

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII 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 PREMATURI**

322.01 – PEDIATRIE ȘI NEONATOLOGIE

Teză de doctor habilitat în științe medicale

Consultanți științifici:

Ninel Revenco,
dr. hab. șt. med.,
profesor universitar.,

Maria Stamatina,
dr. șt. med.,
profesor universitar

Autor:

Crivceanscaia Larisa

CHIȘINĂU, 2018

© Crivceanscaia Larisa, 2018

CUPRINS

ADNOTARE (în română, rusă, engleză)	6
LISTA ABREVIERILOR.....	9
INTRODUCERE.....	10
1. PROBLEMA SUPORTULUI RESPIRATOR LA NOU-NĂSCUȚII PREMATURI	20
1.1. Aspecte generale privind nou-născuții prematuri	20
1.2. Factorii etiologici ai nașterilor premature	20
1.3. Frecvența nașterilor premature	21
1.4. Profilaxia nașterilor premature	23
1.5. Transportul neonatal	29
1.6. Sindromul de detresă respiratorie la nou-născuții prematuri	29
1.7. Patogenie: sistemul surfactant.....	32
1.8. Procesul de adaptare perinatală a plămânilor	39
1.9. Profilaxia sindromului de detresă respiratorie la copiii prematuri	42
1.10. Măsuri non-invazive de resuscitare în sala de naștere.....	43
1.11. Strategii noi de ventilație în sindromul de detresă respiratorie prin deficit de surfactant.....	45
1.12. Concluzii la capitolul 1	62
2. MATERIALUL ȘI METODE DE CERCETARE	64
2.1. Caracteristicile clinico-statutare ale lotului de studiu	64
2.2. Tehnicile de evaluare clinică și paraclinică utilizate	67
2.3. Caracteristica generală a loturilor de cercetare	67
2.4. Testele utilizate	71
2.5. Metodele de analiză statistică a datelor obținute	76
2.6. Concluzii la capitolul 2	80
3. FACTORI DE RISC MATERNO-FETALI IMPLICAȚI ÎN DECLANȘAREA NAȘTERII PREMATURE. SUPRAVIEȚUIREA NOU-NĂSCUȚILOR ≤34 SĂPTĂMÂNI DE GESTAȚIE	82
3.1. Rolul transportării antenatale elucidat în baza unui studiu retrospectiv	82
3.2. Evaluarea prospectivă a rolului comorbidităților materne în declanșarea nașterii premature până la 34 săptămâni de gestație.....	86
3.3. Modalitatea de realizare a nașterii premature în dependență de nivelul de acordare a asistenței medicale	88

3.4. Profilaxia antenatală cu corticosteroizi a sindromului de detresă respiratorie prin deficit de surfactant	90
3.5. Antibioticoprofilaxia infecției cu streptococul grupului B în timpul travaliului	91
3.6. Aspecte histopatologice ale placentei în cazul nașterii premature la termen de gestație < 34 săptămâni	92
3.7. Influența vârstei de gestație asupra nașterii premature	93
3.8. Analiza multivariată a comorbidităților materne ca factor de risc al nașterii premature.....	96
3.9. Datele examinării primare postpartum a prematurilor incluși în studiu	98
3.10. Implicațiile administrării dexametazonului asupra incidenței sindromului de detresă respiratorie	107
3.11. Corelația dintre gradul de severitate a sindromului de detresă respiratorie prin deficit de surfactant și vârsta de gestație	108
3.12. Incidența displaziei bronhopulmonare în dependență de termenul de gestație	110
3.13. Incidența retinopatiei prematurului în dependență de termenul de gestație	111
3.14. Corelația dintre termenul de gestație și apariția hemoragiei intra-/periventriculare	112
3.15. Implicarea asfixiei în apariția hemoragiei intra-/periventriculare	113
3.16. Supraviețuirea nou-născuților în dependență de nivelul maternității	115
3.17. Mortalitatea prematurilor în dependență de termenul de gestație	119
3.18. Mortalitatea prematurilor în dependență de gradul de detresă respiratorie	120
3.19. Analiza multivariată privind factorii de risc ai decesului nou-născutului prematur.....	122
3.20. Concluzii la capitolul 3	123
4. SINDROMUL DE DETRESĂ RESPIRATORIE CAUZAT DE DEFICIT DE SURFACTANT	127
4.1. Evoluția și complicațiile pulmonare ale sindromului de detresă respiratorie prin deficit de surfactant	127
4.2. Complicațiile pulmonare ale sindromului de detresă respiratorie prin deficit de surfactant la nou-născuții mai mici de 34 săptămâni de gestație	129
4.3. Complicațiile extrapulmonare ale sindromului de detresă respiratorie prin deficit de surfactant	140
4.4. Tratamentul cu surfactant în sindromul de detresă respiratorie cauzat de deficit de surfactant la copiii mai mici de 34 săptămâni de gestație.....	145
4.5. Metode de susținere respiratorie în sala de naștere și în dinamică	148
4.6. Corectarea parametrilor suportului respirator	160
4.7. Concluzii la capitolul 4	178

5. MODIFICĂRILE GAZELOR SANGVINE ÎN FUNCȚIE DE METODA SUPORTULUI RESPIRATOR LA NOU-NĂSCUTUL PREMATUR	180
5.1. Valorile echilibrului acido-bazic la naștere	180
5.2. Valoarea presiunii parțiale a oxigenului la nou-născuții prematuri	184
5.3. Modificările presiunii parțiale a bicarbonatului la diferite intervale de timp	187
5.4. Valoarea excesului de baze în dinamică	194
5.5. Monitorizarea saturației cu oxigen la nou-născuții prematuri mai mici de 34 săptămâni de gestație.....	196
5.6. Concluzii la capitolul 5	205
 6. EVALUAREA COMPARATIVĂ A EFICACITĂȚII METODELOR DE RESUSCITARE NEONATALĂ	206
6.1. Studiul eficacității metodei de resuscitare în dependență de vârsta de gestație	206
6.2. Analiza multivariată a factorilor predictivi pentru resuscitarea neonatală	211
6.3. Model de conduită respiratorie a nou-născuților prematuri.....	220
6.4. Concluzii la capitolul 6	221
CONCLUZII GENERALE	223
RECOMANDĂRI PRACTICE	226
BIBLIOGRAFIE	227
ANEXE.....	240
DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII	318
CV-UL AUTORULUI.....	319

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: studierea 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-născuții 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-născuți 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.

