor mai mici de 34 s.g. născuți la nivel terțiar care nu au beneficiat de terapie LISA și nu au dezvoltat SDRDS a fost de 32.0 ± 1.6 s.g. (de la

31.7 până la 32.2 s.g.). Pentru cei care au dezvoltat SDRDS forma ușoară vârsta medie a constituit 29.7 ± 2.1 s.g. (de la 29.3 până la 30.2 s.g.), pentru SDRDS forma medie – 29.3 ± 2.4 s.g. (de la 28.9 s.g. la 29.6 s.g.), pentru SDRDS forma severă vârsta medie a fost 27.2 ± 1.8 s.g. (de la 26.3 s.g. până la 28.1 s.g.) (Figura 3.12).

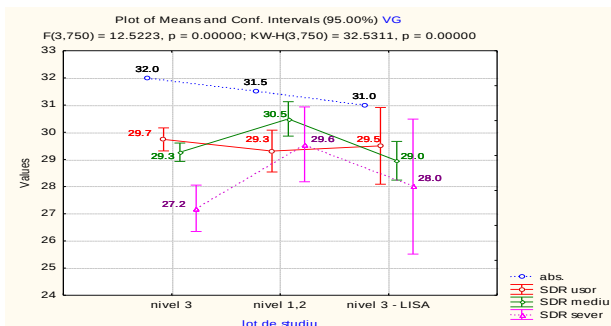


Figura 3.12. Valorile medii ale VG în loturile de studiu vs DBP

3.12. Incidența displaziei bronhopulmonare în dependență de termenul de gestație. În studiu a fost efectuată corelația dintre media vârstei de gestație și prezența DBP în dependență de nivelul instituției. Astfel, s-au obținut următoarele rezultate: pentru nivelul I și II, nou-născuții care au dezvoltat DBP au avut t.g. de la 26.7 s.g. până la 28.1 s.g. cu media t.g. de 27.4 ± 0.7 s.g.; nou-născuții de la nivelul 3 care au dezvoltat DBP au avut t.g. de la 25.1 s.g. până la 28.9 s.g. cu media 27.0 ± 2.8 s.g. Nou-născuții mai mici de 34 s.g. de la nivelul III care au urmat terapie LISA nu au dezvoltat DBP ($p=0.0022$).

3.13. Incidența retinopatiei prematurului în dependență de termenul de gestație. În revista literaturii a fost descrisă relația invers proporțională dintre vârsta de gestație și incidența ROP; și în studiul nostru vârsta de gestație prezintă valori semnificativ mai mici în cazul prezenței ROP ($H_{KW}=22.28$, $p=0.00$, $95\%CI$). Vârsta medie a copiilor care au prezentat ROP a fost de 27.0 ± 1.1 s.g. în maternitățile de nivel I și II și 25.3 ± 1.2 s.g. la nivelul III. De remarcat este faptul că nou-născuții care au urmat terapia LISA nu au avut nici un caz de ROP, ceea ce poate fi argumentat prin aplicarea măsurilor non-invasive de suport respirator la instituția de nivel 3. (Figura 3.13)

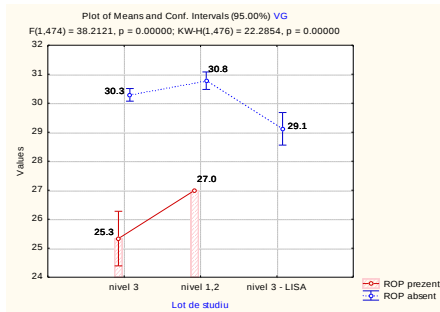


Figura 3.13. Valorile medii ale VG în loturile de studiu vs ROP

3.14. Implicarea asfexiei în apariția hemoragiei intra- / periventriculare. Riscul relativ de a dezvolta hemoragie intraventriculară este de 3,9 ori mai mare la copiii care au prezentat forme severe de asfexie, în comparație cu nou-născuții care nu au prezentat asfexie severă ($HR=3.987$; $95\%CI \rightarrow 2.56-5.07$). Însă asocierea dintre hemoragia periventriculară și gradul de asfexie nu a putut fi demonstrată, rezultatele nu au indicat o corelație semnificativă în acest caz.

3.15. Supraviețuirea nou-născuților în funcție de nivelul maternității. A fost evaluată rata de supraviețuire în funcție de nivelul maternității. În cazul terapiei LISA rata de supraviețuire a fost semnificativ mai mare (94.12%), comparativ cu lotul 1 (88.03%) și lotul 2 (87.08%). În cazul nou-născuților proveniți din maternități de nivel primar și secundar de îngrijire, rata de deces a avut valoarea cea mai mare – de 12.9%. Astfel, rezultatele studiului au demonstrat asocierea semnificativă a ratei de deces crescute cu nivelul primar sau secundar al maternității ($p=0.034$) (Figura 3.14).

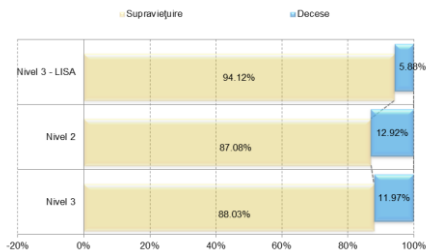


Figura 3.14. Evoluția nou-născuților în maternitate

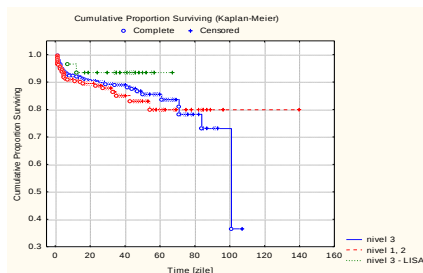


Figura 3.15. Curbele de supraviețuire Kaplan-Meier vs lotul de studiu

Rata de supraviețuire a fost semnificativ mai mare în cazul nou-născuților proveniți din maternitate de nivel III care au urmat terapie LISA. Pentru aceștia se estimează o rată de supraviețuire de 93.3% la 78 zile de viață, în timp ce la același interval de timp rata de supraviețuire în lotul 1 (nivel III) a fost de 78.2% și de 78.9% pentru nou-născuții proveniți din maternități de nivel I sau II (Figura 3.15).

3.16. Mortalitatea prematurilor în funcție de termenul de gestație. Vârsta de gestație a fost semnificativ mai mică în cazul nou-născuților decedați, aceasta fiind de 27.6 ± 2.1 s.g. în cazul nou-născuților din lotul 1 (nivel III), de 28.5 ± 0.7 s.g. în cazul nou-născuților din lotul 3 (nivel III – LISA) și de 29.6 ± 2.9 s.g. în cazul celor din lotul 2 (nivel I și II).

3.17. Mortalitatea prematurilor în funcție de gradul de detresă respiratorie. A fost evaluată supraviețuirea nou-născuților cu termen de gestație mai mic de 34 de săptămâni în funcție de severitatea SDRDS. Din totalul copiilor examinați, 463 au prezentat SDRDS de diferit grad de severitate: ușor – 19.5%, mediu – 36.8% și grav – 5.5%. De menționat că severitatea patologiei influențează rata de supraviețuire și deces. Astfel, rata de supraviețuire a fost cea mai înaltă la

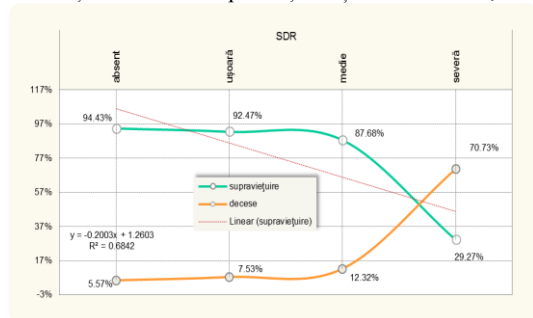


Figura 3.16. Severitatea SDRDS vs decese

nou-născuții care nu au prezentat SDRDS 94.43%, urmată de cei cu forma ușoară – 92.47% și medie (87.68%), iar rata cea mai înaltă de deces a fost înregistrată la nou-născuții cu forma severă (70.73%) a patologiei ($p=0.000$). Prezența unui număr relativ mic de decese (16 copii – 5.54%) din acei copii care nu au avut SDRDS (287 de copii – 38.2%) demonstrează că au existat și alte cauze ale mortalității (Figura 3.16).

3.18. Analiza multivariată privind factorii de risc ai decesului nou-născutului prematur. Analiza multivariată a permis realizarea unui model care să definească factorii predictivi semnificativi ce influențează decesul nou-născutului prematur cu vârstă de gestație mai mică de 34 săptămâni. Rezultatul regresiei multiple demonstrează faptul că severitatea sindromului de detresă respiratorie reprezintă factorul important de risc pentru deces ($HR=3.04 \rightarrow 95\%CI: 2.02-4.65$), fiind urmat de greutatea la naștere ($HR=2.901 \rightarrow 95\%CI: 2.31-4.05$),

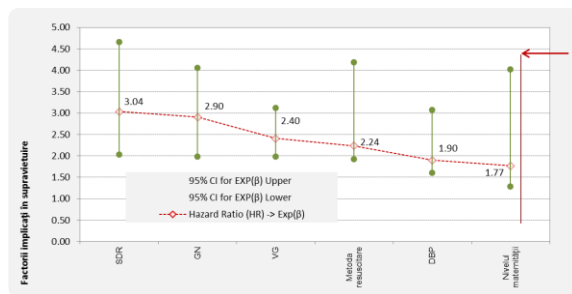


Figura 3.17. Valorile Hazard Ratio (HR) în cadrul analizei multivariate privind factorii de risc în decesul nou-născutului prematur

vârsta de gestație ($HR=2.40 \rightarrow 95\%CI: 1.98-3.12$), metoda de resuscitare ($HR=2.23 \rightarrow 95\%CI: 1.92-4.18$), DBP ($HR=1.89 \rightarrow 95\%CI: 1.59-3.07$) și nivelul maternității de proveniență a nou-născuților ($HR=1.77 \rightarrow 95\%CI: 1.28-4.01$). Acești factori pot fi considerați predictivi pentru decesul nou-născutului prematur cu vârstă de gestație mai mică de 34 săptămâni (Figura 3.17).

4. SINDROMUL DE DETRESĂ RESPIRATORIE CAUZAT DE DEFICIT DE SURFACTANT

4.1. Evoluția și complicațiile pulmonare ale sindromului de detresă respiratorie prin deficit de surfactant. Analiza stării nou-născuților prematuri ≤ 34 s.g. incluși în studiu în raport de nivelul maternității și prezența SDRDS a relevat o pondere semnificativ mai mare a numărului acestor copii în lotul 3 – 100% și 66.18% în lotul 1, în comparație cu lotul 2 (nivelul I și II), unde mai puțin de jumătate din nou-născuți (48.33%) au prezentat SDRDS ($\chi^2=37.31$, $p<<0.01$, $r=-0.79$, 95%CI). Gradul de detresă respiratorie a corelat cu nivelul maternității: cazurile severe (8.82% vs 4.20%) și grave-medii (61.76% vs 41.18%) au fost mai frecvente în lotul 3 (nivelul III – LISA) în comparație cu lotul 1. De menționat că în lotul 2 (maternități de

nivelul I și II), mai mult de jumătate dintre copii au fost fără semne clinice de SDRDS (51.67%), în timp ce forma medie a SDRDS s-a constatat la 24.58%, iar forma ușoară și gravă la 16.25% și respectiv 7.5%. Asocierea gradului de severitate al SDRDS cu nivelul maternității a fost semnificativă ($p < 0.01$) (Figura 4.1).

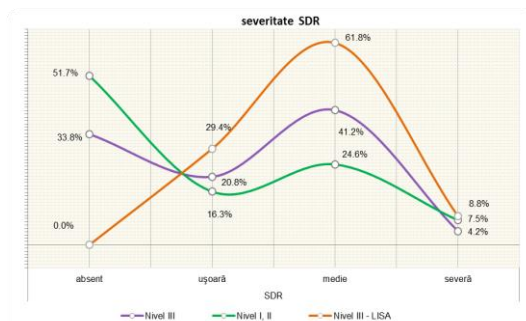


Figura 4.1. Severitatea SDRDS în loturile studiate

4.2. Complicațiile pulmonare ale SDRDS la nou-născuții mai mici de 34 s.g. În cercetare au fost apreciate complicațiile pulmonare cu frecvență variată. Astfel, s-a constatat că în lotul 3 (nivelul III – LISA) este cea mai mică incidența *pneumoniei postaspiratorii* (2.94%) – practic de 2 ori mai mică decât în loturile 1 și 2 (6.51% / 5.42%) ($p=0.006$), a *atelectaziei* (2.94% vs 4.83% în lotul 1) ($p=0.04$), nu au fost depistate *pleurezii* (0 vs 2.1% în lotul 1 și 1.77% în lotul 2), DBP (0 vs 3.78% în lotul 1 și 1.67% în lotul 2). Frecvența crescută în lotul 2 a bronhopneumoniei (14.58% vs 9.66% / 5.88%) poate fi argumentată prin lipsa antibioprolifaxiei conform protocolului clinic de prevenire a nașterii premature ($p=0.0338$). Frecvența crescută în lotul 1 a hemoragiilor pulmonare (3.15% vs 1.67% / 2.94%) poate fi explicată prin aplicarea ventilației pulmonare artificiale la copiii din lotul 1 (Tabelul 4.1).

Tabelul 4.1. Complicațiile pulmonare ale SDRDS

Lot de stud.	Lot 1	Lot 2	Lot 3	Total	Lot 1	Lot 2	Lot 3	Total
Nivelul maternității	Nivel III	Nivel I, II	Nivel III-LISA		Nivel III	Nivel I, II	Nivel III-LISA	
Apneea prematur.	126	33	10	169	26.47%	13.75%	29.41%	22.5%
Bronho-pneumonie	46	35	2		9.66%	14.58%	5.88%	11.1%
Pneumonie postaspirat.	31	13	1	45	6.51%	5.42%	2.94%	6%
Pneumotorax	20	14	2	36	4.2%	5.83%	5.88%	4.8%
Atelectazie	23	4	1	28	4.83%	1.67%	2.94%	3.7%
Emfizem	16	8	2	26	3.36%	3.33%	5.88%	3.5%
Pneumo-mediastin	13	10	2	25	2.73%	4.17%	5.88%	3.3%
Hemoragie pulmonară	15	4	1	20	3.15%	1.67%	2.94%	2.7%
DBP	13	4	0	17	2.73%	1.67%	0.00%	2.3%
Pleurezie	10	4	0	14	2.1%	1.67%	0.00%	1.9%
Total	476	240	34	750				

4.3. Complicațiile extrapulmonare ale SDRDS. Sindromul de detresă respiratorie poate determina apariția complicațiilor pulmonare nu doar la nivelul pulmonilor, dar și extrapulmonar. Cercetarea a evidențiat că în lotul 3 (nivelul III – LISA) nu s-au constatat ROP (0 vs 1.89% în

lotul 1 și 0.42% în lotul 2), s-a depistat însă o frecvență practic dublă a RDIU (11.76% vs 6.51 în lotul 1 și 5.83% în lotul 2); aceasta poate argumenta frecvența înaltă a intoleranței alimentare (29.41% vs 7.35% în lotul 1 și 5.83% în lotul 2), icterul prematurului (97.06% vs 77.73% în lotul 1 și 75.83% în lotul 2), apneea prematurului (29.41% vs 26.47% în lotul 1 și 13.75% în lotul 2). Frecvența crescută în lotul 1 a hemoragiilor pulmonare (3.15% vs 1.67% / 2.94%) și ROP (1.89% vs 0.42% și 0%) poate fi explicată prin aplicarea ventilației pulmonare artificiale la copiii din lotul 1 (Tabelul 4.2).