Кривчанская Лариса. Оптимизация респираторной поддержки у недоношенных новорожденных

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 РДСДС 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 suport in prematures newborn

PhD in medical science thesis. Chisinau, 2018

Thesis structure: introduction, 6 chapters, conclusions, bibliography 238 references, 6 anexes, 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, continues 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, wich 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. Theese measures allows 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 adecquate 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 sindrom 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

AGNS – acizi grași nesaturați	PCO ₂ – presiunea parțială a bicarbonatului în sânge
BMH – boala membranelor hialine	PIP – presiunea inspiratorie maximă
CAP – canal arterial patent	PMI – presiunea maximă la inspir
CO ₂ – dioxid de carbon	PO ₂ – presiunea parțială a oxigenului în sânge
DPPC – dipalmitoil-fosfatidilcolina	PPSE – presiune pozitivă la sfârșitul expirului
EPHI – encefalopatie hipoxico-ischemică	PS-A/ PS-B/ PS-C/ PS-D – proteine specifice ale surfactantului A/ B/ C/ D
EUN – enterocolită ulcero-necrotică	RPPA – ruperea prematură a pungii amniotice
FCC – frecvența contracțiilor cardiace	RTI NN – secția reanimare și terapie intensivă neonatală
FiO ₂ – concentrația oxigenului	SDRDS – sindromul de detresă respiratorie prin deficit de surfactant
FR – frecvența respiratorie	S.G./ s.g. – săptămâni de gestație
HFOV – ventilare cu frecvență înaltă	SIMV – ventilare mecanică sincronizată
HIV – hemoragie intraventriculară	SM – spațiu mort
HPV – hemoragie periventriculară	SNC – sistem nervos central
HTA – hipertensiune arterială	T.G./ t.g. – termen de gestație
HTP – hipertensiune pulmonară	TTNN – tahipneea tranzitorie a nou-născutului
IMSP IMșiC – Institutul Mamei și Copilului	USG – ultrasonografie
IMV – ventilație convențională intermitentă	VAP – ventilare artificială pulmonară
INSURE – intubare + administrare de surfactant + extubare	V.G./ v.g. – vârsta de gestație
IPPV – ventilare cu presiune pozitivă intermitentă	VPP – ventilare cu presiune pozitivă în căile respiratorii
IR – insuficiență respiratorie	VPRF – volum pulmonar rezidual funcțional
ITU – infecția tractului urinar	VR – volum respirator
LISA – <i>less invasive surfactant administration</i>	
LPV – leucomalacia periventriculară	
nCPAP – presiune pozitivă în căile respiratorii prin canule nazale	
OMS – Organizația Mondială a Sănătății	
PA – perioada alichidiană	

INTRODUCERE

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 în lume indică o creștere continuă, ajungând la cota 7% în întreaga lume [26, 36], 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 până la 4,66% pentru anul 2015. Din aceste considerente se impune continuarea studierii și modernizării metodelor optime de suport respirator și administrare de surfactant.

În prezent, nașterea prematură reprezintă o problemă socială. Se enumeră ca argumente pentru problemă socială următorii factori [28, 36]:

1. Creșterea alarmantă a nașterilor premature în ultimul deceniu la nivel global;
2. Nașterea prematură implică o serie de costuri directe și indirecte semnificative pentru comunitate, dar și pentru familie;
3. Diferențe notabile între ratele de nașteri premature în întreaga populație.

Astfel, prevenirea nașterii premature este esențială pentru prognosticul favorabil al sarcinii, dar și pentru sănătatea și dezvoltarea copilului.

Una din complicațiile frecvente ale nașterilor premature este SDRDS. Studiile evidențiază că peste 50% din prematurii cu greutatea la naștere mai mică de 1500 grame pot manifesta SDRDS la naștere [1, 12, 202].

Numeroase studii sunt direcționate spre cercetarea metodelor de profilaxie a SDRDS la prematuri [44, 48, 53]. Astfel, se recomandă stabilizarea respiratorie a prematurului încă antenatal prin efectuarea profilaxiei detresei respiratorii cu corticosteroizi, 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), continuată prin diferite tipuri de ventilație invazivă și neinvazivă [53].

Descrierea situației în domeniul de cercetare și identificare a problemelor de cercetare. Incidența și severitatea bolii membranelor hialine este invers proporțională cu vârsta de gestație (v.g.), astfel la v.g. 23-25 săptămâni este de 91%, la 26-27 săptămâni – 88%, la 28-29 săptămâni – 74%, la 30-31 săptămâni – 52% [53]. După alte studii, fiecare al 3-lea prematur născut la 30-31 s.g. suferă de SDRDS [16]. 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 [113]. 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 epiteliului alveolar, astfel formându-se exsudat proteic, care apoi se transformă în membrane hialine [26].

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 [30].

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 obstetrice care reduc mortalitatea și morbiditatea neonatală prin SDRDS. Una dintre acestea este profilaxia antenatală a detresei respiratorii cu corticosteroizi [1].

Terapia antenatală cu corticosteroizi 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 [163, 172]. Sala de naștere este etapa următoare unde echipa de neonatologie 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 [85, 178].

Administrarea precoce sau tardivă, profilactică sau terapeutică de surfactant reduce mortalitatea și morbiditatea neonatală prin DBP [170]. 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, reducerea incidenței hemoragiei intraventriculare [126].

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) [75].

Studiile actuale 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 primit cura completă de corticosteroizi antenatal și care s-au născut în prima săptămână după terminarea profilaxiei cu corticosteroizi, chiar și în cazul prematurilor extrem de mici, născuți la v.g. 24 0/7 săpt. – 27 6/7 săptămâni [75].

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 [15].