Tabelul 4.2. Patologii asociate în loturile de studiu

Loturi de studiu	Lotul 1	Lot 2	Lotul 3		Lotul 1	Lot 2	Lotul 3	
Nivelul maternității	Nivel III	Nivel I, II	Nivel III – LISA		Nivel III	Nivel I, II	Nivel III – LISA	
PATOLOGII ASOCIATE								
Icter de prematuritate	370	182	33	585	77.73%	75.83%	97.06%	78%
Anemia de prematuritate	187	87	12	286	39.29%	36.25%	35.29%	38,1%
Hemoragie intracraniană	84	42	6	132	17.7%	17.50%	17.65%	17,6%
Hem. Periventriculară	44	27	0	71	9.24%	11.25%	0.00%	9,5%
Hem. Intraventriculară	40	15	6	61	8.40%	6.25%	17.65%	8,2%
Sepsis	54	27	4	85	11.34%	11.25%	11.76%	11,3%
Intoleranță alimentară	35	14	10	59	7.35%	5.83%	29.41%	7,9%
EUN	32	18	3	53	6.72%	7.50%	8.82%	7,1%
RDIU	31	14	4	49	6.51%	5.83%	11.76%	6,5%
ROP	9	1	0	10	1.89%	0.42%	0.00%	1,3%
Total	476	240	34	750				

Icter de prematuritate	$\chi^2=7.873662$ p=0.01951
Anemie de prematuritate	$\chi^2=0.7449467$ p=0.68903
Apnee de prematuritate	$\chi^2=15.75568$ p=0.00038
Sepsis	$\chi^2=0.008014$ p=0.99600
Intoleranță alimentară	$\chi^2=25.40442$ p=0.00004
RDIU	$\chi^2=1.716684$ p=0.42387
ROP	$\chi^2=8.002499$ p=0.021049

4.4. Tratamentul cu surfactant în SDRDS la copiii ≤ 34 s.g. Terapia cu surfactant a fost inițial folosită pentru tratamentul SDRDS prin deficit de surfactant, întrucât elementul principal al SDRDS este deficitul de surfactant. Pe lângă aceasta, a fost acceptată teza că funcția surfactantului poate fi inhibată de edemul pulmonar, creând astfel o deficiență secundară a surfactantului în diferite situații, cum ar fi: aflarea îndelungată la suport respirator, sindromul aspirației de meconiu, DBP și sepsis/ pneumonie. Introducerea surfactantului reprezintă cea mai în detaliu studiată metodă de terapie în neontologie. Administrarea precoce sau tardivă a

surfactantului copiilor care se află la ventilație mecanică scade mortalitatea și morbiditatea prin DBP, deși este mai eficientă administrarea precoce. În mod obișnuit, surfactantul se introduce prin sonda endotraheală, inclusiv la nou-născuții cu greutate mică și extrem de mică la naștere care au fost intubați în sala de naștere. Această măsură duce la destabilizarea copilului și necesită bune abilități practice, de aceea a apărut necesitatea implementării unei metode mai puțin invazive de administrare a surfactantului.

Actualmente, savanții caută răspunsurile la următoarea întrebare – copiii prematuri cu risc înalt de dezvoltare a SDRDS necesită intubare imediată în sala de naștere cu administrarea surfactantului și continuarea VPP în secția RTI nou-născuți sau este necesară plasarea acestor copii la nCPAP și intubarea doar în cazul dezvoltării insuficienței respiratorii avansate?

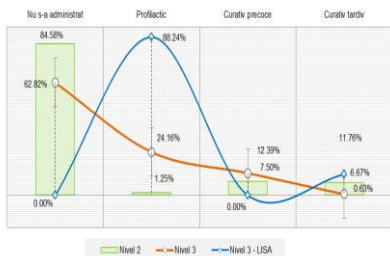


Figura 4.2. Indicația administrării surfactantului



Figura 4.3. Modul de administrare a surfactantului

În studiul nostru, surfactantul a fost administrat la 248 de copii (33%), inclusiv la 148 de copii (59.7%) – profilactic, la 77 de copii (31%) – în scop curativ precoce, și doar la 23 de copii (9.3%) – ca terapie tardivă. Prin metoda non-invazivă LISA, surfactantul a fost administrat profilactic la 88.24% dintre copiii prematuri ≤ 34 s.g. și doar la 11.76% dintre copii cu scop curativ tardiv, dictat de agravarea stării. În lotul nou-născuților proveniți din maternități de nivel I și II la 1.25% copii prematuri ≤ 34 s.g. administrarea s-a făcut profilactic, iar la 14.17% copii s-a introdus în scop curativ (7.5% precoce și 6.67% tardiv). De menționat că 84,58% nou-născuți din lotul 2 nu au primit surfactant. La 24.16% copii din lotul 1 au primit surfactant profilactic, 7.5% li s-a administrat surfactant în scop curativ precoce și doar la 0.63% – curativ tardiv. Analiza statistică a administrării surfactantului a indicat o asociere semnificativă între modul de administrare a surfactantului și nivelul maternității ($p < 0.01$) (Figura 4.2)

Surfactant au primit 248 de copii prematuri mai mici de 34 s.g. De menționat că metoda INSURE a fost aplicată la 214 copii (86.3%): 177 de copii (37.18%) în lotul 1 și 37 de copii (15.42%) în lotul 2. În lotul III a fost aplicată doar metoda LISA în 100% ($\chi^2=787.7$, $p < 0.01$, $r = -0.463$, 95%_{CI}) (Figura 4.3).

4.5. Metode de susținere respiratorie în sala de naștere și în dinamică. Studiul metodelor respiratorii în sala de naștere a scos în evidență necesitatea ventilației mecanice la nou-născuții prematuri ≤ 34 s.g. născuți la nivelul III (lotul 1) –

8.61% și la nou-născuții prematuri ≤ 34 s.g. transportați de la maternitățile de nivel I și II (lotul 2) – 6.25%. De menționat că în lotul 3, unde a fost folosită metoda LISA de administrare a surfactantului, nu a fost necesară conectarea acestor copii la ventilație mecanică și tuturor (100%) le-a fost asigurat suport respirator non-invaziv CPAP ($\chi^2=139.2$, $p < 0.01$, $r = -0.642$, 95%_{CI}) (Figura 4.4).

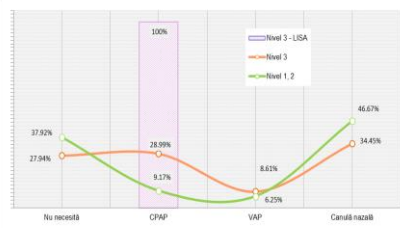


Figura 4.4. Metoda de susținere respiratorie în sala de naștere vs loturile de studiu

Analiza metodelor de susținere respiratorie a 750 de nou-născuți prematuri ≤ 34 s.g. din studiu a relevat că majoritatea dintre ei (79.47%) au necesitat suport respirator minim pentru stabilizare. De menționat că 320 de copii (42.67%) au devenit oxigen independenți, iar 276 de copii (36.8%) au necesitat doar CPAP. Ceilalți 154 de copii (20.53%) au constituit grupul de prematuri cu insuficiență respiratorie severă, care au necesitat trecerea la suport respirator avansat: 47 de copii (6.27%) au fost trecuți de la CPAP la VAP, cu reîntoarcere la CPAP, 36 de

copii (4.80%) au fost trecuți de la CPAP la HFOV, transferați la VAP și apoi replasați la CPAP, 40 de copii (5.33%) foarte gravi au fost plasați imediat la VAP și apoi transferați la CPAP, iar 31 de copii extrem de gravi (4.13%) au fost trecuți de la VAP convențional la regim HFOV, apoi reînțorși la VAP convențional și ulterior plasați la CPAP (Figura 4.5)

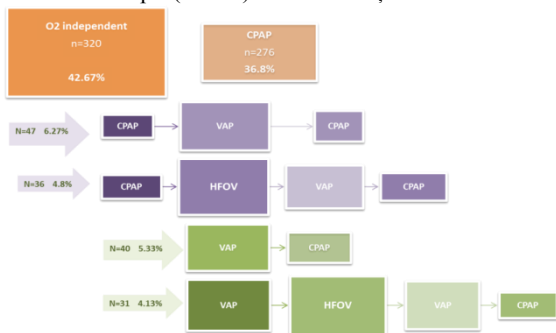


Figura 4.5. Metoda de susținere respiratorie în dinamică

A fost analizată metoda de susținere respiratorie în funcție de nivelul maternității. S-a determinat că în loturile 1 și 2 au fost cei mai mulți copii O₂ independenți (40.55% în lotul 1 și 52.92% în lotul 2), în timp ce în lotul 3 au fost incluși nou-născuții care au manifestat SDRDS

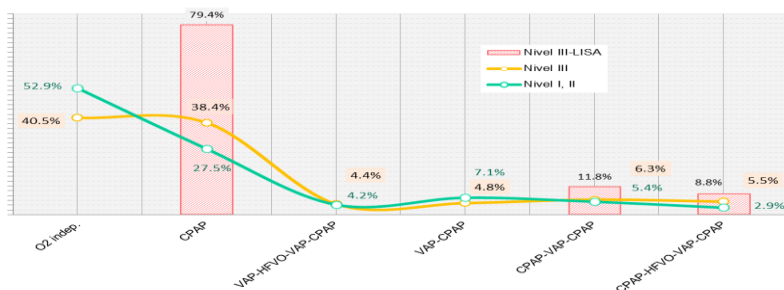
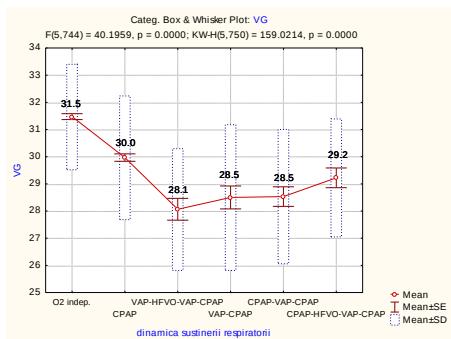


Figura 4.6. Metoda de susținere respiratorie în sala de naștere și în dinamică vs loturile de studiu

și au necesitat administrarea surfactantului prin metoda LISA. Menționăm că, în dinamică, majoritatea copiilor (79.41%) nu au necesitat alt tip de suport respirator, cu excepția a 11.76% care au avut agravarea SDRDS și au necesitat plasare la VAP convențional, iar 8.82% copii au necesitat plasare la HFOV. Pe de altă parte, nou-născuții din loturile 1 și 2 care nu au primit surfactant prin metoda LISA au necesitat plasare imediată la VAP în 9.24% – lotul 1 și în 11.25% cazuri – lotul 2. Acest lucru este confirmat de datele studiilor, care denotă că administrarea surfactantului prin metoda LISA reduce necesitatea intubației cu ventilație mecanică (Figura 4.6).

Pentru determinarea corelației dintre metoda de gestație și metoda de suport respirator aplicată, s-a calculat media vârstei de gestație în dependență de suportul respirator aplicat și s-a menționat că ventilația mecanică a fost aplicată în special la copiii cu vârste mici de gestație. Astfel, vârsta medie a copiilor care au fost O₂ independenți a constituit 31.5 ± 1.9 s.g. (31.3 s.g. – 31.7 s.g.) și 30.0 ± 2.3 s.g. (29.7 s.g. – 30.2 s.g.) pentru cei care au necesitat doar CPAP. Pentru comparație, copiii care au urmat CPAP-HFOV-VAP-CPAP au avut media vârstei de gestație



29.2 $\pm$ 2.2 s.g. (28.5 s.g. – 30.0 s.g.); cei care au urmat CPAP-VAP-CPAP au avut media 28.5 $\pm$ 2.5 s.g. (27.8 s.g. – 29.3 s.g). Copiii care au fost foarte gravi din start și au urmat VAP-CPAP au avut media 28.5 $\pm$ 2.7 s.g. (27.6 s.g. – 29.3 s.g), iar cei extrem de gravi care au urmat VAP-HFOV-VAP-CPAP – 28.1 $\pm$ 2.2 s.g. (27.6 s.g. – 28.9 s.g.) ($H_{KW}=159.02$, $p<<0.01$, 95% $_{CI}$) (Figura 4.7).

Figura 4.7. Valorile medii ale VG în loturile de studiu vs dinamica susținerii respiratorii

În cadrul studiului noi am determinat o corelație semnificativă între metoda de resuscitare în sala de naștere și metodele de susținere respiratorie în dinamică ($r=0.543$, $p<<0.01$). Copiii care au necesitat doar suport respirator non-invaziv CPAP – 25.47% nu au fost resuscitați în sala de naștere, 36.90% au fost resuscitați cu balon și mască și mai mult de jumătate dintre copii (56.94%) – cu T-piece. Din 209 copii (27.9%) resuscitați în sala de naștere

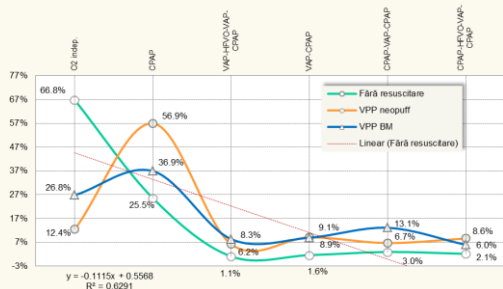


Figura 4.8. Metoda de susținere respiratorie în sala de naștere și în dinamică vs metoda de resuscitare

Durata aflării la suport respirator este un criteriu ce definește eficiența managementului respirator. În studiu s-a înregistrat o creștere semnificativă a nou-născuților care la a 2-a zi nu au necesitat suport respirator în toate cele 3 loturi: lotul 1 de la 38.24% la 89.92%, lotul 2 de la 52.9% până la 88.33%, lotul 3 de la 0 la 100%.

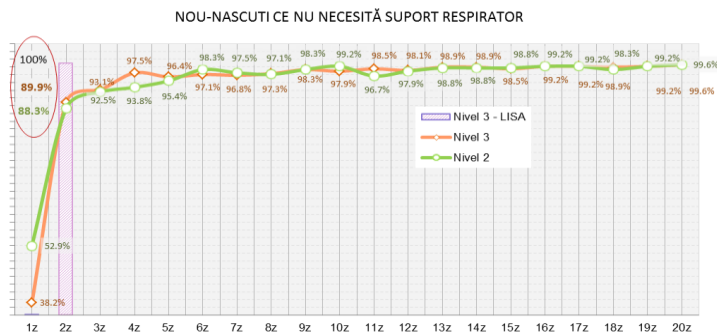


Figura 4.9. Evoluția în dinamică a cazurilor ce nu au necesitat suport ventilator vs loturile de studiu

evaluarea independenței respiratorii a nou-născuților prematuri a evidențiat faptul că, deși în prima zi de viață 52.9% din copiii transferați din maternități de nivel I sau II nu necesitau suport respirator, iar din lotul 1 (nivel III) 38.2% nou-născuți erau independenți respirator, în ziua a

doua de viață situația s-a schimbat semnificativ. Astfel, nou-născuții cu terapie LISA au devenit independenți respirator, iar frecvența cazurilor provenite din maternități de nivel I sau II care nu necesitau suport respirator a fost semnificativ mai mică, comparativ cu nou-născuții proveniți din maternități de nivel III ($\chi^2=33.12$, $p<0.01$, $r=0.404$, 95%CI) (Figura 4.9).

În cazul nou-născuților transferați din maternități de nivel I sau II, dacă în prima zi de viață necesitatea CPAP a fost identificată doar la 34.2% din cazuri, comparativ cu 47.7% (lotul 1 – nivel III), aceasta a crescut semnificativ în perioada următoare, comparativ cu lotul 1 (nivel III) ($\chi^2=36.203$, $p<0.01$, $r=0.321$, 95%CI). Valorile mari ale frecvenței cazurilor din lotul 2 care au necesitat CPAP s-au menținut pe tot parcursul perioadei postnatale analizate (Figura 4.10).

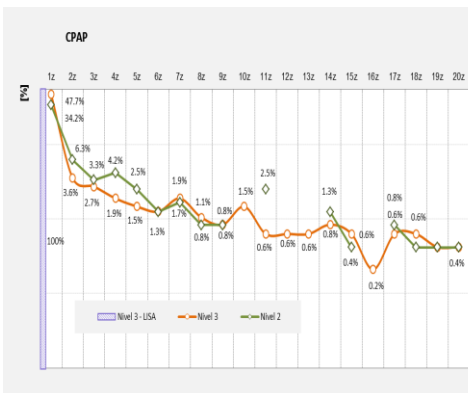


Figura 4.10. Susținerea respiratorie cu CPAP în dinamică

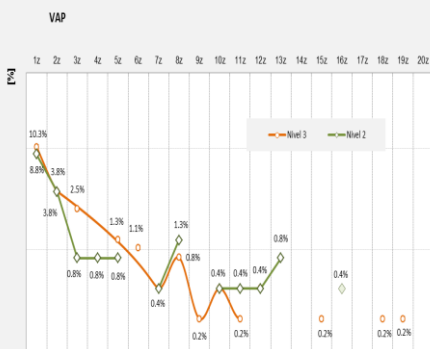


Figura 4.11. Susținerea respiratorie cu VAP în dinamică

Diferențele apărute între lotul 1 și lotul 2 de studiu privind modul de susținere respiratorie prin VAP au fost evidențiate după 7 zile postnatal. După această perioadă, frecvența cazurilor ce au necesitat VAP a crescut semnificativ în lotul 2, comparativ cu lotul 1 ($\chi^2=25.83$, $p=0.0002$, $r=0.573$, 95%CI) (Figura 4.11). Suportul respirator asigurat prin HFOV este frecvent aplicat la nou-născuții îngrijiți în maternități de nivel III în primele 7 zile postnatal, după acest interval se menține o frecvență crescută pentru nou-născuții proveniți din maternități de nivel I sau II (Figura 4.12). Administrarea O_2 în flux liber la nou-născuții proveniți din maternitate de nivel III a crescut pe parcursul perioadei de urmărire ($\chi^2=15.83$, $p=0.0211$, $r=0.624$, 95%CI) datorită faptului că în centrele perinatologice de nivel III se îngrijesc nou-născuții cu vârste de gestație mici (Figura 4.13).

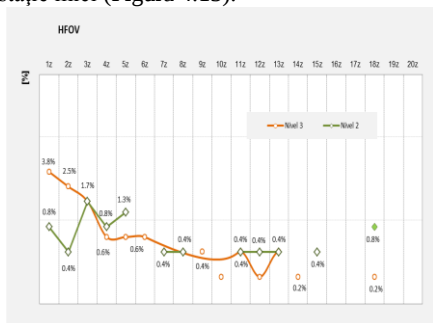


Figura 4.12. Susținerea respiratorie cu HFOV în dinamică

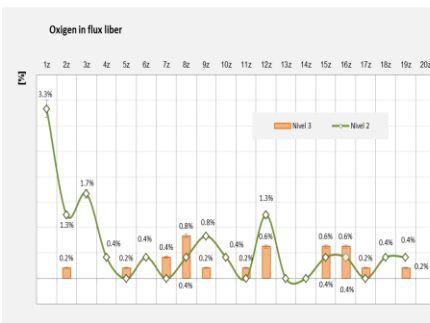


Figura 4.13. Susținerea respiratorie cu flux liber în dinamică

4.6. Corijarea parametrilor suportului respirator. FiO₂ este parametrul care se modifică inițial în cazul suportului respirator la nou-născut. Conform Consensului European pentru Managementul SDRDS, cu scopul de menținere a saturației adecvate în sala de naștere în limitele 88-95%, valoarea inițială a FiO₂ se stabilește ținând cont de vârsta de gestație. În studiu au fost evaluate valorile FiO₂ în sala de naștere și la internarea în secție în dependență de loturi. S-au înregistrat valori maxime ale FiO₂ în lotul 2 în minutul 5 de viață – 40.3%±16.74, iar valorile minime au fost înregistrate la nou-născuții ce au beneficiat de metoda LISA – 22.18%±2.77 (21.20% - 23.16%). Diferențele au fost semnificative ($H_{KW}=3.407$, $p=0.0007$) (Figura 4.14 A). Au fost stabiliți indicatorii statistici ai FiO₂ în timpul transportării și internării în secția RTI NN în dependență de metoda de resuscitare în sala de nateri și s-a constatat diferență semnificativă între folosirea balonului cu mască și T-piece în sala de naștere ($H_{KW}=2.54$, $p=0.019$). În cazul utilizării T-piece s-au înregistrat valori medii ale FiO₂ în minutul 1 – 27.56% ± 12 (25.88% - 29.24%), în minutul 5 – 28.72%±14.87 (26.46 %-30.98%), la internarea în secție – 26.88% ± 13.97 (24.71% - 29.05%). Valorile medii ale FiO₂ în cazul resuscitării cu balon și mască au fost semnificativ mai mari și s-au menținut constant la 100% la fiecare etapă de examinare (Figura 4.14 B).

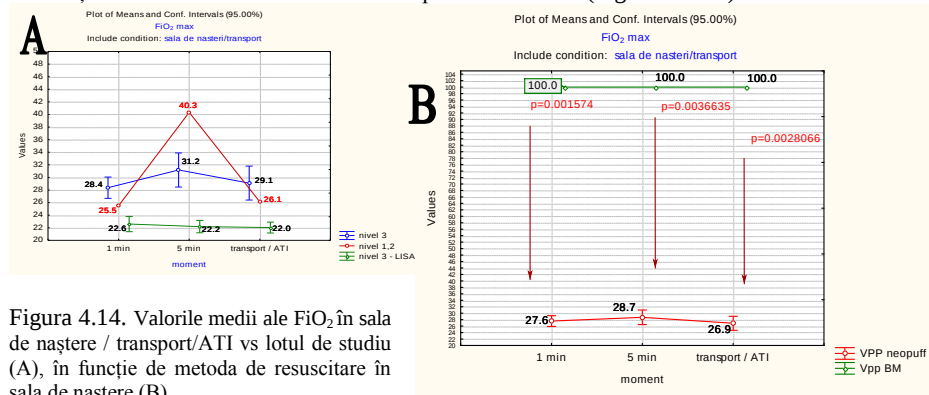


Figura 4.14. Valorile medii ale FiO₂ în sala de naștere / transport/ATI vs lotul de studiu (A), în funcție de metoda de resuscitare în sala de naștere (B)

Valorile FiO₂ în dinamică au fost influențate de nivelul maternității. Drept rezultat s-au obținut cele mai mici valori ale mediei FiO₂ la nou-născuții din lotul 3 cărora li s-a administrat surfactant prin metoda LISA pe tot parcursul perioadei de urmărire (26.4%-30%). Valorile FiO₂ care au fost obținute în loturile 1 și 2 sunt comparativ mai mari, decât cele din lotul 3 ($H_{KW}=6.31$, $p<0.01$). Valorile maxime obținute în lotul 2 (nivelul I și II) au fost 61% ±36.3 (25% - 100%) în a treia zi. În lotul 1 s-au înregistrat valori intermediare (Figura 4.15).

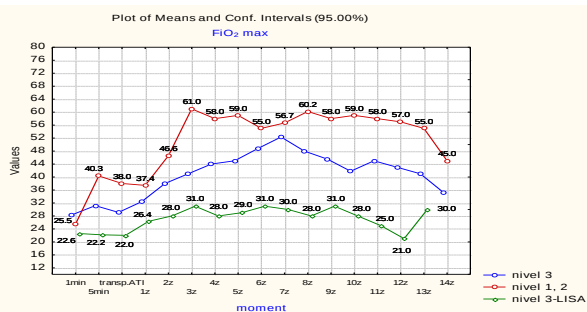


Figura 4.15. Valorile medii ale FiO₂ în dinamică vs loturile de studiu

Frecvența respirației. În studiul nostru valorile medii ale FR au prezentat scăderi semnificative în dinamică, însă valorile înregistrate nu au fost omogene; au fost identificate momente de timp în care scăderea valorilor a fost urmată de o creștere bruscă, cauzată de apariția complicațiilor (pneumotorax, pneumomediastin, emfizem pulmonar, hemoragie pulmonară și altele) ($H_{KW}=3.035$, $p=0.021$). Evoluția valorilor medii ale FR de la 40.±20.6 la valori de 10±12.2

demonstrează o conduită favorabilă în managementul nou-născuților prematuri ≤ 34 s.g. cu SDRDS

Valorile **PIP** au fost evaluate în sala de naștere, în minutul 1 și 5, la internare în RTI nou-născuți sau în timpul transportului neonatal și ulterior în dinamică. În studiul nostru, valorile PIP în sala de naștere, în primul minut au constituit $19.7\% \pm 2.3$ ($19.3\% - 20.0\%$) și au crescut semnificativ în minutul 5 postnatal 26.3 ± 2.2 ($22.4\% - 30.1\%$) ($H_{KW}=46.81$, $p<0.01$), după care au prezentat o scădere la momentul internării în RTI nou-născuți, atestându-se valori medii de 17.5 ± 1.9 ($16.9\% - 18.0\%$).

PEEP a fost evaluat în sala de naștere la 1 min. cu valori de la 2-5 și nu s-a depistat o diferență semnificativă între loturi ($H_{KW}=0.00006$, $p=0.9993$): lotul 1 – 4.94 ± 2.22 ($2.00 - 3.00$); lotul 2 – 5.00 ± 0 ; lotul 3 – 4.94 ± 0.25 ($4.84 - 5.03$).

Presiunea medie din căile aeriene a fost estimată la nou-născuții care au avut ca suport respirator ventilația cu frecvență înaltă. În acest studiu HFOV a fost evaluat începând cu prima zi de viață, din momentul în care nou-născutul a fost internat în secția de reanimare și terapie intensivă neonatală. Valorile MAP se modifică în funcție de necesitățile individuale ale

nou-născutului. Reprezentarea grafică a acestor valori în studiu, în dinamică, amintește o curbă care atinge valorile de vârf în ziua a 3-a – 9.9 ± 2.8 ($8.7-11.1$), ziua a 7-a – 10.6 ± 3.6 ($7.2-13.9$) și ziua a 11-a – 11.8 ± 3.5 ($7.5-16.1$), cu valoare statistic semnificativă ($H_{KW}=1.82$, $p=0.036$), ceea ce ne permite să afirmăm că aceste zile sunt critice în conduita nou-născutului prematur (Figura 4.16).

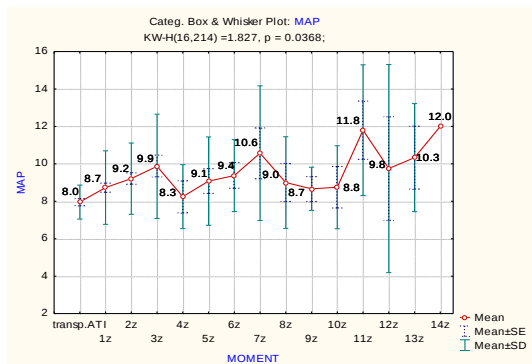


Figura 4.16. Valorile medii ale MAP în dinamică

Valorile **amplitudinii** în cazul ventilației cu frecvență înaltă au prezentat diferențe semnificative între cele trei loturi în funcție de nivelul maternității ($H_{KW}=2.37$, $p=0.0053$, $95\%CI$). Aceste valori de vârf pot fi explicate prin apariția maximă a complicațiilor la 6-7 și 10 zile de viață, în special la copiii care au fost născuți la nivelul III și au avut starea mai gravă la naștere.

Valoarea **presiunii pozitive în căile respiratorii** a fost estimată la nou-născuții prematuri cu t.g. ≤ 34 s.g. cu SDRDS care au fost plasați la suport respirator non-invaziv începând cu prima zi de viață. S-au înregistrat oscilații semnificative ale mediei CPAP (cm H_2O) în dinamică ($H_{KW}=3.306$, $p=0.023$), atingând de la valori medii de 4.7 ± 1.01 ($4.56 - 4.82$) la 4.36 ± 0.84 ($3.87 - 4.84$) în a 4-a zi; 4.73 ± 0.65 ($4.29 - 5.16$) în a 7-a zi; 3.86 ± 0.69 ($3.22 - 4.50$) în a 11-a zi și 4.33 ± 0.82 ($3.48 - 5.19$) în a 14-a zi.

5. MODIFICĂRILE GAZELOR SANGVINE ÎN FUNCȚIE DE METODA SUPTULUI RESPIRATOR LA NOU-NĂSCUTUL PREMATUR

5.1. Valorile EAB la naștere. Analiza valorilor pH-ului din cordonul ombilical în lotul studiat a determinat valori de la 6.50 până la 7.57 (media 7.33 ± 0.12). În funcție de nivelul maternității, s-a notat în lotul 2 valoarea cea mai mică a pH – 7.07 ± 0.38 (de la 6.46 până la 7.68), pe când în loturile 1 și 3 aceste valori au fost cuprinse între 7.33 și 7.34 [$H_{KW}=8.91$, $p=0.038$, $95\%CI$]. Aceasta poate fi explicat prin nivelul conduitei sarcinii și nașterii. De menționat că în lotul 2

diapazonul de variație a pH a fost foarte mare, ceea ce a determinat o eroare standard mare pentru acest lot (0.19 se) comparativ cu loturile 1 și 3 (0.01 se) (Figura 5.1).

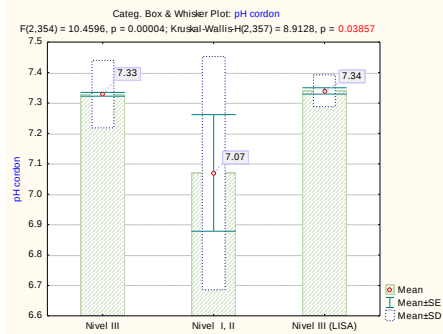


Figura 5.1. Valorile medii ale pH-ului din cordon în loturile de studiu (lotul 1 vs lotul 2 – $p < 0.000$; lotul 1 vs lotul 3 – $p < 0.89$; lotul 3 vs lotul 2 – $p < 0.000$).

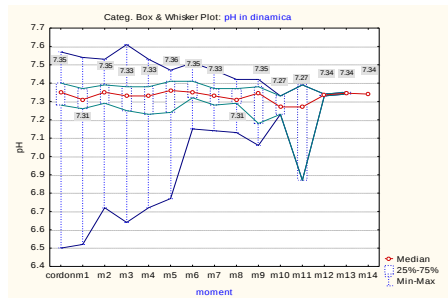


Figura 5.2. Valorile medii ale pH-ului în dinamică ($p = 0.0001$)

În studiu a fost stabilită dinamica valorilor pH începând din sala de naștere (din cordon), apoi la internarea în secția RTI NN și repetat la apariția semnelor de detresă respiratorie. În total, au fost fixate valori ale pH-ului în 14 evenimente. Evaluarea stării copiilor prin valorile pH-ului la momentele analizate prezintă diferențe semnificative atât între valorile medii ($F = 3.05$, $p = 0.0001$), cât și între limitele acestora ($H_{KW} = 2.36$, $p = 0.002$, 95%CI), ceea ce indică variații semnificative ale valorilor minime și maxime înregistrate în evoluția nou-născuților prematuri ≤ 34 s.g. (Figura 5.2)

5.2. Valoarea presiunii parțiale a oxigenului la nou-născuții prematuri. Valorile PO_2 în studiu au fost determinate cu respectarea aceleiași metodologii: inițial din cordon, apoi în dinamică. Astfel, valorile medii ale PO_2 au prezentat o creștere semnificativă ($F_{ANOVA} = 24.23$, $p = 0.0001$) după primele 5 min. postnatal, de la 24.5 ± 15.05 până la 44.07 ± 20.71 la internare în secție. Pe parcursul supravegherii, de asemenea, s-a evidențiat o creștere a PO_2 la nou-născuții prematuri până la 69.65 ± 6.29 (Figura 5.3).

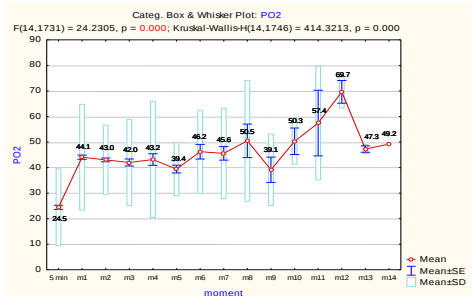


Figura 5.3. Valorile medii ale PO_2 în dinamică ($p = 0.000$)

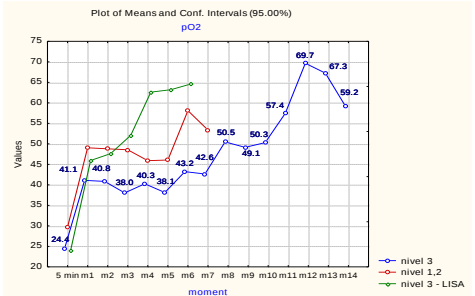


Figura 5.4. Valorile medii ale PO_2 în dinamică vs loturile de studiu

A fost analizată creșterea PO_2 în dinamică în funcție de nivelul maternității, care a demonstrat că creșterea PO_2 a avut loc semnificativ în toate loturile de studiu, dar cel mai rapid

în lotul 3. În lotul 1 și 2 această creștere a fost mai lentă, menținându-se la valori inferioare (figura 5.4).

5.3. Modificările presiunii parțiale a bicarbonatului la diferite intervale de timp. În studiu au fost analizate valorile PCO_2 la aceleași etape stabilite, astfel în întregul lot s-au notat deviații mai mari ale valorilor PCO_2 în prima perioadă de urmărire. În sala de naștere, în cordonul ombilical, media PCO_2 a fost 39.6 ± 13.1 , valorile fiind cuprinse între 4.4 și 95.3. De menționat că în momentele următoare, aceste valori minime era cuprinse între 5.5 și 13.6, iar valorile medii maxime – între 95.3 și 96.4, cu extreme până la 261.0. Din momentul 4 valorile medii ale PCO_2 au notat o stabilizare, astfel la finele supravegherii (momentul 14) media PCO_2 a fost 53.1.

Analiza valorilor bicarbonatului în studiu a relevat la naștere o medie de 19.8 ± 4.4 mEq/l, valoarea minimă de 2.6 mEq/l și maximă de 35.6 mEq/l. În dinamică la momentul 1 aceste valori au avut o tendință de micșorare – 18.8 ± 5.0 mEq/l, iar din momentul 4 – valorile HCO_3 s-au normalizat, atingând către momentul 14 valoarea de 28.3 ± 0 mEq/l (FKW=3.24, $p=0.00004$).