Reanimarea neonatală (RN) este una dintre cele mai mari responsabilități ale personalului medical de neonatologie în sala de naștere, deoarece o mare parte din morbiditatea și mortalitatea neonatală poate fi evitată printr-o intervenție promptă și eficientă la naștere. Primul obiectiv al RN este asigurarea permeabilității căilor respiratorii superioare, instalarea primei respirații și susținerea ei.

Pe parcursul evoluției neonatologiei, instalarea primei respirații cu expansiunea pulmonară suficientă unui schimb de gaze adecvat s-a efectuat cu ajutorul diferitor dispozitive care pot asigura ventilarea mecanică cu presiune, precum balon Ambu autogonflabil sau T-piece (resuscitatorul cu piesă în T). Fiecare din aceste 2 metode de ventilare are avantajele și dezavantajele sale.

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 posibilitatea unei măsurători fixe, precise a presiunilor și fluxurilor utilizate în resuscitarea neonatală [129, 71].

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.

Majoritatea studiilor comparative între diferite dispozitive de ventilație cu presiune pozitivă în sala de naștere 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 SaO₂ 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 [107].

Alt 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 SaO₂ între loturi, la resuscitarea prematurilor ventilați cu T-piece s-au utilizat valori ale PMI și FiO₂ mai mici, ceea ce protejează prematurul de barotraume și hiperoxie [91].

PPSE contribuie la clearance-ul lichidului fetal pulmonar, menținând astfel capacitatea reziduală funcțională adecvată. Astfel, recrutarea alveolară în ventilarea 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 [72, 116].

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 prestabilită 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 [43].

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 producerii citokinelor inflamatorii, vor acționa negativ asupra dezvoltării țesutului pulmonar [157].

În baza celor expuse, **scopul cercetării** a fost 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.

Pentru realizarea acestui deziderat ne-am propus un set de **obiective**:

1. Studiarea 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 ≤ 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 ≤ 34 săptămâni de gestație, în funcție de nivelul maternității.
4. Compararea suportului respirator invaziv și non-invaziv la copiii prematuri ≤ 34 săptămâni de gestație începând din sala de naștere.
5. Argumentarea indicațiilor pentru inițierea diferitor tipuri de suport respirator la nou-născuții prematuri ≤ 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 ≤ 34 săptămâni de gestație.
7. Determinarea corelațiilor dintre metodele de suport respirator la diferite etape de îngrijire a nou-născuților prematuri ≤ 34 săptămâni de gestație.
8. Impactul regionalizării serviciului de perinatologie și transportării nou-născuților asupra mortalității și morbidității prematurilor ≤ 34 săptămâni de gestație suferinzi de sindrom de detresă respiratorie prin deficit de surfactant.
9. Reconceptualizarea metodologiei aplicării suportului respirator la nou-născuții prematuri ≤ 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 actual al detresei respiratorii la nou-născuții prematuri elucidat în multe surse actuale din literatura de specialitate. Studiul complex clinic, paraclinic, retrospectiv-prospectiv tip caz-control a fost realizat în baza unui chestionar în care au fost înregistrate rezultatele examenului clinic, paraclinic, rezultatul examinărilor speciale. Ca suport pentru studierea indicilor de natalitate, mortalitate, morbiditate a nou-născuților prematuri au fost folosite datele de la Centrul Național de Management în Sănătate. Datele au fost analizate folosind soft-ul SPSS V.21 (IBM Statistical Package 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.

Problema științifică soluționată în teză: 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, a complicațiilor la distanță și majorarea ratei de supraviețuire a nou-născuților prematuri mai mici de 34 săptămâni de gestație.

Rezultatele științifice principale înaintate spre susținere (pentru știință și practică): identificarea factorilor de risc, particularităților clinico-paraclinice, aprecierea metodologiei de suport respirator la nou-născuții prematuri mai mici de 34 săptămâni de gestație; valorificarea suportului respirator non-invaziv vs suport respirator invaziv la nou-născuții prematuri mai mici de 34 săptămâni de gestație; evaluarea impactului suportului respirator non-invaziv asupra morbidității și mortalității neonatale; elaborarea unui algoritm de management pentru sindromul de detresă respiratorie cauzat de deficit de surfactant la nou-născuții prematuri mai mici de 34 săptămâni de gestație.

Semnificația teoretică a lucrării 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 în practica medicală.

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

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”.

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: Conferința științifico-practică cu participare internațională „Actualități în

neurologia nou-născutului și sugarului”, USMF „Nicolae Testemițanu 60 de ani”, Chișinău, 2005; Conferința a II-a Națională de Medicină Perinatală cu participare internațională, APM din RM (Chișinău, 2006); Conferința moldo-română „Zilele Neonatologiei Moldave”, AMP din RM, Asociația de Neonatologie din România (Vadul lui Vodă, 2008); Congresul al V-lea al Pediatriilor și Neonatologilor din Republica Moldova cu participare internațională (Chișinău, 2009); Conferința a II-a moldo-română „Zilele Neonatologiei Moldave. Nou-născutul cu risc”, AMP RM (Gura Humorului, 2009); Conferința a III-a moldo-română „Zilele Neonatologiei Moldave”, AMP din RM (Ivancea, 2010); Conferința științifică anuală a ICȘDOSIMȘiC, 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 „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 „Actualități în Perinatologie”, din cadrul Expozitiei „MoldMedizin & MoldDent” (Chișinău, 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); Seminarul „Controlul și profilaxia infecției nozocomiale” (Chișinău, 2013); The 8th World Congress of Perinatal Medicine in Developing Countries „A healthy mother procreates the future” (Cancun, 2014); Congres de Perinatologie (Salonic, 2014); 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); Congresul al VII-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); Conferința Națională „Patologia extragenitală asociată sarcinii, nașterii și lăuzei” (Chișinău, 2015); Conferința științifico-practică „Actualități în pediatrie”, din cadrul Expozitiei „MoldMedizin & MoldDent” (Chișinău, 2015); Conferința a VIII-a Zilele Neonatologiei

Moldave “Restricția de creștere intrauterină. Complicațiile oxigenoterapiei la nou-născut” (Sucevița, 2015); The 13th European Conference on Pediatric and Neonatal Mechanical Ventilation (Montreux, 2016); The 3rd National Neonatology Conference (Târgul Mureș, 2016); Conferința internațională “Zilele Neonatologiei Moldave”, ediția a IX-a (Chișinău, 2016); Conferința internațională “Zilele Neonatologiei Moldave”, ediția a X-a, (Murighiol, 2017); A XIX Conferință Națională de Neonatologie (Iași, 2017).

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).

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

Sumarul compartimentelor 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.

În **Introducere** este argumentată actualitatea temei prin analiza situației în domeniul de cercetare la tema tezei, sunt expuse scopul și obiectivele cercetării efectuate, aspectele generale privind nou-născuții prematuri; factorii etiologici ai nașterilor premature; frecvența nașterilor premature; profilaxia nașterilor premature; transportul neonatal; sindromul de detresă respiratorie la nou-născuții prematuri; patogenie; procesul de adaptare perinatală a plămânilor; profilaxia SDRDS la copiii prematuri; strategii noi de ventilație în SDRDS, metodologia studiului științific.

În continuare, în compartimente separate sunt redată noutatea studiului științific, importanța teoretică și valoarea aplicativă a lucrării, capitolele tezei, aprobarea rezultatelor studiului clinic.

În **Capitolul 1** a fost prezentată o sinteză a datelor expuse în literatura de specialitate referitoare la nou-născuții prematuri cu termenul de gestație mai mic de 34 săptămâni. A fost analizată problema suportului respirator la nou-născuții prematuri cu evidențierea definiției, epidemiologiei, profilaxiei nașterilor premature, problema transportului neonatal, profilaxia sindromul de detresă respiratorie prin deficit de surfactant la nou-născuții prematuri cu termenul de gestație mai mic de 34 săptămâni, ca cea mai frecventă patologie a nou-născuților prematuri. De asemenea, s-a pus accent pe datele recente ale procesului de

adaptare pulmonară la nou-născuții prematuri cu termenul de gestație mai mic de 34 săptămâni, s-au adus dovezi despre importanța surfactantului și preparatelor de surfactant în utilizarea clinică la nou-născuții prematuri mai mici de 34 săptămâni de gestație, s-au adus evidențe contemporane ale aplicabilității strategiilor noi de ventilare cu T-piece, CPAP, administrarea surfactantului prin metoda non-invizivă LISA.

În **Capitolul 2** au fost descrise designul studiului, metodele de cercetare și investigare a copiilor, criteriile de includere și excludere din cercetare, caracteristica generală a copiilor incluși în studiu, metodele de analiză statistică aplicate.

În **Capitolul 3** au fost analizate și descrise, în figuri și tabele, rezultatele acumulate în cadrul cercetării efectuate asupra unui lot de 670 de copii prematuri cu termenul de gestație mai mic de 34 săptămâni. Au fost stabiliți factorii de risc materno-fetali implicați în declanșarea nașterii premature. Au fost evaluate aspectele corelaționale în patologia nou-născutului în maternitate și supraviețuirea nou-născuților în dependență de nivelul maternității.

În **Capitolul 4** au fost prezentate rezultatele studiului prin elucidarea SDRDS, evaluarea la naștere și în dinamică, patologia asociată a acestuia, precum și managementul SDRDS, prin administrarea surfactantului prin metodele contemporane; au fost analizate metodele de susținere respiratorie în sala de naștere și ajustarea în dinamică cu CPAP, VAP, HFOV, în dependență de necesitățile nou-născutului, precum și parametrii ce caracterizează aceste metode FiO_2 , PIP, PEEP, MAP, amplitudinea, frecvența respiratorie.

Capitolul 5 se referă la analiza gazelor sangvine la nou-născutul prematur mai mic de 34 săptămâni de gestație: valoarea pH-ului din cordon și în dinamică, PO_2 la 5 minute după naștere și în dinamică, presiunea parțială a bicarbonatului la diferite perioade de timp, valoarea BE în concordanță cu saturația oxigenului în sala de naștere și în dinamică.

În **Capitolul 6** au fost elucidate aspectele corelaționale privind metoda de resuscitare vs vârsta de gestație, valoarea scorului Apgar, parametrii echilibrului acido-bazic – pH, PCO_2 , PO_2 , HCO_3 , BE.

Noutatea și aplicabilitatea științifică: a fost realizat un studiu complex, clinic, paraclinic, morfologic retrospectiv-prospectiv de tip caz-control în vederea stabilirii particularităților clinice, paraclinice, complicațiilor suportului respirator la nou-născuții prematuri. Au fost utilizate metode unificate aprobate la nivel internațional pentru evidențierea unor loturi patogenetice ale funcției respiratorii la nou-născuții prematuri, prin elaborarea unei strategii optime de suport respirator non-invaziv la nou-născuții prematuri.

Studiul retrospectiv a permis evaluarea profilului cauzal și factorilor de risc în dezvoltarea detresei respiratorii la nou-născuții prematuri. Analiza matematică a factorilor

de risc a permis determinarea variabilelor responsabile de probabilitatea detresei respiratorii la nou-născuții prematuri. Originalitatea științifică rezidă în durata studiului prospectiv de 15 luni, care a permis acumularea de dovezi științifice convingătoare privind manifestările clinice, complicațiile suportului respirator la nou-născuții prematuri în funcție de tipul de suport respirator.

În premieră în Republica Moldova au fost stabiliți parametri clinici, paraclinici și eficacitatea suportului respirator non-invaziv la nou-născuții prematuri. Rezultatele studiului au oferit noi dovezi privind aspectele fiziopatologice, morfologice ale leziunilor țesutului pulmonar în detresa respiratorie la nou-născuții prematuri și avantajele suportului respirator non-invaziv la etapele timpurii.

Rezultatele principale noi pentru știință și practică obținute în cadrul studiului științific actual au constatat în determinarea structurii factorilor de risc în declanșarea detresei respiratorii la nou-născuții prematuri ≤ 34 s.g. În premieră a fost elaborat un algoritm de suport respirator non-invaziv, care a permis optimizarea supraviețuirii nou-născuților prematuri și evitarea complicațiilor vitale posibile.