Analiza valorilor bicarbonatului în funcție de maternitate a evidențiat o medie a bicarbonatului în lotul 1 de 19.9 ± 4.4 mEq/l, în lotul 2 – de 18.3 ± 1.6 mEq/l, iar în lotul 3 – 18.6 ± 4.6 mEq/l. De menționat că la momentul 1 (transfer în RTI NN) nivelul HCO_3 a scăzut atât în lotul 3, cât și în lotul 2, în timp ce în lotul 1 s-a menținut la aceleași valori (19.6 ± 5.1 mEq/l). Totodată, la nou-născuții prematuri din lotul 3, valoarea HCO_3 a crescut constant până la $26,1 \pm 0$ mEq/l la momentul 6 (excluderea de la suportul respirator). Astfel, restabilirea cea mai rapidă a valorilor HCO_3 a avut loc în lotul 3, unde a fost aplicată metoda LISA. În lotul 1 valoarea HCO_3 a crescut lent și către momentul 14 a atins valori de 28.3 ± 0 mEq/l, fapt care indică o stabilizare mai lentă (Figura 5.5)

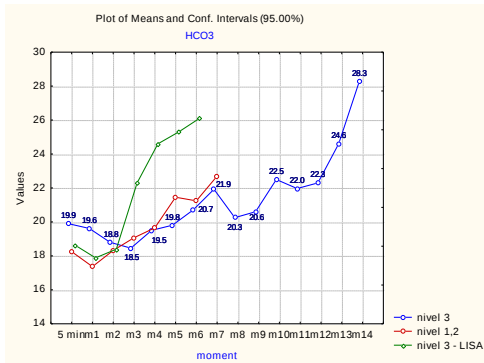


Figura 5.5. Valorile medii ale HCO_3 în dinamică vs loturile de studiu

5.4. Valoarea excesului de baze (BE) în dinamică. Analiza valorilor BE la naștere a evidențiat un deficit de baze în medie de -5.1 ± 4.2 , valoarea minimă -20.4 și maximă +11.3. Valorile BE au fost evaluate în minutul 5 postnatal și în dinamică, urmărind evoluția comparativă a valorilor în funcție de lotul de studiu. De menționat că în perioada postnatală stabilizarea nou-născuților prematuri a fost lentă în întregul lot. Astfel, deficitul de baze la momentul 13 a atins valori de -2.15 ± 4.35 , valoarea minimă -6.5 și valoarea maximă +2.2. Valorile medii ale excesului de baze au notat creșteri semnificative ($F_{KW}=5.84$, $p < 0.01$) în dinamică. S-a ajuns de la valori

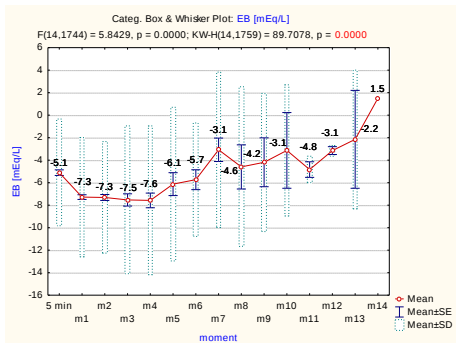


Figura 5.6. Valorile medii ale BE în dinamică

medii de -7.28 ± 5.29 ($-7.69 - -6.87$) la valori de -2.15 ± 6.15 , remarcându-se faptul că valorile prezintă intervale mari de variație ($F_{Levene}=2.75$, $p=0.00047$). Valorile medii ale deficitului de baze (BE) au fost inferioare față de valorile normale în primele zile postnatale, ajungându-se la valori medii de -7.58 ± 6.61 ($-8.87 - -6.28$), aspect ce confirmă probleme postnatale ale nou-născuților prematuri (Figura 5.6).

Analiza valorilor medii ale BE la nou-născuții prematuri mai mici de 34 s.g. în funcție de nivelul maternității a relevat la naștere valoarea BE în lotul 1 de -4.9 ± 4.8 , cu extrema minimă până la -20.4 și maximă de $+11.3$. În acest lot valorile minime ale BE au fost până la -28.6 la momentul 5. Analiza valorilor BE în lotul 2 a evidențiat un deficit de baze de la momentul 1 până la momentul 7, de la -8.4 ± 5.5 până la -4.3 ± 7.5 . La copiii din acest lot s-a remarcat un deficit de baze extrem până la -33.1 . Prin contrast, la copiii din lotul 3 (copiii care au primit surfactant prin metoda LISA) s-a înregistrat un exces de baze minim, astfel, la momentul 6 s-a notat stabilizarea lor, media fiind de -2.3 ± 0 (Figura 5.7).

Figura 5.7. Valorile medii ale BE în dinamică vs loturile de studiu

5.5. Monitorizarea saturației cu oxigen la nou-născuții prematuri ≤ 34 s.g. Analiza valorilor

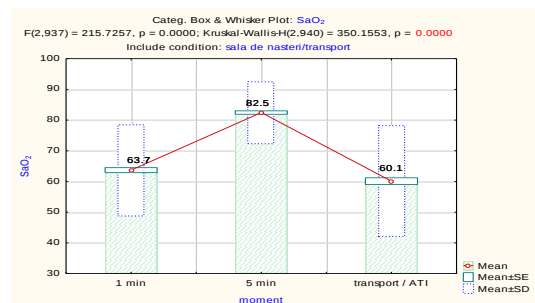


Figura 5.8. Valorile medii ale SaO₂ în sala de naștere / transport/ATI vs loturile de studiu

Parametrii SaO₂ au fost analizați în funcție de nivelul maternității (Figura 5.9), astfel în minutul 1, în lotul 2, valoarea medie a SaO₂ a fost de $73.7\% \pm 17.3$, în lotul 3 – $68.8\% \pm 8.5$, în

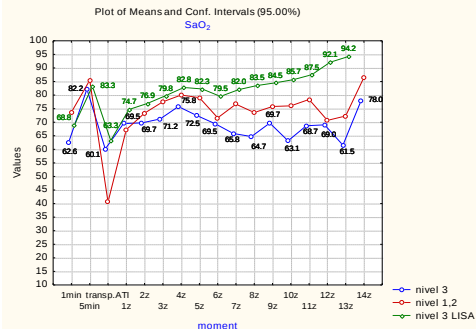


Figura 5.9. Valorile medii ale SaO₂ în dinamică vs loturile de studiu

studiate. Astfel, valorile SaO_2 la minutul 1 în lotul 2 au fost de 73.7 ± 17.3 , în lotul 3 – de 68.8 ± 8.5 , iar în lotul 1 – de 62.6 ± 15.0 . În minutul 5 s-a semnalat o creștere a SaO_2 în toate loturile: în lotul 2 până la 85.5 ± 9.6 , în lotul 3 – până la 83.3 ± 5.1 și în lotul 1 – până la 82.2 ± 10.5 . În dinamică, la momentul transportării în unitatea de terapie intensivă s-a notat o scădere a SaO_2 , în special în grupul 2, până la $40.6\% \pm 15.7$, în lotul 1 – până la $60.1\% \pm 18.0$ și în lotul 3 s-a constatat cea mai mică scădere a SaO_2 – până la $63.3\% \pm 18.2$. Dinamica saturației cu oxigen în zilele următoare de supraveghere a evidențiat o creștere mai rapidă a SaO_2 în lotul 3. Astfel, în ziua a 4-a, SaO_2 în lotul 3 a fost de 82.8 ± 6.8 , în lotul 2 – 80.0 ± 1.2 , în timp ce în lotul 1 a fost de 75.8 ± 13 . Pe durata supravegherii până în ziua a 13-a, SaO_2 s-a menținut până la valori maxime de 94.2 ± 4.2 , în timp ce în lotul 1 SaO_2 a fost de 61.5 ± 14.5 ($H_{\text{KW}}=12.18$, $p<0.01$).

6. EVALUAREA COMPARATIVĂ A EFICACITĂȚII METODELOR DE RESUSCITARE NEONATALĂ

6.1. Studiul eficacității metodei de resuscitare în funcție de vârsta de gestație. Studiile au demonstrat că la nou-născuții prematuri resuscitarea prin VPP Neopuff este mai puțin traumatizantă și mai eficientă, datorită posibilității de administrare a oxigenului cu presiune consistentă continuă de destindere a pulmonilor.

În studiul nostru, a fost constatată eficacitatea metodelor de resuscitare VPP Neopuff la nou-născuții prematuri. Astfel, în funcție de vârsta de gestație, copiii au fost divizați în dependență de metoda de resuscitare – VPP Neopuff sau balon și mască și fără resuscitare. Vârsta de gestație în întregul lot a variat de la 29.1 ± 1.6 până la 31.0 ± 0.4 s.g. În primul lot diferențele în vârsta de gestație a copiilor resuscitați prin metoda VPP Neopuff și MB nu au deviat semnificativ (Neopuff – 29.8 ± 2.2 , iar MB – 29.2 ± 2.6). În lotul 2, media vârstei de gestație a nou-născuților care nu au necesitat resuscitare a fost de 31.0 ± 2.3 , iar cei care au fost resuscitați cu BM au avut media vârstei de gestație 30.0 ± 2.4 . De menționat că în lotul 3 – nou-născuții care au primit surfactant prin metoda LISA – media vârstei de gestație a constituit 29.1 ± 1.6 s.g.

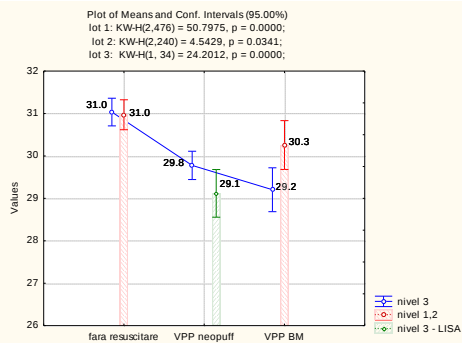


Figura 6.1. Valorile medii ale VG vs tipul resuscitării în loturile de studiu

Nou-născuții din loturile 1 și 3 cu VPP Neopuff au avut vârsta de gestație mai mică: (lotul 1 – 2.8 s.g. ± 2.2 (29.4 s.g. – 30.1 s.g.), lotul 3 – 29.1 s.g. ± 1.6 (28.6 s.g. – 29.7 s.g.)), în comparație cu cei care au fost resuscitați cu balon și mască în lotul 2, care au avut vârsta de gestație de 30.3 s.g. ± 2.4 (29.7 s.g. – 30.8 s.g.) ($H_{\text{Kruskal-Wallis}}=4.54$, $p=0.0341$, $95\% \text{CI}$). De menționat că vârsta cea mai mică de gestație la copiii ventilați cu BM a fost 23.0 , iar cu Neopuff – 25.0 s.g. (Figura 6.1)

A fost efectuată analiza comparativă a scorului Apgar în minutele 1 și 5 la nou-născuții prematuri resuscitați VPP Neopuff sau VPP BM. Astfel, scorul Apgar în minutul 1 la nou-născuții resuscitați cu VPP Neopuff a fost de 5.76 ± 1.08 , pe când la nou-născuții prematuri resuscitați cu VPP BM de 5.46 ± 1.41 . În minutul 5 scorul Apgar la nou-născuții resuscitați cu VPP Neopuff a fost 6.82 ± 0.79 , iar la cei resuscitați cu VPP BM – 6.59 ± 1.08 . Astfel, metoda VPP Neopuff la nou-născuții prematuri s-a dovedit a fi semnificativ mai eficientă ($H_{\text{Apgar 1 min}}=99.7517$, $p<<0.01$; $H_{\text{Apgar 5 min}}=84.87$, $p<0.01$) (Figura 6.2).

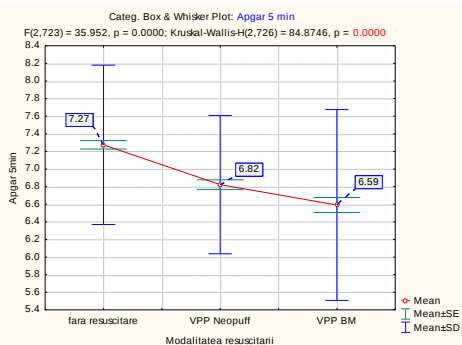
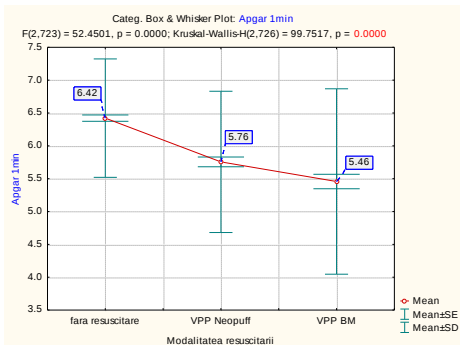


Figura 6.2. Valorile medii ale scorului Apgar vs tipul resuscitării în loturile de studiu

A fost analizat scorul Apgar în primul minut în funcție de loturile de studiu. Astfel, metoda resuscitării prin VPP Neopuff a fost aplicată doar în loturile 1 și 3. În lotul 1 valoarea scorului Apgar în primul minut la nn resuscitați prin VPP Neopuff a fost cuprinsă între 1 și 7, media – 5.66 ± 1.12 . La nou-născuții prematuri resuscitați prin metoda VPP BM, scorul Apgar în minutul 1 a indicat valori între 2 și 7, media – 5.73 ± 1.14 . În lotul 2, nou-născuții prematuri au fost resuscitați doar prin metoda VPP BM și scorul Apgar în minutul 1 a fost cuprins între 1 și 7, media – 5.05 ± 1.67 . În lotul 3, toți copiii au fost resuscitați prin metoda VPP Neopuff. La acești copii scorul Apgar a fost în minutul 1 între 5 și 7, media 6.24 ± 0.61 .

Comparația valorilor scorului Apgar în primul minut în funcție de metoda de resuscitare a demonstrat că în grupul copiilor resuscitați prin metoda Neopuff din lotul 1, media scorului Apgar a fost mai joasă – 5.66 ± 1.12 (5.5 – 5.83) în comparație cu lotul 3 – 6.24 ± 0.61 (6.02 – 6.45), iar în grupul copiilor resuscitați cu balon și mască, media scorului Apgar a fost mai joasă în lotul 2 – 5.05 ± 1.67 (4.64 – 5.46) vs lotul 1 – 5.73 ± 1.14 (5.91 – 5.96) ($H_{\text{Kruskal-Wallis}} = 44.22$, $p < 0.01$).

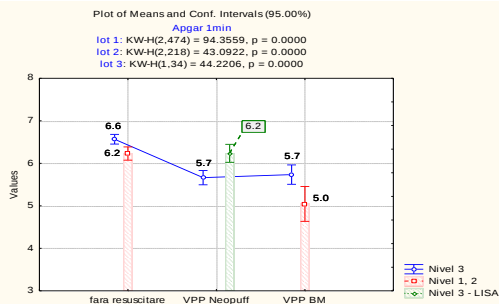


Figura 6.3. Valorile medii ale scorului Apgar la 1 min. vs tipul resuscitării în loturile de studiu

A fost analizat scorul Apgar în minutul 5 la nou-născutul prematur în funcție de metoda de resuscitare și nivelul maternității. Astfel, în minutul 5 la nou-născuții resuscitați cu VPP Neopuff, scorul Apgar a fost cuprins între 4 și 8, media 6.73 ± 0.84 . În lotul 2, la toți copiii resuscitați prin VPP BM, scorul Apgar a fost cuprins între 2 și 8, media 6.38 ± 1.34 , iar copiii care nu au fost resuscitați au avut valorile scorului Apgar cuprinse între 2 și 8, media fiind de 7.09. În lotul 3, toți copiii au fost resuscitați cu VPP Neopuff și au avut valori

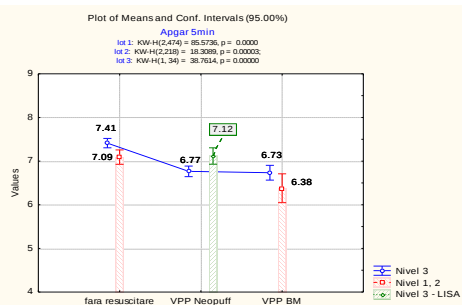


Figura 6.4. Valorile medii ale scorului Apgar la 5 min vs tipul resuscitării în loturile de studiu

ale scorului Apgar cuprinse între 6 și 8, media fiind de 7.12 ± 0.54 . Analiza comparativă a scorului Apgar în minutul 5 în raport de metoda de resuscitare în sala de naștere au demonstrat o tendință de creștere a scorului Apgar în minutul 5, mai evident la copiii care au fost resuscitați cu VPP Neopuff: în lotul 3 – 7.12 ± 0.54 ($6.93 - 7.31$) vs lotul 1 – 6.77 ± 0.81 ($6.64 - 6.89$) ($H_{KW}=38.75$, $p < 0.01$). Analiza comparativă demonstrează superioritatea acestui tip de VPP, care se datorează faptului că se poate adapta atât FiO₂, cât și PEEP și PIP (Figura 6.4).

6.2. Analiza multivariată a factorilor predictivi pentru resuscitarea neonatală. Analiza multivariată a factorilor predictivi pentru resuscitarea neonatală a permis realizarea unui model care a definit factorii predictivi semnificativi cu influență asupra metodei de resuscitare a nou-născutului.

Pentru acest studiu s-a aplicat metoda *ENTER*, în care toți predictorii au fost incluși într-un singur pas. Rezultatele testului Hosmer-Lemeshow ($\chi^2 = 8.502$, $df=6$, $p=0.189$, $95\%CI$)

au indicat că modelul este corespunzător. Valoarea R^2 Nagelkerke a fost de 0.679, ceea ce a sugerat predictibilitatea modelului. Contribuția explicativă a variabilelor în predicție este semnificativă sub aspect statistic, iar mărimea efectului este mare.

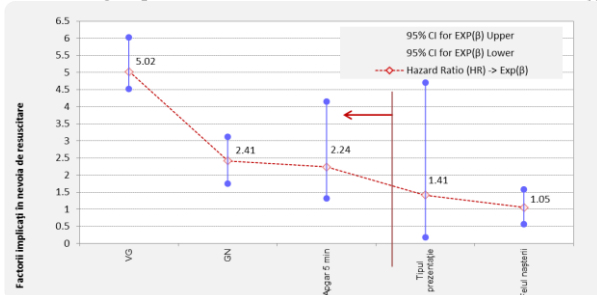


Figura 6.5. Valorile Hazard Ratio (HR) în cadrul analizei multivariate privind factorii implicați în nevoia de resuscitare

În analiza multivariată au fost introduși factorii care în cadrul analizei univariate au prezentat o asocierie semnificativă cu metoda de resuscitare. Astfel, scorul Apgar la minutul 1 nu a fost introdus în analiza multivariată. Rezultatul regresiei multiple demonstrează că nu doar valoarea scorului Apgar la minutul 1 influențează alegerea metodei de resuscitare ($H_{KW}=44.22$, $p < 0.01$), dar și alți factori cum ar fi vârsta de gestație ($HR=5.01 \rightarrow 95\%CI: 4.517-6.023$), greutatea la naștere ($HR=2.41 \rightarrow 95\%CI: 1.74-3.108$), scorul Apgar la 5 min. ($HR=2.23 \rightarrow 95\%CI: 1.311-4.152$) fiind un indicator de eficacitate a resuscitării efectuale.

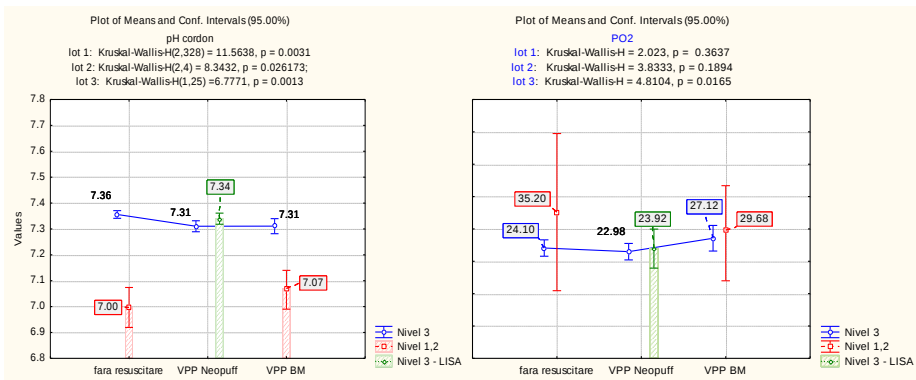


Figura 6.6. Valorile medii ale pH-ului în cordon vs tipul resuscitării în loturile de studiu

Figura 6.7. Valorile medii ale PO₂ vs tipul resuscitării în loturile de studiu

Studiul pH-ului din cordonul ombilical în funcție de modul de resuscitare a demonstrat că media pH la copiii din lotul 1 care nu au fost resuscitați a fost 7.36 ± 0.09 , în timp ce copiii resuscitați cu VPP Neopuff și BM au avut media pH= 7.31 ± 0.12 și 7.31 ± 0.13 . Copiii din lotul 2 au avut valorile medii ale pH-ului din cordonul ombilical scăzute: cei resuscitați cu VPP BM – 7.07 ± 0.38 , iar cei care nu au fost resuscitați – 7.00 ± 0.25 . De menționat că, în lotul 3, toți copiii au fost resuscitați cu VPP Neopuff și au avut media pH-ului cea mai mare (7.34 ± 0.05) ($H_{KW}=38.75$, $p < 0.01$). Valorile crescute ale pH-ului în cazul resuscitării cu VPP Neopuff demonstrează superioritatea acestuia (Figura 6.6).

În studiu, s-a efectuat analiza corelațională a presiunii parțiale a oxigenului în funcție de metoda de resuscitare. Analiza corelației dintre PO_2 și metoda de resuscitare a demonstrat că la nou-născuții prematuri resuscitați prin metoda VPP Neopuff, valorile PO_2 au fost mai mari în lotul 3 (29.68 ± 13.63), în comparație cu lotul 1 (22.98 ± 13.83). Cele mai mari valori ale PO_2 au fost înregistrate în lotul 2 la copiii care nu au necesitat resuscitare – 35.2 ± 9.78 , deși copiii care

au fost ventilați cu VPP BM au prezentat valori mai mici ale PO_2 – 29.68 ± 13.63 ($p=0.016$) (Figura 6.7).

În figura 6.8 sunt demonstrate rezultatele studiului corelației dintre valorile PCO_2 în funcție de metoda de resuscitare. De menționat că valorile medii ale PCO_2 sunt încadrate în limitele normei în toate cele 3 loturi de studiu, atât în cazul resuscitării cu VPP Neopuff, cât și în cazul resuscitării cu VPP BM ($H_{Kruskal-Wallis}=5.47$, $p=0.0046$).

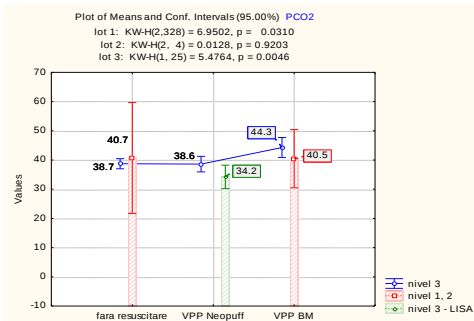


Figura 6.8. Valorile medii ale PCO_2 vs tipul resuscitării în loturile de studiu

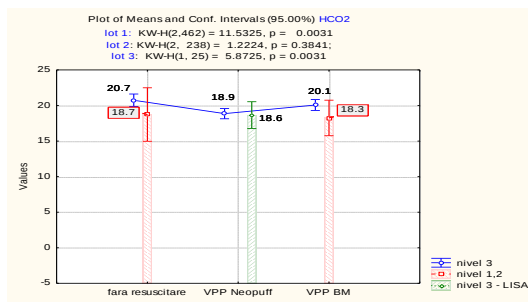


Figura 6.9. Valorile medii ale HCO_3 vs tipul resuscitării în loturile de studiu

În cadrul studiului s-a determinat corelația dintre BE și metoda de resuscitare. De remarcă faptul că în toate cele 3 loturi investigate valorile medii ale BE s-au încadrat în limitele normei. Cu toate acestea, cele mai mici valori au fost în lotul 2 la nou-născuții resuscitați cu VPP BM (-7.78 ± 1.87) ($H_{Kruskal-Wallis}=$

Un alt indice al EAB care reflectă starea metabolică este HCO_3 . În studiu, acest indicator a fost evaluat în toate cele 3 loturi în funcție de metoda de resuscitare. S-a determinat că în toate loturile valorile HCO_3 au fost aproape de cele normale. De menționat că cele mai mici valori au fost înregistrate în lotul 2 în cazul resuscitării cu VPP BM ($18,25 \pm 1,57$) ($H_{Kruskal-Wallis}= 5.872$, $p=0.0031$, 95%ci) (Figura 6.9).

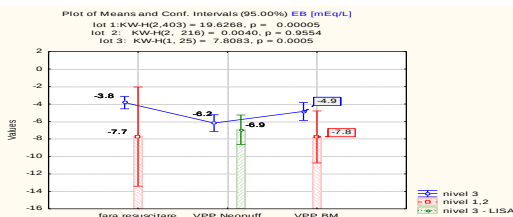


Figura 6.10. Valorile medii ale BE vs tipul resuscitării

7.808, $p=0.0005$) (Figura 6.10). A fost comparată durata oxigenoterapiei (în zile) în loturile de studiu și s-au obținut următoarele valori medii: lotul 1 – 4.9 zile $\pm$ 10.6 (3.5 – 6.2), lotul 2 – 5.5 zile $\pm$ 8.0 (4.0 – 7.0) și lotul 3 – 4.5 zile $\pm$ 3.8 (3.1 – 5.8). Durata oxigenoterapiei a fost semnificativ mai mică în cazul nou-născuților din lotul 3 care au primit surfactant prin metoda non-invazivă LISA ($H_{KW}=7.07$, $p=0.029$, 95%CI) (Figura 6.11).

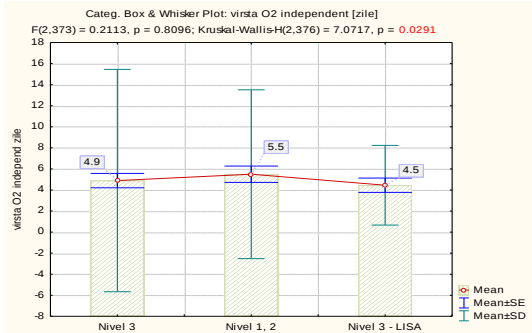
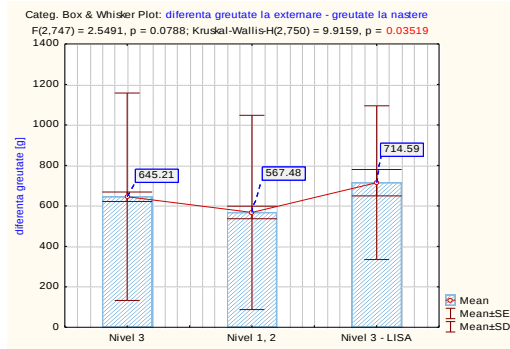


Figura 6.11. Valorile medii ale duratei oxigenoterapiei în loturile de studiu

Pentru a pune în evidență evoluția din punctul de vedere al greutateii nou-născuților prematuri, s-a stabilit diferența dintre greutatea la externare și greutatea la naștere. Astfel, a fost



posibilă estimarea creșterii sau pierderii în greutate. În cazul nou-născuților în maternitate de nivel III care au beneficiat de terapie LISA (lotul 3), creșterea în greutate a fost semnificativ mai mare (716.6 $\pm$ 379.8 g (582.1 g – 847.1 g)) în comparație cu lotul 2 – 567.5 $\pm$ 479.9 g (506.4 g – 628.5 g) și lotul 1 – 645.2 $\pm$ 512.5 g (599 g – 691.4 g) ($F=9.91$, $p=0.035$, 95%CI), ceea ce se explică prin faptul că acești nou-născuți au avut mai puține comorbidități (Figura 6.12).

Figura 6.12. Valorile medii ale evoluției greutateii nou-născuților în loturile de studiu

Adaosul ponderal al nou-născutului este un indicator de evoluție pozitivă a stării copilului. S-a demonstrat că nou-născuții care au supraviețuit (lotul 1 – 710.4 $\pm$ 478.9 (664.4 – 756.4), lotul 2 – 642.7 $\pm$ 456.8 (de la 580.4 – 705.0), lotul 3 – 761.4 $\pm$ 338.7 (639.3 – 883.5)) au avut o creștere medie a greutateii mai mare decât cei decedați (lotul 1 – 166.2 $\pm$ 500.7 (33.3 – 299.0), lotul 2 – 60.5 $\pm$ 288.9 (-45.5 – 166.5), lotul 3 – -35.0 $\pm$ 106.1 (-9.88 – 918.0)). În cazul nou-născuților care au supraviețuit, cea mai mare creștere în greutate a fost regăsită la cei din lotul 3 care au beneficiat de terapie LISA (Figura 6.13).

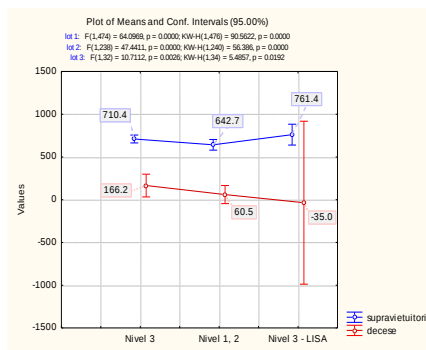


Figura 6.13. Valorile medii ale evoluției greutateii nou-născuților în loturile de studiu vs supraviețuire

Durata de spitalizare este un alt indicator al evoluției stării copilului în maternitate. Poate fi remarcat că durata de spitalizare a fost cea mai îndelungată în lotul 3 – 39.4 $\pm$ 13.5 (34.3-

44.4) în comparație cu lotul 2 – 27.6 ± 20.6 (25.0 – 30.2) și lotul 1 – 31.1 ± 20.8 (29.2 – 33.0). Necesitatea aflării în staționar a copiilor din lotul 3 timp mai îndelungat poate fi

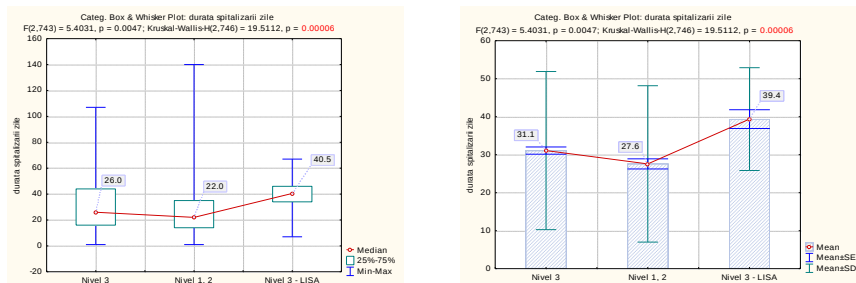


Figura 6.14. Valorile medii și mediane ale duratei de spitalizare în loturile de studiu

explicată nu prin nevoia de suport respirator, ci prin valoarea mai mică a mediei vârstei de gestație în acest lot – 29.1 ± 1.6 (28.6-29.7) vs lotul 2 – 30.8 ± 2.4 (30.5 -31.1) și lotul 1 – 30.2 ± 2.5 (30.0-30.4), precum și prin alți factori asociați vârstei mici de gestație – capacitatea scăzută de a menține căldura, de a suga sânul mamei, de a coordona reflexele de respirație, glutiție ș.a. Loturile de studiu nu au fost omogene din punctul de vedere al duratei de spitalizare ($F_{Levene}=3.81$, $p=0.02$, 95%CI), ceea ce a impus analiza comparativă a timpului de spitalizare prin teste neparametrice (test Kruskal-Wallis), care a relevat diferențe semnificative între loturi (Figura 6.14).

În vederea îmbunătățirii serviciului perinatalogic și creșterea supraviețuirii nou-născuților prematuri mai mici de 34 săptămâni de gestație a fost reconceptualizată metodologia aplicării suportului respirator la nou-născuții prematuri mai mici de 34 săptămâni de gestație în urma căruia a fost elaborat un algoritm de conduită a acestor copii (figura 6.15).