1. PROBLEMA SUPORTULUI RESPIRATOR LA NOU-NĂSCUȚII PREMATURE

1.1. Aspecte generale privind nou-născuții prematuri

Conform Raportului Global de acțiune al OMS în privința nașterii premature „Născut prea devreme” din 2012, mai mult de 10% din copii se nasc înainte de termen, ceea ce înseamnă 15 milioane de copii anual. În plus, în fiecare an, peste un milion de copii decedează din cauza complicațiilor legate de nașterea prematură. Mulți dintre supraviețuitori rămân cu sechele pentru toată viață, inclusiv dificultăți de comunicare, tulburări vizuale și auditive [18, 38, 59].

Nașterea prematură este definită ca nașterea înainte de 37 săptămâni de gestație (s.g.) complete sau mai puțin de 259 de zile de la prima zi a ultimei menstruații (OMS,1977). Nașterea prematură poate fi în continuare subdivizată în funcție de vârsta gestațională (VG): extrem de prematură (≤ 28 s.g.), foarte prematură ($28 < \leq 32$ s.g.) și moderat prematură ($32 < \leq 37$ s.g.), limita inferioară a definiției nașterilor premature este 20-28 s.g. De remarcat că noțiunea de prematuritate reprezintă combinarea indicatorului de greutate la naștere cu VG. Copiii născuți până la 24 s.g. au 50% șanse de supraviețuire în secțiile de reanimare în țările cu nivel înalt de dezvoltare și cei până la 34 s.g. au șanse de supraviețuire 50% în secțiile de reanimare în țările în curs de dezvoltare. Dacă VG este un element principal în prognostic, atunci greutatea la naștere reflectă creșterea *in utero*, fiind un element independent și suplimentar [28, 38]. În întreaga lume, nașterea prematură este principala cauza a mortalității infantile și o cauză semnificativă a pierderii potențialului uman de prematuri supraviețuitori pentru următoarele etape de viață. Nașterea prematură este direct responsabilă de 35% din decesele neonatale și este indirect responsabilă pentru decesele neonatale ca urmare a cauzelor infecțioase. [37]

Nașterea prematură poate fi divizată în 2 mari subtipuri: (1) nașterea spontană – începerea contracțiilor autonome sau nașterea după RPPA; (2) nașterea prematură declanșată artificial (determinată ca inducerea nașterii sau indicarea operației cezariene până la împlinirea celor 37 s.g. după indicații materne sau fetale – urgente sau planice) sau la indicații nemedicale. [37]

1.2. Factorii etiologici ai nașterilor premature

Cauzele extragenitale ale prematurității sunt: vârsta mamei, patologii asociate sarcinii și nașterii, patologii extragenitale prezente sau trecute, statutul social, educația, statutul civil. Patologiile sarcinii care influențează indicii morbidității și mortalității neonatale sunt: infecția intrauterină, preeclampsia, HTA esențială, diabetul zaharat gestațional, nașterea

prematură în antecedente, folosirea drogurilor sau altor substanțe nocive. Stările obstetricale ale sarcinii și nașterii care influențează indicatorii neonatali, în special la prematuri sunt: sarcinile gemelare, RPPA, RDIU, insuficiența cervicală, prezentația pelviană la naștere, hemoragii antepartum, nașterea prin operație cezariană [28, 144].

O metaanaliză efectuată selectiv între anii 1997 și 2007 a demonstrat influența comorbidităților materne în incidența nașterilor premature. Nașterile premature se întâlnesc mai frecvent la gravidele cu patologii extragenitale și genitale diagnosticate prenatal, declanșarea nașterii fiind frecvent în interesul matern. Dintre patologiiile extragenitale care indirect declanșează nașterile premature prin ruptura prematură a membranelor amniotice pot fi menționate preeclampsia (15%) [28, 193], anemia gravidelor [28, 120]. Alți factori de risc sunt prezentați în Tabelul A1.1.

1.3. Frecvența nașterilor premature

Frecvența nașterii premature este în creștere în aproape toate țările pentru care sunt disponibile date fiabile. Prematuritatea reprezintă cauza principală a mortalității neonatale precoce și infantile – din 3,5 milioane cazuri de decese anuale, 35% revin mortalității infantile [28, 143].

Fără a soluționa problema copiilor prematuri, acești indicatori nu pot fi îmbunătățiți. Un studiu efectuat în 41 de țări pe un eșantion de 131.296.785 nașteri cu făt viu, prezentat în tabelul 1.1, demonstrează că în jur de 5% din totalul nașterilor au loc sub 28 s.g., 10,4% – la vârsta de gestație 28-32 s.g. și 85% – la vârsta de gestație 32-36 s.g. [28].

Tabelul 1.1. Distribuția nașterilor premature grupate după vârsta de gestație

Grupa de prematuritate	Vârsta de gestație	Proporția nașterilor < 37 s.g. (%)	Interval de încredere < 95 %	Interval de încredere > 95 %
Extrem de prematură	< 28 săpt.	5,2%	5,1%	5,3%
Foarte prematură	28-<32 săpt.	10,4%	10,3%	10,5%
Moderat și aproape de termen	32-36 săpt.	84,3%	84,1%	84,5%

Conform datelor disponibile publicate de OMS, în țările cu venituri mari, în ciuda mai multor eforturi, ratele de naștere prematură par să fi crescut în anii 1990-2010, deși în SUA se raportează o ușoară scădere a ratelor de naștere prematură tardivă (34-37 săptămâni) în anul 2007 [28, 73, 204].

Mai mult de 60% din nașterile premature se întâlnesc în Africa și Asia de Sud. SUA, Brazilia, India și Nigeria sunt printre primele 10 țări unde incidența nașterilor premature

formează rata majoritară din incidența globală a prematurității. Incidența medie a nașterilor premature pentru țările cu nivel economic scăzut este de $\approx 12\%$ comparativ cu 5-18% pentru țările cu nivel înalt de dezvoltare, reprezentând distribuția nașterilor premature în 184 de țări ale lumii. Peste 80% din nașterile premature au loc la 32-37 s.g. și majoritatea dintre nou-născuții rezultați pot supraviețui în prezența îngrijirilor esențiale neonatale. Mai mult, 75% din cazurile de deces pot fi prevenite fără folosirea măsurilor de terapie intensivă neonatală.