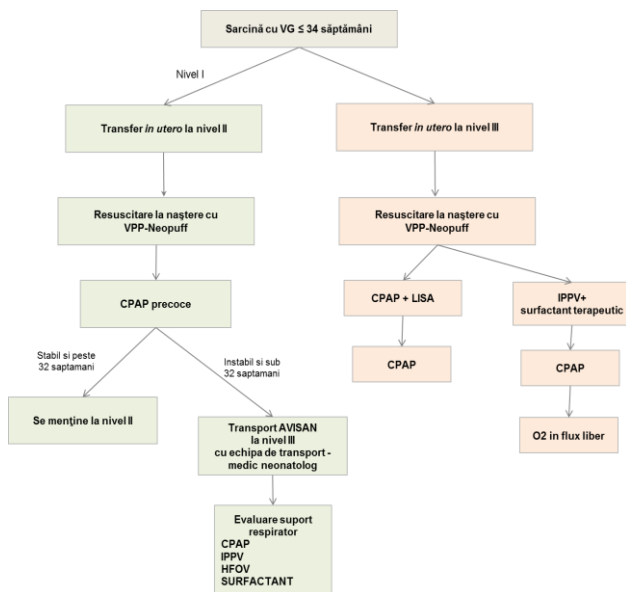


Figura 6.15. Algoritm de îngrijire și suport respirator al nou-născuților cu vârsta de gestație sub 34 de săptămâni

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE

Concluzii

1. Studiul comparativ al copiilor transportați *in utero* versus cei transportați postnatal în perioada 2004-2012 a arătat că 70% dintre copiii internați la nivelul III de îngrijire au fost transportați *in utero*. În această perioadă, s-a notat o creștere a ponderii copiilor cu greutate la naștere mai mică de 999 g, de la 1% în anul 2004 până la 18,3% în 2012; de asemenea s-a dublat ponderea copiilor cu masa la naștere 1000-1499 g de la 5,2% la 11,5%; totodată se poate de menționat că a crescut raportul nou-născuților mai mici de 999 g față de cei cu masa cuprinsă între 1000 și 1499g [2].
2. Analiza patologieilor existente la copiii prematuri în funcție de modul de transportare la unitatea medical de nivelul superior a determinat că: hipoglicemia, hipotermia, sindromul de detresă respiratorie, pneumotoraxul și hemoragia intraventriculară, au fost mai frecvente la copiii transportați postnatal, în timp ce infecția intrauterină, hemoragia pulmonară, enterocolita ulceronecrotică, displazia bronho-pulmonară, retinopatia prematurului au fost mai frecvente la copiii transportați la nivelul III *in utero* [1].
3. Gradul de detresă respiratorie a corelat cu nivelul maternității; cazurile severe au fost semnificativ mai frecvente în unitățile de terapie intensivă de nivelul III cu terapie non-invazivă, în comparație cu nivelul III fără terapia non-invazivă (8,82% versus 4,2%), detresa respiratorie grav-medie – 61,7% versus 41,2%. Analiza evoluției în dinamică a sindromului de detresă respiratorie prin deficit de surfactant la nou-născuții prematuri mai mici de 34 săptămâni de gestație, a determinat o scădere a numărului copiilor cu sindrom de detresă respiratorie: astfel, în lotul 3 – cu terapie non-invazivă, cazurile de sindrom de detresă respiratorie prin deficit de surfactant s-au redus la 0 după 3 zile de viață, iar în loturile 1 și 2, fără terapie non-invazivă ameliorarea s-a produs la a 7-a zi și respectiv mai mult de 7 zile, ceea ce demonstrează degradarea stării nou-născutului în timpul transportării [4].
4. Rezultatul regresiei multiple demonstrează faptul că vârsta de gestație (95%CI), greutatea la naștere (95%CI) și scorul Apgar la 5 min (95%CI) au fost factori de decizie importanți în alegerea metodei de resuscitare [2].
5. Analiza complicațiilor pulmonare în sindromul de detresă respiratorie a nou-născuților prematuri a relevat în lotul 3 (nivelul III – LISA) cea mai mică pondere a pneumoniei postaspiratorii (2.94%), a atelectaziei (2.94% versus 4.83% în lotul 1), în acest lot nu au fost notate pleurezii (0 versus 2.1% în lotul 1 și 1.77% în lotul 2) și displazii bronhopulmonare (0 versus 3.78% în lotul 1 și 1.67 în lotul 2).
6. Studiul prezenței complicațiilor extrapulmonare la nou-născuții prematuri mai mici de 34 săptămâni de gestație a identificat în lotul în care s-a administrat terapia LISA, icterul de prematuritate ($p=0,01$) și intoleranța alimentară ($p=0,00004$); nu s-au notat cazuri de retinopatie a prematurului ($p=0,02$) și hemoragie periventriculară ($p=0,01$) [5].
7. Compararea suportului respirator invaziv și non-invaziv la nou-născuții prematuri în sala de naștere a demonstrat că metodele non-invazive au avut o corelație semnificativă între metoda de susținere respiratorie și nivelul maternității de proveniență a nou-născuților prematuri ($p<0.01$). Administrarea non-invazivă a surfactantului a redus necesitatea utilizării metodelor invazive așa ca intubarea și ventilația mecanică precum și durata de aflare la suport respirator [3, 7].
8. Durata medie a oxigenoterapiei a fost semnificativ mai mică în grupul copiilor ce au primit surfactant prin metoda non-invazivă ($p=0,02$), susținerea respiratorie cu presiune pozitivă continuă în căile respiratorii a prezentat diferențe semnificative în dinamică între loturile de studiu, totodată în cazul lotului 3 aceasta a fost necesară doar în prima zi de viață. Superioritatea valorilor frecvenței cazurilor din lotul 2 ce au necesitat presiune pozitivă continuă în căile respiratorii s-a menținut pe tot parcursul perioadei postnatale analizate. Diferențele apărute între loturile 1 și 2 de studiu privind modul de susținere respiratorie prin

- ventilație pulmonară artificială au fost constatate după 7 zile postnatal. După această perioadă frecvența cazurilor ce au necesitat ventilație artificială pulmonară a crescut semnificativ în lotul 2, comparativ cu lotul 1 ($p=0.0002$) [7].
9. Analiza modificărilor gazelor sangvine în funcție de metoda de suport respirator folosită în sala de naștere și în timpul transportării în secția de reanimare a arătat că copiii din lotul 3 cu suport respirator non-invaziv – T-piece, au avut media pH-ului cea mai mare (7.34 ± 0.05) ($p<0.01$), valori ale PO_2 mai mari (29.68 ± 13.63), în comparație cu lotul 1 (22.98 ± 13.83), ($p=0.016$), valori medii mai mari ale saturației oxigenului (în timpul transportării – $63.3\%\pm18.2$, la internare în secție – până la $74.7\%\pm12.7$), în comparație cu cele înregistrate în lotul 1 ($60.1\%\pm18.0$, cu creștere până la $69.5\%\pm14.8$) și lotul 2 ($40.6\%\pm15.7$, cu creștere până la $67.2\%\pm14.1$) ($p<0.01$).
 10. Analiza ratei de supraviețuire a nou-născuților cu termenul de gestație mai mic de 34 săptămâni cu sindrom de detresă respiratorie la 78 zile de viață a notat o supraviețuire semnificativ mai mare în cazul prematurilor proveniți din maternitățile de nivel III care au urmat terapia LISA (93,3%), în comparație cu maternitățile de nivel III fără terapia LISA = 78,2% și de nivel I și II, lotul 2, 78,9% ($p=0,01$, CI95%) [6].
 11. Regresia logistică multiplă a demonstrat că detresa respiratorie este factorul cel mai important de risc pentru deces (CI95%), urmat de greutatea la naștere (CI95%), vârsta de gestație (CI95%), metoda de resuscitare (CI95%) și nivelul maternității (CI95%) [6].
 12. În cercetarea actuală, problema științifică soluționată a permis elaborarea unui model de conduită a suportului respirator non-invaziv la nou-născuții prematuri mai mici de 34 săptămâni de gestație, ceea ce a contribuit la optimizarea conduitei acestor copii prin micșorarea ratei de morbiditate, reducerea complicațiilor la distanță și majorarea ratei de supraviețuire a nou-născuților prematuri ≤ 34 săptămâni de gestație [2].

Recomandări practice

1. **Recomandări pentru centrele de perinatologie de nivelul I:**
 - Administrarea primei doze de glucocorticosteroizi, inițierea terapiei antibacteriene și tocolitice cu scop de profilaxie a declanșării nașterilor premature.
 - Transportarea la nivelul III de îngrijire perinatală a gravidelor cu iminență de naștere prematură, pentru conduita perinatală ulterioară [2, 4, 6].
 - În caz de naștere prematură, resuscitarea cu balon și mască în sala de naștere, urmată de transportarea la un centru de nivel terțiar.
2. **Recomandări pentru centrele de perinatologie de nivelul II:**
 - Administrarea primei/ a doua doze de glucocorticosteroizi, terapie antibacteriană și tocolitică cu scop de profilaxie a declanșării nașterilor premature.
 - Transportarea la nivelul III de îngrijire perinatală a gravidelor cu iminență de naștere prematură, pentru conduita perinatală ulterioară.
 - În caz de agravare a stării intrauterine a fătului, eclampsie/ preeclampsie, dezlipirea precoce a placentei normal inserate, prolabarea anselor ombilicale, se efectuează operația cezariană.
 - Îngrijirea, începând cu resuscitarea cu balon și mască / VPP Neopuff și plasare la nCPAP precoce în sala de naștere a copiilor mai mari de 32 săptămâni de gestație, în cazul în care copilul necesită resuscitare se intubează și se plasează la ventilație mecanică.
 - Copiii instabili și/sau mai mici de 32 s.g. se transferă la nivelul terțiar, preferențial *in utero* [2, 3, 6].
3. **Recomandări pentru centrele de perinatologie de nivelul III:**
 - Efectuarea curei complete cu glucocorticosteroizi, de la 24-34 săptămâni de gestație tuturor gravidelor cu risc de naștere prematură, indiferent de comorbiditățile materne cu excepția sepsisului fungic, cu finisarea sarcinei între 24 ore și 7 zile; terapia antibacteriană

în cazul ruperii premature a pungii amniotice și terapia tocolitică cu scop de profilaxie a declanșării nașterilor premature. După sistarea tocolizei se administrează sulfat de magneziu $MgSO_4$ 25% cu scop de neuroprotecție.

- Monitorizarea cardiotocografică în sala de naștere.
- În caz sarcină multiplă, prezența pelvină, agravarea stării intrauterine a fătului, eclampsie/ preeclampsie, dezlipirea precoce a placentei normal inserate, prolabarea anselor ombilicale, corioamnionită manifestă clinic în lipsa activității contractile și a posibilităților de finisare rapidă a nașterii, patologie somatică decompensată sau eșec de la declanșare travaliului, se efectuează operația cezariană.
- Resuscitarea cu T-piece și plasare la nCPAP precoce în sala de naștere.
- Administrarea surfactantului prin metoda cea mai contemporană non-invazivă – LISA în sala de naștere sau reanimare și terapie intensivă, în caz de necesitate.
- Dacă copilul nu prezintă respirații eficiente, se intubează, se plasează la VAP convențional și se administrează surfactant prin tubul endotraheal. În cazul ameliorării se trece la nCPAP, iar în caz de agravare se plasează la regim HFOV [1, 2, 7].

Propunerile privind cercetările de perspectivă

- Leziunile pulmonare în cadrul corioamnionitei la nou-născuții prematuri.
- Strategii noi în tratamentul hipertensiunii pulmonare la nou-născuții prematuri.

BIBLIOGRAFIE

1. Stratulat P. ș.a. Prematuritatea: aspecte obstetricale și neonatale. Chișinău: Foxtrot, 2013, 454 p. ISBN 978-9975-120-30-2.
2. Crivceasca L. Strategii terapeutice în sindromul de detresă respiratorie prin deficit de surfactant la prematuri. Chișinău: Editura “Tipografia Reclama”, 2017, 160 p. ISBN 978-9975-58-112-7.
3. Crivceasca L. Administrarea surfactantului la nou-născuții prematuri: sinteză narativă de literatură. În: Revista de Științe ale Sănătății din Moldova, 2017, 12, p. 92-103.
4. Crivceasca L. Utilizarea surfactantului în managementul SDR la nou-născutul prematur în dependență de nivelul maternității. În: Archives of the Balkan Medical Union, 2017, nr 1(52), p. 100-102. ISSN 0041-6940.
5. Crivceasca L., Rusu L. Impactul asfixiei asupra nou-născuților prematuri cu $TG \leq 34SG$ cu SDRDS. Abordarea multidisciplinară a prematurului. Sub redacția Prof. Dr. Maria Stamatina, Editura „Tehnopress”, Iași, 2017, p. 25-32. ISBN 978-606-687-316-1.
6. Crivceasca L., Stamatina M., Stratulat M. The survival of premature infants depending on the level of medical assistance. În: Romanian Journal of Pediatrics, 2016, 4(LXV), p. 416-423.
7. Crivceasca L. Utilizarea surfactantului în managementul SDR la nou-născutul prematur în dependență de nivelul maternității. În: Suplimentul revistei Archives of the Balkan Medical Union, 2017, 1(52), supl. 1, p. 100-102. ISSN 0041-6940.
8. Банкалари Э. Легкие новорожденных. Проблемы и противоречия в неонатологии. Москва: Логосфера, 2015, 672 с.
9. Володин Р. Неонатология, национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009, 848 с.
10. Иванова Д. О. и др. Руководство по перинатологии. Санкт-Петербург: Информ навигатор, 2015, 1216 с.
11. Алтабе Ф., Бхутта З., Бленкове Х. и др. Рожденные слишком рано. В: Доклад о глобальных действиях в отношении преждевременных родов. Россия, 2012. 113 с.

12. Роланд Р. Вауэр. Сурфактант в неонатологии. Москва: Медицинская литература, 2011, 96 с.
13. Aguar M., Cernada M., Brugada M., Gimeno A., Gutierrez A., Vento M. Minimally invasive surfactant therapy with a gastric tube is as effective as the intubation, surfactant, and extubation tehnique in preterm babies. In: Acta Paediatr., 2014, p. 229-233.
14. Carlo W. A., McDolnad S. A., Fanaroff A. A. et al. Association of antenatal corticosteroids with mortality and neurodevelopmental outcomes among infants born at 22 to 25 weeks' gestation. In: JAMA, 2011, 306(21), p. 2348 – 58.
15. Chen M., Citil A., McCabe F., Leicht K. M., Fiascone J., Dammann C. E., Dammann O. Infection, oxygen, and immaturity: interacting risk factors for retinopathy of prematurity. In: Neonatology, 2011, 99, p. 125–132.
16. Christine A. Gleason, Sherin U. Devaskar. Avery's Diseases of the Newborn. XIX Edition. Elsevier Saunders, 2012, 1498 p.
17. Cools F., Askie L. M., Offringa M. Ameba, Calvert S. A., Courtney S. E., Dani C., Durand D. J., Gassman D. R. HiCade13011-Smart D. J. Marlow N., Peacock J. L. D. Sol R. F. Thom U. H. TrulTert P., Schreiber M. D. Van Irennots P. Vendatroh V. Vento G: on behalf of the PreVILIG collar:maim Elective high-frequency oscillatory vs conventional sedation le proem infants: a systematic review and meta-analysis of imhiidinal patients' data. In: Lancet, 2010, 375, p. 2082-91.
18. David G. Sweet et. all. European Consensus Guidelines on the Management of Neonatal Respiratory Distress Syndrome in Preterm Infants , 2016, 14 p.
19. Davis P. G., Schmidt B., Roberts R. S., Doyle L. W., Asztalos E., Haslam R., Sinha S., Tin W. Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group: Caffeine for Apnea of Prematurity trial: benefits may vary in subgroups. In: J Pediatr, 2010, 156, p. 382–387.
20. Dawson J. A., Gerber A., Kamlin C. O., Davis P. G., Morley C. J. Providing PEEP during neonatal resuscitation: which device is best? In: J Paediatr Child Health, 2011, 47(10), p. 698–703.
21. Dawson J. A., Schmölzer G. M., Kamlin C. O. F. et al. Oxygenation with T-piece vs self-inflating bag for ventilation of extremely preterm infants at birth: a randomized controlled trial. In: J Pediatr, 2011, 158, p. 912-8.e1-2.
22. DeWinter J. P., deVries M. A. G., Zimmermann L. J. I. Noninvasive respiratory support in newborns. In: Eur J Pediatr, 2010, 169, p. 777–82.
23. Diblasi R. M. Nasal continuous positive airway pressure (CPAP) for the respiratory care of the newborn infant. In: Respir Care, 2009, 54, p. 1209-35.
24. Dimitriou G., Fouzas S., Vervenioti A. et al. Prediction of extubation outcome in preterm infants by composite extubation indices. In: Pediatr Crit Care Med, 2011, 12(6), p. 242-9.
25. Foglia E. E., Kirpalani H., DeMauro S. B. Long-term respiratory morbidity in preterm infants: is noninvasive support in the delivery room the solution? In: J Pediatr., 2014, p. 222-5.
26. Guttentag S., Foster C. D. Update in surfactant therapy. In: Neoreviews, 2011, 12(11), p. 625–634.
27. Hans Fuchs et. all. Techniques and Devices to Improve Noninvasive Ventilation in the Delivery Room. In: NeoReviews, 2012, 6(13), p. 353 – 363.

LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE PUBLICATE LA TEMA TEZEI

Monografia monoautor

1. **Crivceanscaia L.** Strategii terapeutice în sindromul de detresă respiratorie prin deficit de surfactant la prematură. Chișinău: Editura “Tipografia Reclama”, 2017, 160 p. ISBN 978-9975-58-112-7.

Monografii colective

2. **Crivceanscaia L.**, Rusu L. Impactul asfiriei asupra nou-născuților prematuri cu TG $\leq$ 34SG cu SDRDS. În: Abordarea multidisciplinară a prematurului. Sub redacția Prof. Dr. Maria Stamin. Iași: Editura „Tehnopress”, 2017, p. 25-32. ISBN 978-606-687-316-1.
3. **Crivceanscaia L.** Displazia bronho-pulmonară la nou-născuții prematuri $\leq$ 34 SG în era surfactantului. În: Abordarea multidisciplinară a prematurului. Sub redacția Prof. Dr. Maria Stamin. Iași: Editura „Tehnopress”, 2017, p. 33-39. ISBN 978-606-687-316-1.
4. Curteanu A., **Crivceanscaia L.**, Sîsoev V., Țurcanu M. Actualitatea ductului arterial patent la nou-născuții prematuri într-un centru de nivel III. În: Abordarea multidisciplinară a prematurului. Sub redacția Prof. Dr. Maria Stamin. Iași: Editura „Tehnopress”, 2017, p. 41-46. ISBN 978-606-687-316-1.
5. Țoitu M., **Crivceanscaia L.**, Pânzari L., Duminik E., Moruz L., Hamode H. Specificul evoluției infecției nosocomiale la prematuri. În: Abordarea multidisciplinară a prematurului. Sub redacția Prof. Dr. Maria Stamin. Iași: Editura „Tehnopress”, 2017, p. 25-32. ISBN 978-606-687-316-1.
6. Stratulat P., **Crivceanscaia L.**, Marian M., Rotaru D. Conduita nonmedicamentoasă a durerii acute la nou-născuți. În: Aspecte etice în neonatologie. Durerea la nou-născuți. Sub redacția Prof. Dr. Stamin Maria. Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Iași. Asociația de neonatologie din România. Colegiul Medicilor din România. Iași: Editura “Gr. T. Popa” U.M.F. Iași, 2011, p. 223-231. ISBN 978-606-544-072-2.
7. Stratulat P., **Crivceanscaia L.** Mariana M. ș.a. Dinamica complicațiilor precoce și tardive la copiii cu greutate foarte mică la naștere în unitățile de terapie intensivă. Impactul regionalizării asupra morbidității și deceselor neonatale. În: Prematuritate: aspecte obstetricale și neonatale. Sub redacția Stratulat P. Chișinău: Tipografia „Foxtro”, 2013, p. 201-242. ISBN 978-9975-120-30-25.
8. Stratulat P., **Crivceanscaia L.**, Marian M., Rotaru D. Complicațiile precoce și tardive la nou-născuții prematuri. Sindromul detresei respiratorii. În: Prematuritate: aspecte obstetricale și neonatale. Sub redacția Stratulat P. Chișinău: Tipografia „Foxtro”, 2013, p. 242-268. ISBN 978-9975-120-30-25.
9. Stratulat P., **Crivceanscaia L.**, Marian M. ș.a. Dinamica hemoragiilor intraventriculare la copiii cu greutate foarte mică la naștere în unitățile de terapie intensivă. Impactul regionalizării asupra morbidității și deceselor neonatale. În: Prematuritate: aspecte obstetricale și neonatale. Sub redacția Stratulat P. Chișinău: Tipografia „Foxtro”, 2013, p. 269-292. ISBN 978-9975-120-30-25.
10. **L. Crivceanscaia**, L. Oclanschi, Brunchi L. ș.a. Sindromul scurgerii de aer cauzat de suportul respirator la copii prematuri cu termenul de gestație $\leq$ 34 săptămâni. În: Consecințele stresului oxidativ în perioada fetală și neonatală. Sub redacția Prof. Dr. Maria Stamin. Iași: Editura „Tehnopress”, 2015, p. 52-60. ISBN 978-606-687-203-4.
11. **Crivceanscaia L.** Utilizarea resuscitatorului T-piece vs balon și mască în suportul respirator la nou-născuții prematuri cu termenul de gestație $\leq$ 34 săptămâni. În: Consecințele stresului oxidativ în perioada fetală și neonatală. Sub redacția Prof. Dr. Maria Stamin. Iași: Editura „Tehnopress”, 2015, p. 61-72. ISBN 978-606-687-203-4.

Articole în reviste științifice internaționale cotate SCOPUS

12. **Crivceanscaia L.** Maternal comorbidities as risk factors for premature babies. În: Suplimentul revistei Archives of the Balkan Medical Union. Chișinău, 2017, nr.1, supl.1, p. 106-110. Vol. 52. ISSN 0041-6940.
13. **Crivceanscaia L.** Utilizarea surfactantului în managementul SDR la nou-născutul prematur în dependență de nivelul maternității. În: Suplimentul revistei Archives of the Balkan Medical Union. Chișinău, 2017, nr.1, supl.1 p. 100-102. Vol. 52. ISSN 0041-6940.

Articole în culegeri de lucrări ale conferințelor internaționale:

14. **Crivceanscaia L.**, Stamatina M., Stratulat M. The survival of premature infants depending on the level of medical assistance. În: Revista Română de Pediatrie. România, 2016, nr.4, p. 357-363. RJP Vol. LXV.
15. **Crivceanscaia L.**, Andreea A., Moscalu M., Stamatina M. Short-term predictive factors for the outcome of preterm infants depending on the method of respiratory support. În: Medical –Surgical journal. România, 2017, nr.4, p. 681-688. Vol. 121.

Articole în reviste științifice din Registrul Național al revistelor de profil, categoria B

16. Stratulat P., S. Josan, **Crivceanscaia L.** Studiul nou-născuților extrași prin operație cezariană. În: Buletin de Perinatologie. Chișinău, 1999, nr.1, p. 35-38. ISSN 1810-5289.
17. Stratulat P., S. Josan, **Crivceanscaia L.** Proteina C reactivă și imunitatea umorală la nou-născuții cu infecție intrauterină. În: Buletin de Perinatologie. Chișinău, 2000, nr.1, p. 31-33. ISSN 1810-5289.
18. **Crivceanscaia L.**, Andrievici E., Savciu A., Pleșca G., Pînzari L. Analiza morbidității nou-născuților proveniți de la mame cu diabet zaharat. În: Buletin de Perinatologie. Chișinău, 2000, nr.4, p. 32-33. ISSN 1810-5289.
19. Stratulat P., Belousov N., **Crivceanscaia L.**, Adam G. Structura infecțiilor neonatale. În: Buletin de Perinatologie. Chișinău, 2001, nr.4, p. 19-23. ISSN 1810-5289.
20. Stratulat P., Rotaru D., **Crivceanscaia L.**, Andrievici E., Pleșca G., Pînzari L., Malvinova V. Utilizarea alveofactului în tratamentul detresei respiratorii la nou născuți. În: Buletin de Perinatologie. Chișinău, 2004, nr.2-3, p. 168-173. ISSN 1810-5289.
21. Stratulat P., Curteanu A., **Crivceanscaia L.**, Railean L., Magulceac A. Interpretarea clinică a semnificației hemoculturii în suportul măsurării ratelor bacteriemiei. În: Buletin de Perinatologie. Chișinău, 2004, nr.2-3, p. 177-182. ISSN 1810-5289.
22. Stratulat P., Rotaru D., **Crivceanscaia L.** Analiza mortalității neonatale precoce pe anul 2005 în cadrul secției de reanimare și terapie intensivă IMSP ICȘDOSMșiC. În: Buletin de Perinatologie. Chișinău, 2006, nr.3, p. 150-155. ISSN 1810-5289.
23. **Crivceanscaia L.**, Rotaru D., Cozma D., Ieșanu V. Experiența de utilizare a diferitor moduri de ventilare a copiilor cu GFMN și GEMN. În: Buletin de Perinatologie. Chișinău, 2008, nr.2, p. 65-68. ISSN 1810-5289.
24. **Crivceanscaia L.**, Rotaru D. Utilizarea sildenafilului în tratamentul hipertensiunii pulmonare persistente la nou născut. În: Buletin de Perinatologie. Chișinău, 2008, nr.2, p. 75-79. ISSN 1810-5289.
25. **Crivceanscaia L.**, Pînzari L., Brunchi L., Ieșanu V., Rotaru D. Activitatea secției reanimare și terapie intensivă nou-născuți. În: Buletin de Perinatologie. Chișinău, 2008, nr.2, p. 123-127. ISSN 1810-5289.
26. Stratulat P., **Crivceanscaia L.**, Rotaru D., Marian M. Eficacitatea terapiei antenatale cu corticosteroizi asupra morbidității și mortalității copiilor prematuri în secția de reanimare și terapie intensivă a IMSP ICȘDOSMC. În: Buletin de Perinatologie. Chișinău, 2009, nr.3(43), p. 77-81. ISSN 1810-5289.
27. Stratulat P., **Crivceanscaia L.**, Rotaru D., Marian M. Dinamica mortalității neonatale precoce pe parcursul anilor 2000-2010. În: Buletin de Perinatologie. Chișinău, 2010, nr.3(47), p. 13-19. ISSN 1810-5289.
28. Stratulat P., **Crivceanscaia L.**, Rotaru D., Sinițina L., Ambros A. Insuficiența renală acută la nou-născut. În: Buletin de Perinatologie. Chișinău, 2010, nr.3(47), p. 25-30. ISSN 1810-5289.
29. Stratulat P., Șoitu M., **Crivceanscaia L.**, Ciocîrlă L. ș.a. Hepatita neonatală congenitală cu citomegalovirus. În: Buletin de Perinatologie. Chișinău, 2011, nr.3(51)-4(52), p.175-178. ISSN 1810-5289.

30. Stratulat P., **Crivceanscaia L.**, Rotaru D. Studiul infecției nozocomiale în cadrul secțiilor de reanimare și terapie intensivă nou-născuți ale IMSP ICȘDOSMC. În: Buletin de Perinatologie. Chișinău, 2011, nr.3(51)-4(52), p. 195-204. ISSN 1810-5289.
31. Stratulat P., **Crivceanscaia L.**, Rotaru D., Marian M. Metodele de stabilizare respiratorie a copiilor prematuri: NCPAP precoce vs surfactant vs ventilație mecanică. În: Buletin de Perinatologie. Chișinău, 2012, nr.2(54), p. 72-78. ISSN 1810-5289.
32. Stratulat P., **Crivceanscaia L.**, Rotaru D. Recomandări naționale referitor la resuscitarea și îngrijirea după resuscitare a copiilor extrem de prematuri (v.g. 22-26 s.g.). În: Buletin de Perinatologie. Chișinău, 2012, nr.2(54), p. 112-115. ISSN 1810-5289.
33. Stratulat P., **Crivceanscaia L.**, Marian M. Impactul tehnologiilor bazate pe dovezi științifice în supraviețuirea copiilor cu greutate mică și extrem de mică la naștere. În: Buletin de Perinatologie. Chișinău, 2013, nr.2(58)-3(59), p. 80-94. ISSN 1810-5289.
34. Stratulat P., **Crivceanscaia L.**, Sîsoev V., Moldovan L. Managementul în terapia cu surfactant: Survanta vs Curosurf. În: Buletin de Perinatologie. Chișinău, 2013, nr.2 (58)-3(59), p. 62-71. ISSN 1810-5289.
35. Stratulat P., **Crivceanscaia L.**, Rotaru D. ș.a. Particularitățile de adaptare a marelui prematur. În: Buletin de Perinatologie. Chișinău, 2014, nr.2(62), p. 70-77. ISSN 1810-5289.
36. Stratulat P., **Crivceanscaia L.**, Gațcan Ș. ș.a. Rezultatele perinatale ale copiilor născuți din sarcini prin fertilizare "IN VITRO". În: Buletin de Perinatologie. Chișinău, 2014, nr.2(62), p. 78-86. ISSN 1810-5289.
37. **Crivceanscaia L.**, Brunchi L. ș.a. Asfixia neonatală. Caz clinic. În: Buletin de Perinatologie. Chișinău, 2016, nr.2(70), p. 126-127. ISSN 1810-5289.
38. Marcela Ș., **Crivceanscaia L.**, Mocrii E. ș.a. Aspecte clinico-paraclinice și terapeutice ale hipertensiunii pulmonare persistente primare vs secundare. În: Buletin de Perinatologie. Chișinău, 2016, nr.2(70), p.105-112. ISSN 1810-5289.
39. **Crivceanscaia L.**, Oclanschi L., Pîntea I. Sindromul aspirației de meconium la nou-născuți – audit clinic. În: Buletin de Perinatologie. Chișinău, 2016, nr.2(70), p. 82-88. ISSN 1810-5289.
40. **Crivceanscaia L.**, Rusu L., Sîrghie I. ș.a. Pneumonia asociată VAP-ului. Caz clinic. În: Buletin de Perinatologie. Chișinău, 2016, nr.2(70), p. 131- 132. ISSN 1810-5289.
41. **Crivceanscaia L.**, Brunchi L., Rusu L., Sîrghie I., Mocrii E. Hipotermia la pacienții cu encefalopatie hipoxico-ischemică severă. În: Buletin de Perinatologie. Chișinău, 2016, nr.4(72), p. 5- 11. ISSN 1810-5289.
42. **Crivceanscaia L.**, Brunchi L., Efros M., Rusu L., Sîrghie I., Nagîț A. Pneumonia asociată de ventilator în secția ATI nou-născuți. În: Buletin de Perinatologie. Chișinău, 2016, nr.4(72), p. 12- 15. ISSN 1810-5289.

Articole în reviste științifice din Registrul Național al revistelor de profil, categoria C

43. **Crivceanscaia L.** Administrarea surfactantului la nou-născuții prematuri. În: Revista de științe ale sănătății. Moldovan Journal of Health Sciences. Chișinău, 2017, nr.2(12), p. 92-103, ISSN 2345-1467.

Teze la forumurile științifice internaționale (peste hotare)

44. Stratulat P., **Crivceanscaia L.**, Curteanu A., Railean L. Infecția nozocomială la nou-născuții din serviciul de reanimare și terapie intensivă. Suferința neurologică la nou-născut. În: Volum de rezumate A VII-a Conferință Națională de Neonatologie. Iași, 2003, p. 104-105.
45. Stratulat P., **Crivceanscaia L.**, Comarnitchi S. The cerebral hemodynamics in the newborn with intrauterine growth retardation (IURG). Obstetrică și ginecologie. În: Materialele Congresului Internațional de Medicină Perinatală. Cluj Napoca, România, 2003. p.175.
46. Stratulat P., **Crivceanscaia L.**, Duminica O., Marian M. Sindromul Apert – caz clinic. În: A VI conferință internațională Zilele Neonatologiei Moldave. Văratec, România, 2013, p. 258.

47. **Crivceanscaia L.** PDA reopening in premature infants with VLBW and ELBW, receiving respiratory suport VAP and CPAP. În: Acta Medica Marisiensis. Officil Publication of the University of Medicine and Pharmacy of Târgu Mureş. The 3rd National Neonatology Conference, Volume of Abstracts. Tîrgul Mureş, România, 2016, p. 18. ISSN 2068-3324.
48. **Crivceanscaia L.** Low – Invasive – Surfactant – Administration - A New Beginning. În: 13th European Conference on Pediatric and Neonatal Mechanical Ventilation. Montreux, Switzerland, 2016, p. 58.

Certificat de Drept de Autor

49. **Crivceanscaia L.** Strategii terapeutice în sindromul de detresă respiratorie prin deficit de surfactant la prematuri. Seria OS Nr.5740 din 18.10.2017

Certificat de inovator

50. **Crivceanscaia L.** Metodologia aplicării suportului respirator al nou-născuţilor prematuri în dinamică. Nr.5602 din 10.08.2017
51. **Crivceanscaia L.** Aplicarea în practică a conceptului hipercapniei permissive pentru profilaxia DBP şi apariţia sindromului scurgerii de aer. Nr.5600 din 10.08.2017
52. **Crivceanscaia L.** Metoda de ventilare mecanică cu frecvenţă înaltă (HFOV) a nou-născuţilor prematuri cu SDRDS ce necesită suport respirator. Nr.5599 din 21.06.2017
53. **Crivceanscaia L.** Aplicarea dispozitivului de suport respirator – T-piece la nou-născuţii prematuri în sala de naştere. Nr.5596 din 21.06.2017
54. **Crivceanscaia L.** Aplicarea CPAP în suportul respirator non-invaziv la nou-născuţii prematuri. Nr.5575 din 15.05.2017
55. **Crivceanscaia L.** Utilizarea surfactantului în profilaxia Displaziei bronho-pulmonare şi ROP. Nr.5603 din 10.06.2017

ADNOTARE

Crivceanscaia Larisa. Optimizarea suportului respirator la nou-născuții prematuri

Teza de doctor habilitat în științe medicale. Chișinău, 2018

Structura tezei: introducere, 6 capitole, concluzii, bibliografie din 238 de titluri, 6 anexe, 237 pagini text de bază, 147 figuri, 193 tabele. La tema tezei au fost publicate 64 de lucrări științifice, inclusiv 1 monografie monoautor și 10 monografii colective, 32 de articole și 6 teze, 15 protocoale, 8 brevete de invenție, ghiduri și recomandări metodice.