În Republica Moldova, în anul 2012 au fost înregistrate 4,68% de nașteri premature de la 22 s.g. (conform statisticii departamentale a Ministerului Sănătății). Conform datelor conținute în studiul efectuat în 184 de țări ale lumii, efectuat în anul 2010, se raportează că RM are o rată a nașterilor premature în jur de 11.0% [28].

Vârsta de gestație reprezintă unul din criteriile de viabilitate a nou-născutului. Nașterile la vârste de gestație mici nu sunt frecvente, 93% din nașterile premature au loc la v.g. >28 s.g., doar 6% având loc la 22-27 s.g. [28, 41, 53]. Prematurii cu greutatea la naștere ≤ 999 g reprezintă mai puțin de 1% din totalul nou-născuților, mortalitatea în rândul lor fiind de 50%. 90% dintre aceștia decedează în perioada neonatală, dintre care $2/3$ decedează în primele 72 de ore de viață și numai 8% din prematurii extrem de mici decedează după vârsta de 28 de zile. Conform majorității autorilor, cea mai mică vârstă de gestație viabilă este de 23 s.g. [28, 41, 213]. În Republica Moldova, ponderea nașterilor premature <1000 grame este de 0,4%, în România 0.3%, în SUA 0.7%, în Rusia 0.28% [28].

Mortalitatea neonatală a prematurilor este invers proporțională cu vârsta de gestație la naștere. Prematurii născuți la 23-24 s.g. au o mortalitate de 4 ori mai mare decât prematurii născuți la ≥ 28 s.g. Stabilirea unei conexiuni eficiente între echipa de consiliere și părinți, precum și între membrii echipei ce va asista la nașterea prematură este cheia succesului în luarea deciziilor. În toate regiunile, ratele de mortalitate și morbiditate sunt cele mai ridicate în acest grup, cu toate că îmbunătățirea îngrijirii medicale a condus la creșterea supraviețuirii și a rezultatelor pe termen lung printre nou-născuții cu prematuritate extremă, mai ales în țările cu venituri ridicate.

Există un decalaj extrem în indicatorii de supraviețuire în funcție de locul nașterii. În țările cu nivel economic scăzut mai mult de 90% dintre copiii născuți extrem de prematur decedează în primele zile, inclusiv 50% dintre copiii născuți la 32 s.g. decedează din cauza lipsei îngrijirilor cu cost scăzut și eficacitate înaltă. Prin utilizarea măsurilor adecvate de terapie intensivă neonatală, 50% dintre copiii născuți la 24 s.g. supraviețuiesc în țările cu nivel economic înalt. Tot acolo, decedează mai puțin de 10% din cei născuți cu vârstă de gestație mai mică de 28 s.g., astfel, corelația indicatorilor supraviețuirii constituie 10:90. În

ultimul deceniu, în unele țări, cu ajutorul măsurilor disponibile și necostisitoare, s-a redus la jumătate mortalitatea asociată cu nașterea prematură.

În anul 2012 nivelul de supraviețuire a copiilor conform datelor oferite de MS în categoria de greutate la naștere sub 1000 g este de 43,7%, iar în categoria 1000-1499 g $\approx$ 80,6% vs anul 2000, când în grupul copiilor cu greutatea la naștere până la 1000 g exista o rată de supraviețuire $\approx$ 1.64 %, iar în grupul cu greutatea 1000-1499 g – 52.2%. Trebuie să recunoaștem că nivelul de supraviețuire a copiilor sub 1000 g rămâne scăzut, cu toate că a crescut cu 35% în perioada ultimului deceniu. De asemenea, se poate preciza că supraviețuirea acestui contingent de copii a crescut în special după anul 2006, odată cu introducerea noilor tehnologii cu un grad înalt de eficiență [28].

Una din problemele mortalității și morbidității nou-născuților prematuri este nașterea la domiciliu, caz în care copilul este lipsit de îngrijiri esențiale cum sunt: controlul termic, reanimarea neonatală cu utilizarea metodelor contemporane de susținere a respirației și administrarea de surfactant. O creștere globală a incidenței bolilor neinfecțioase, cum ar fi diabetul și hipertensiunea arterială, precum și riscul crescut de naștere prematură asociat cu acestea necesită o atenție deosebită față de sănătatea maternă, inclusiv față de diagnosticul antenatal, tratamentul bolilor neinfecțioase și altor stări, care sunt cunoscute pentru creșterea riscului de naștere prematură. Totodată, nou-născuții prematuri au un risc crescut de a dezvolta maladii neinfecțioase, cum ar fi diabetul zaharat sau hipertensiunea arterială, precum și alte tulburări grave de sănătate în perioade mai tardive ale vieții, având ca rezultat riscul de apariție a unui ciclu între generații [143].

1.4. Profilaxia nașterilor premature

Unicul sistem „mamă – făt” reacționează foarte rapid la contactul cu agenții patogeni prin activarea mediatorilor sistemului imun. În lichidul amniotic al mamei cu corioamnionită se depistează un nivel crescut de citokine și enzime de apărare, astfel potențialul activ al macrofagelor/monocitelor fetale/neonatale se manifestă foarte repede. Cel mai frecvent agent patogen este *Streptococcus agalactiae*. Corioamnionita duce la naștere prematură și la reacții inflamatorii excesive în diferite organe și sisteme cu consecințe fatale, aceste schimbări fiind marcate la nivel cerebral și pulmonar. Pentru micșorarea acestor leziuni se recomandă o abordare unică, sistematică în ceea ce privește ruperea prematură a pungii amniotice (RPPA) la diverse vârste de gestație [38].