Cuvinte-cheie: prematur, sindrom de detresă respiratorie, transportare *in utero*, ventilație artificială pulmonară, T-piece, presiune pozitivă continuă, metoda INSURE, Less Invasive Surfactant Administration (LISA), ventilație cu frecvență înaltă.

Domeniul de studiu: neonatologie.

Scopul: elucidarea particularităților etiopatogenetice, clinice ale detresei respiratorii cauzate de deficit de surfactant și optimizarea suportului respirator la nou-născuții prematuri mai mici de 34 săptămâni de gestație, pentru a elabora un model de conduită a suportului respirator non-invaziv.

Obiectivele studiului: studiarea factorilor de risc și supraviețuirea nou-născuților cu sindrom de detresă respiratorie prin deficit de surfactant, cu termen de gestație mai mic de 34 săptămâni. Particularizarea studiului clinic și paraclinic al nou-născuților mai mici de 34 săptămâni de gestație cu sindrom de detresă respiratorie prin deficit de surfactant. Stabilirea complicațiilor pulmonare și extrapulmonare în sindromul de detresă respiratorie prin deficit de surfactant la nou-născuții prematuri mai mici de 34 săptămâni de gestație, în funcție de nivelul maternității. Compararea suportului respirator invaziv și non-invaziv la copiii prematuri mai mici de 34 săptămâni de gestație începând din sala de naștere. Argumentarea indicațiilor pentru inițierea diferitor tipuri de suport respirator la nou-născuții prematuri mai mici de 34 săptămâni de gestație, în corelare cu nivelul centrului de îngrijire neonatală (primar, secundar și terțiar). Evaluarea rezultatelor gazelor sangvine în funcție de metoda de suport respirator la nou-născuții prematuri, mai mici de 34 săptămâni de gestație. Determinarea corelațiilor dintre metodele de suport respirator la diferite etape de îngrijire a nou-născuților prematuri mai mici de 34 săptămâni de gestație. Impactul regionalizării serviciului de perinatologie și transportării nou-născuților asupra mortalității și morbidității prematurilor cu sindrom de detresă respiratorie prin deficit de surfactant, mai mici de 34 săptămâni de gestație. Reconceptualizarea metodologiei aplicării suportului respirator la nou-născuții prematuri mai mici de 34 săptămâni de gestație cu elaborarea unui model de conduită a acestor copii.

Noutatea și originalitatea științifică: au fost identificați factorii de risc și a fost reconceptualizată metodologia aplicării suportului respirator la nou-născuții prematuri în scopul eficientizării tratamentului cu aplicarea noilor tehnologii de tratament respirator; a fost fundamentată metodologia aplicării suportului respirator non-invaziv.

Valoarea aplicativă a studiului: au fost formulate indicațiile pentru aplicarea suportului respirator la nou-născuții prematuri în corelare cu nivelul maternității (I, II, III); a fost elaborat algoritmul clinic-instrumental al suportului respirator la nou-născuții prematuri, ceea ce va permite optimizarea diagnosticului și tratamentului sindromului detresei respiratorii la copiii prematuri și va reduce morbiditatea și mortalitatea în urma sindromului de detresă respiratorie prin deficit de surfactant.

Problema științifică soluționată în cercetare: s-a elaborat și s-a valorificat în practică un suport respirator non-invaziv la nou-născuții prematuri mai mici de 34 săptămâni de gestație începând din sala de naștere cu instalarea respirației efective folosind sistemul T-piece, urmat de plasare la CPAP precoce și introducerea surfactantului prin sonda gastrică, ce a determinat evitarea intubării de rutină și necesitatea ventilației mecanice pulmonare, astfel reducând considerabil complicațiile, mortalitatea și nivelul de invalidizare a prematurilor.

Semnificația teoretică: rezultatele studiilor științifice sunt la baza acordării asistenței medicale oportune și calitative pentru nou-născuții prematuri mai mici de 34 săptămâni de gestație. A fost stabilită o corelație semnificativă între metoda de suport respirator și nivelul de acordare a asistenței medicale. Au fost stabiliți factorii de risc pentru decesul nou-născuților cu termenul de gestație mai mic de 34 săptămâni, principalul fiind sindromul de detresă respiratorie prin deficit de surfactant, urmat de greutatea mică la naștere, termenul de gestație, metoda de resuscitare și nivelul de acordare a asistenței medicale.

Implementarea rezultatelor științifice: rezultatele studiului au fost apreciate ca având valoare științifică și au fost incluse în 2 Protocoale Clinice Naționale: „Sindromul de detresă respiratorie prin deficit de surfactant” și „Enterocolita ulceronecrotică”; 3 Protocoale Clinice Instituționale: „Administrarea non-invazivă a surfactantului la nou-născuții prematuri – metoda LISA”, „Utilizarea resuscitatorului T-piece în sala de naștere” și „Utilizarea CPAP la nou-născuții prematuri”; un „Algoritm de îngrijire și suport respirator al nou-născuților cu vârsta de gestație mai mică de 34 săptămâni de gestație” și o monografie „Strategii terapeutice în sindromul de detresă respiratorie prin deficit de surfactant la prematuri”, care sunt folosite în procesul didactic al catedrei Pediatrie și neonatologie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”, în activitatea secțiilor Reanimare și terapie intensivă nou-născuți, sălile de naștere, secțiile de îngrijire a nou-născuților, secția prematuri, obstetrică.

Диссертация на степень доктора медицинских наук. Кишинев, 2018

Структура. Диссертация содержит: введение, 6 глав включающих: обзор литературы, материалы и методы исследования, 4 главы посвящены результатам собственных исследований, заключение, библиографию из 238 источников, 6 приложений, 237 страниц, 147 рисунков, 193 таблицы. К теме диссертации были написаны 64 научные работы: 1 авторская монография, главы в 10 монографиях с соавторами, 32 статьи, 15 протоколов, 8 патентов на изобретение, гиды и методические рекомендации.

Ключевые слова: недоношенные новорожденные, респираторный дистресс синдром, связанный с дефицитом сурфактанта, внутриутробная транспортировка, искусственная вентиляция легких, реанимационная Т-система, постоянное положительное давление в дыхательных путях, INSURE, LISA, высокочастотная вентиляция легких.

Область исследования: неонатология.

Цель исследования: выявление этиопатогенетических и клинических особенностей РДСС и оптимизация дыхательной поддержки у недоношенных новорожденных ≤ 34 недель гестации, с целью разработки и внедрения в практику новых неинвазивных стратегии вентиляции легких.

Объективы исследования: изучение факторов риска и выживаемости новорожденных с респираторным дистресс синдромом, обусловленный дефицитом сурфактанта, с гестационным возрастом ≤ 34 недель. Изучение клинических и параклинических особенностей респираторного дистресс синдрома, обусловленного дефицитом сурфактанта у новорожденных, с гестационным возрастом ≤ 34 недель. Выявление легочных и внелегочных осложнений у новорожденных с респираторным дистресс синдромом, обусловленным дефицитом сурфактанта, с гестационным возрастом ≤ 34 недель, в зависимости от уровня перинатального центра. Сравнительная оценка инвазивного и неинвазивного метода респираторной поддержки у новорожденных с респираторным дистресс синдромом, обусловленным дефицитом сурфактанта, с гестационным возрастом ≤ 34 недель, начиная с родильного зала. Определение показаний для использования различных методов респираторной поддержки для новорожденных с респираторным дистресс синдромом, обусловленным дефицитом сурфактанта, с гестационным возрастом ≤ 34 недель, в зависимости от уровня перинатального центра. Оценка результатов кислотно – щелочного баланса крови, в зависимости от метода респираторной поддержки у недоношенных новорожденных, с гестационным возрастом ≤ 34 недель. Определение корреляционных связей между различными методами респираторной поддержки у недоношенных новорожденных с гестационным возрастом ≤ 34 недель, в зависимости от уровня перинатального центра. Влияние регионализации перинатальной службы и транспортировки новорожденных на смертность и заболеваемость новорожденных с респираторным дистресс синдромом, обусловленным дефицитом сурфактанта, с гестационным возрастом ≤ 34 недель. Оценка использования альтернативных методов дыхательной поддержки у недоношенных новорожденных с гестационным возрастом ≤ 34 недель с разработкой алгоритма ведения этих детей.

Научная новизна. Были выявлены факторы риска и пересмотрены методы респираторной поддержки у недоношенных детей, с целью повышения эффективности лечения при использовании неинвазивных методов респираторной поддержки, была разработана тактика использования неинвазивных методов респираторной поддержки.

Практическая ценность исследования. Были разработаны показания для использования различных методов респираторной поддержки в зависимости от уровня перинатального центра (I, II, III); создан алгоритм респираторной поддержки недоношенных новорожденных, что позволит оптимизировать диагностику и лечение респираторного дистресс синдрома, обусловленного дефицитом сурфактанта у недоношенных новорожденных, снизить среднюю продолжительность оксигенотерапии, заболеваемость и смертность.

Научная ценность исследования. Была создана модель неинвазивных методов респираторной поддержки недоношенных детей со сроком гестации ≤ 34 недель, начиная с родильного зала: запуск адекватного дыхания, используя реанимационную Т-систему, с последующим переводом недоношенного ребенка на ранний СРАР и введением сурфактанта через желудочный зонд, что привело к отказу от рутинной интубации с переводом на искусственную вентиляцию легких, уменьшению осложнений, смертности и инвалидизации недоношенных.

Теоретическая ценность исследования. Полученные результаты легли в основу оказания квалифицированной респираторной поддержки недоношенным детям со сроком гестации ≤ 34 недель. Была выявлена тесная корреляционная связь между методом респираторной поддержки и уровнем оказания медицинской помощи. Установлено, что основным фактором риска смерти недоношенных детей со сроком гестации ≤ 34 недель является респираторный дистресс синдром, далее маленький вес при рождении, гестационный возраст, метод реанимации и уровень оказания медицинской помощи.

Внедрение научных результатов: результаты исследования определены как несущие научную ценность и были включены в 2 национальных клинических протокола: “Респираторный дистресс синдром обусловленный дефицитом сурфактанта” и “Язвенно-некротический энтероколит”; 3 институциональных клинических протоколах: “Неинвазивное введение сурфактанта недоношенным новорожденным – метод LISA”, “Использование реанимационной Т-системы в родильном зале” и “Применение СРАР для недоношенных новорожденных”; один “Алгоритм респираторной поддержки недоношенных новорожденных с гестационным возрастом до 34 недель гестации” и монография “Терапевтические стратегии синдрома респираторного дистресса с дефицитом сурфактанта у недоношенных”, которые использованы в дидактических материалах кафедры Педиатрии и неонатологии Государственного университета медицины и фармакологии имени Николая Тестемицану, в практике отделений Реанимации и интенсивной терапии новорожденных, в родильных залах, в отделении по уходу за недоношенными и в отделении патологии беременности.

SUMMARY

Crivceanscaia Larisa. Optimization of respiratory support in premature newborn

PhD in medical science thesis. Chisinau, 2018

Thesis structure: introduction, 6 chapters, conclusions, bibliography 238 references, 6 annexes, 237 pages of the basic text, 147 figures, 193 tables. On this subject were published 64 scientific papers, including 11 monographs, 32 articles, 6 theses, 15 protocols, 8 patents for invention, guides and methodical recommendations.

Keywords: prematures, respiratory distress syndrome caused by surfactant deficiency, *in utero* transportation, pulmonary mechanical ventilation, T-piece, less invasive surfactant administration, continuous positive pressure in the airway, INSURE method, less invasive surfactant administration, high frequency ventilation.

Research area: neonatology.

Study goal: elucidation of the etiopathogeny and clinical symptoms of respiratory distress syndrome caused by surfactant deficiency and optimization of the respiratory support in premature newborns ≤ 34 weeks of gestation in the way to create a model of non-invasive respiratory support.

Objectives: study of risk factors and survival of neonates with respiratory distress syndrome with a surfactant deficiency and gestation age ≤ 34 weeks. Study of the clinical and paraclinical particularities of neonates ≤ 34 gestational age with respiratory distress syndrome caused by surfactant deficiency. Determination of pulmonary and extrapulmonary complications in respiratory distress syndrome caused by surfactant deficiency in newborn ≤ 34 gestational age, depending on the level of maternity. Comparison between invasive and non-invasive respiratory support in preterm infants ≤ 34 gestational age starting from the delivery room. To underline indications for the applying different models of respiratory support in prematures ≤ 34 gestational age, depending on the level of neonatal care center. Analysis of blood gas results according to the respiratory support method in preterm newborns ≤ 34 gestational age. Determination of correlations between respiratory support methods at different stages of care for premature neonates ≤ 34 gestational age. Impact of perinatology service regionalization and neonatal transportation on mortality and morbidity of prematures with respiratory distress syndrome caused by surfactant deficiency for prematures ≤ 34 gestational age. Methodology reconceptualisation for applying a respiratory support in prematures ≤ 34 gestational age with elaboration of a new care model for these babies.

Novelty and scientific originality. There were identified risk factors and reconceptualised the methodology of respiratory support in premature newborns in the way to improve treatment measures using the new respiratory support technologies. There was grounded methodology of the non-invasive respiratory support methodology.

Applicative value of the study. Were underlined indications for respiratory support for premature newborns ≤ 34 gestational weeks according to perinatal care level (I, II, III) in order to improve respiratory support in this group of babies; was created a theoretic and practice support, which allows to improve diagnostic and treatment measures of the respiratory distress syndrome in premature babies and by this way reduced morbidity and mortality caused by respiratory distress syndrome.

Solved scientific problem: There was elaborated and implemented a methodology of respiratory support for premature newborns less than 34 gestational weeks starting from delivery room, which involves use of T-piece, followed by early CPAP and surfactant administration by gastric tube. These measures allow to avoid routine intubation and mechanical ventilation, thus substantially reduces complications, mortality and invalidity of the preterm newborns.

Theoretical importance: Scientific study results are the support of qualitative adequate medical assistance for newborns less than 34 gestational weeks. There was established an important correlation between respiratory support method and level of perinatal care centre. Were fixed death's risk factors for newborns less 34 gestational weeks, most important being respiratory distress syndrome caused by surfactant deficiency, followed by small weight at birth, gestational age, resuscitation method and level of medical assistance.

Implementation of scientific results: the results of the study were considered to have scientific value and were included in 2 National Clinical Protocols: "Respiratory distress syndrome caused by surfactant deficiency" and "Ulceronecrotic enterocolitis"; 3 Institutional Clinical Protocols: "Non-invasive surfactant administration in premature neonates - LISA method", "Use of T-piece in delivery room" and "Use of CPAP in preterm newborns"; an "Algorithm for respiratory support of newborns ≤ 34 gestational age" and a monography "Therapeutic strategies in respiratory distress syndrome caused by surfactant deficiency in prematures", which are used in the didactic process of Department of Pediatrics and Neonatology, State University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemitanu", in practice activity of neonatal intensive care units, delivery room, units for prematures care and pathology of pregnant women.

LISTA ABREVIERILOR

BE	deficit de baze
CAP	canal arterial patent
CO₂	dioxid de carbon
DBP	displazie bronho-pulmonară
EUN	enterocolită ulcero-necrotică
FiO₂	concentrația oxigenului
GEMN	greutate extrem de mică la naștere
GFMN	greutate foarte mică la naștere
HFOV	ventilație cu frecvență înaltă
HIV	hemoragie intraventriculară
IMSP IMC	Institutul Mamei și Copilului
INSURE	intubare + administrare de surfactant + extubare
IPPV	ventilație cu presiune pozitivă intermitentă
LISA	less invasive surfactant administration
nCPAP	presiune pozitivă în căile respiratorii prin canule nazale
O₂	oxigen
PCO₂	presiunea parțială a bicarbonatului în sânge
PIP	presiune inspiratorie maximă
PMI	presiune maximă la inspir
PO₂	presiunea parțială a oxigenului în sânge
PPSE	presiune pozitivă la sfârșitul expirului
RPPA	ruperea prematură a pungii amniotice
RTI nn	secția reanimare și terapie intensivă neonatală
SaO₂	saturația oxigenului
SDRDS	sindromul de detresă respiratorie prin deficit de surfactant
TTNN	tahipneea tranzitorie a nou-născutului
VAP	ventilație artificială pulmonară
V.G.	vârsta de gestație
VM	ventilație mecanică
VPP	ventilație cu presiune pozitivă în căile respiratorii

CRIVCEANSCAIA LARISA

**OPTIMIZAREA SUPORTULUI RESPIRATOR
LA NOU-NĂSCUȚII PREMATURE**

322.01 – PEDIATRIE ȘI NEONATOLOGIE

Autoreferatul
tezei de doctor habilitat în științe medicale

Aprobat spre tipar: 01.06.2018

Formatul hârtiei: A5

Hârtie offset. Tipar digital.

Tirajul: 100 ex.

Coli de tipar: 3.8

Comanda nr. _____