Este necesară utilizarea recomandărilor oficiale existente. Administrarea antibioticoterapiei în cazul RPPA scade mortalitatea și frecvența complicațiilor la nou-născuții prematuri. Indiferent de vârsta de gestație, în cazul infecției fetale este necesară

evacuarea urgentă a sarcinii, luând în considerare prognosticul nefavorabil al copilului. Prognosticul nefavorabil se raportează la vârsta de gestație. Dacă se suspectează infecția nou-născutului în perioada postnatală imediată, se vizează inițial diagnosticul, abia ulterior începându-se antibioterapia parenterală (Figura 1.1) [38, 231, 232].

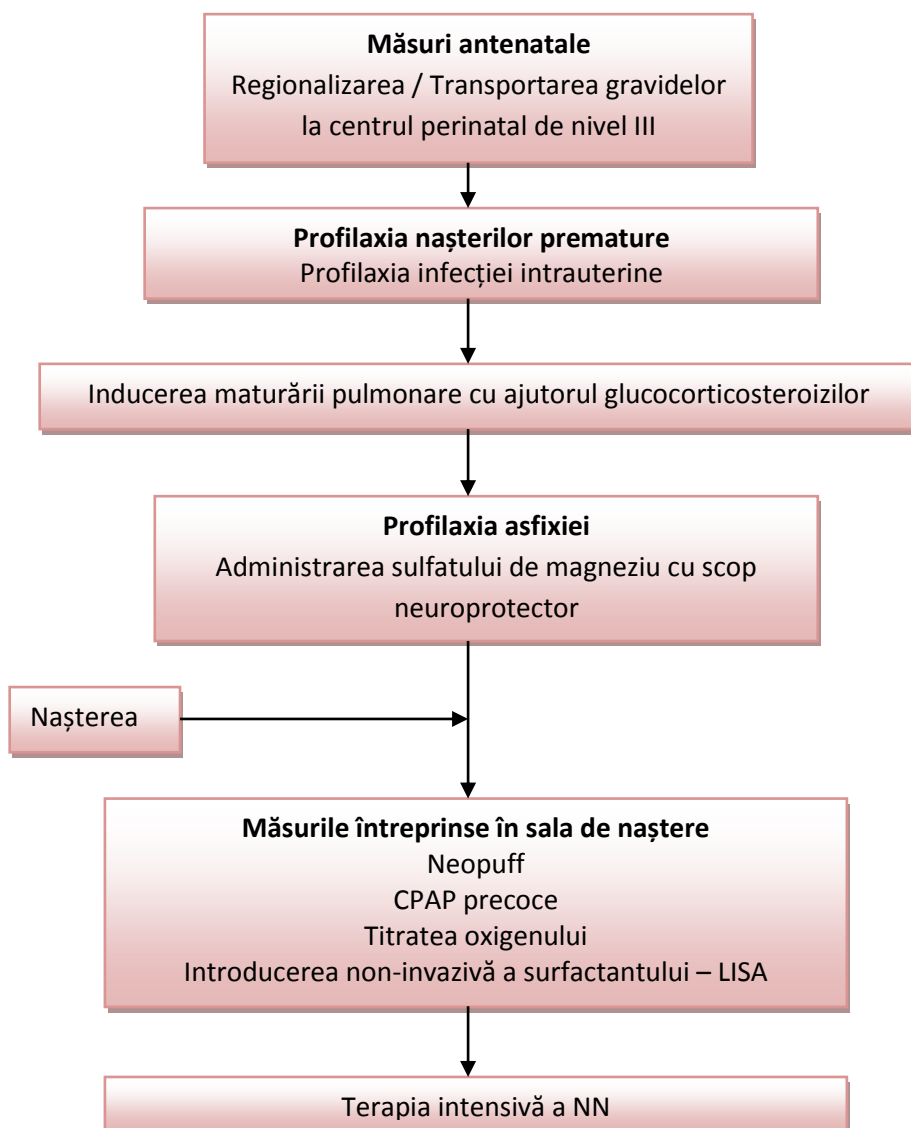


Figura 1.1. *Strategii de profilaxie a SDRDS la nou-născuții prematuri*

Există trei intervenții-cheie care pot fi folosite în perioada sarcinii cu scopul de a îmbunătăți starea sănătății prematurului: administrarea antenatală a corticosteroizilor, antibioterapia în caz de RPPA și utilizarea $MgSO_4$ în scopul neuroprotecției.

Profilaxia SDRDS se efectuează cu glucocorticosteroizi administrați antenatal, eficacitatea acestora fiind demonstrată prin studii randomizate [28, 39]. Administrarea corticosteroizilor antenatal gravidelor din grupul de risc crescut se recomandă de la 23 s.g. până la 34 s.g., putând scădea considerabil riscul decesului, dar și al SDRDS, enterocolitei

ulcero-necrotice sau hemoragiei intraventriculare. În cazul sarcinilor cu vârsta de gestație 34-36 s.g., steroizii prenatali nu contribuie la îmbunătățirea rezultatelor, deși folosirea înainte de operația cezariană elective la termen reduce riscul internării în secția de terapie intensivă neonatală. Intervalul tratamentului optim până la naștere trebuie să fie peste 24 h și mai puțin de 7 zile după începerea tratamentului cu steroizi. După 14 zile de administrare, beneficiul steroizilor antenatali scade considerabil. O singură cură repetată de betametazonă antenatală, administrată la o săptămână după prima cură la gravidele cu iminență de naștere prematură, reduce SDRDS și alte probleme de sănătate pe termen scurt, deși greutatea la naștere este mai mică. Efectele curelor multiple de steroizi asupra creșterii fetale nu sunt bine definite, rezultatele studiilor pe termen lung fiind mereu actualizate. Cochrane Library atenționează asupra faptului că nu se indică administrarea dozelor repetate de corticosteroizi din cauza potențialelor efecte negative neurologice asupra fătului [28, 65].

Administrarea intranatală a glucocorticosteroizilor nu se asociază cu creșterea mortalității materne sau a riscului de corioamniotită sau sepsis la lăuze. Glucocorticosteroizii sunt eficienți la gravidele cu RPPA, dar și la cele cu hipertensiune indusă de sarcină (gestoză) [38, 174]. O cercetare clinică randomizată efectuată recent la nou-născuții prematuri cu vârstă de gestație mai mică de 26 săptămâni nu a depistat scăderea semnificativă a letalității și frecvenței complicațiilor prin administrare de glucocorticosteroizi la această categorie de prematuri, autorii trăgând concluzia că datele obținute nu permit confirmarea sau infirmarea recomandărilor pentru administrarea antenatală a glucocorticosteroizilor la gravidele cu iminență de naștere prematură la vârsta de gestație mai mică de 26 săptămâni [38, 160]. În urma curei prenatale cu glucocorticosteroizi la nou-născuți se atestă nu numai evoluția mai ușoară a SDRDS (tulburări respiratorii mai ușoare, perioade mai scurte de ventilație mecanică), dar și îmbunătățirea efectului clinic al surfactantului exogen [38], fiind necesare mai puține doze de surfactant [38, 85]. Sub acțiunea glucocorticosteroizilor este posibilă inducerea canalelor energetice de Na^+ (eNaC) cu creșterea clearance-ului lichidului pulmonar. Acest efect clinic posibil s-a regăsit în rezultatele cercetării comparative asupra nou-născuților la termen cu sau fără administrare prenatală de betametazonă născuți prin operație cezariană planificată: la copii din grupul la care s-a administrat betametazonă se atestă frecvența mai mică a tulburărilor respiratorii postnatale [38, 199]. Având și acțiune asupra expresiei genelor, glucocorticosteroizii au efecte extrapulmonare multiple, persistând riscul de complicații nedorite îndeosebi asupra dezvoltării cerebrale anatomice și funcționale și asupra „programării fetale” [38, 54, 106, 126, 189, 192]. Cercetările în care pacienții cărora li s-au administrat glucocorticoizi antenatal erau comparați la vârsta de 7 și 30 de ani cu grupul de

control au demonstrat că după administrarea antenatală a unei doze de glucocorticosteroizi nu există diferențe semnificative între parametrii cercetați, cum ar fi expresivitatea factorilor de risc cardiovascular, creșterea funcției pulmonare și predispoziție pentru astm bronșic [38, 106, 174], dezvoltarea psihosexuală, funcțiile cognitive. Pe baza acestor rezultate în ghidurile naționale și internaționale a fost formulată recomandarea strictă de administrare a unei cure cu glucocorticosteroizi în scop profilactic (de obicei, 2x12 betametazonă cu interval de 24 ore), care trebuie efectuată în toate cazurile de iminență de naștere prematură între 24 și 36 săptămâni de gestație, inclusiv în RPPA, hemoragii antenatale și în situațiile clinice care impun operație cezariană [38, 138].

Administrarea sulfatului de magneziu gravidelor cu iminență de naștere prematură protejează creierul, micșorează incidența paraliziilor cerebrale infantile [87]. O metaanaliză a copiilor sub 34 s.g. demonstrează că sulfatul de magneziu administrat antenatal poate avea un efect neuroprotector, observându-se reducerea cu 30% a paraliziilor cerebrale [28, 172]. Conform protocolului național privind nașterea prematurului, cu scop de neuroprotecție neonatală se administrează soluție MgSO_4 25% – 5 g plus soluție NaCl 0.9% – 20 ml, în bolus i/v lent timp de 20 de minute, ulterior se administrează MgSO_4 25% – 5 g plus soluție NaCl 0.9% – 200 ml i/v lent, timp de 5 ore. Neuroprofilaxia se efectuează după sistarea tocolizei [29].

Administrarea antibioticelor duce la temporizarea nașterii până la 48 de ore și scăderea riscului infectării fătului, scăderea riscului apariției modificărilor patologice la nivel cerebral. RPPA poate duce la infectarea lichidului amniotic, poate servi drept cauză a nașterii premature, a dezvoltării paraliziei cerebrale și bolii pulmonare cronice. Această complicație a evoluției sarcinii survine în 2-4% dintre sarcinile cu făt unic și în 7-20% dintre sarcinile gemelare [28, 130, 175]. Cu cât vârsta sarcinii este mai mică, cu atât consecințele RPPA sunt mai grave, reprezentând rezultatul cumulat al riscului infecțios, al prematurității și hipoxiei. Riscurile imediate asociate cu RPPA pot fi prolabarea cordonului ombilical, compresiunea cordonului ombilical și decolarea de placentă, iar cele tardive – infecția maternă și neonatală [28, 130, 175, 189].

Din cauza frecvenței crescute a complicațiilor respiratorii după operație cezariană electivă, avantajele și dezavantajele unei operații cezariene planificate trebuie cântărite minuțios. La vârsta de gestație mai mică de 35 săptămâni, înainte de operația cezariană este necesară efectuarea profilaxiei imaturității pulmonare cu ajutorul glucocorticosteroizilor și situația trebuie explicată părinților. În cazuri cu risc crescut de SDRDS (date anamnestice: diabet matern, SDRDS la copii anteriori) înainte de operație cezariană planificată la vârste de gestație de 35-0 până la 36-7 săptămâni, se constată maturitatea pulmonară și, în cazul

depistării semnelor de imaturitate, se efectuează profilaxia imaturității cu ajutorul glucocorticosteroizilor. La fiecare operație cezariană echipa neonatală trebuie informată în prealabil, pentru a avea timp suficient pentru colectarea anamnezei, convorbirea cu părinții, pregătirea personalului, aparaturii (este obligatorie încălzirea sălii de reanimare!) și necesarului pentru diagnostic și terapie (surfactant) [38].

Sarcina multiplă a fost întotdeauna încadrată în categoria sarcinilor cu cel mai mare risc în ceea ce privește prematuritatea. În cazul sarcinilor monofetale, doar 5-20% sunt prematuri în comparație cu fiecare al doilea în cazul sarcinilor multiple. Conform unor studii efectuate în Marea Britanie în anul 2010, decesele perinatale în cazul sarcinilor multiple sunt în proporție de 96.07% față de 44.3% în sarcinile monofetale [28, 193]. Consecințele la distanță sunt mai grave: prevalența paraliziei cerebrale diagnosticate la sugari este de 0.23% la sarcinile monofetale, 1.26% la cele gemelare și 4.48% la tripleți [28, 87]. În Uniunea Europeană ponderea sarcinilor multiple a atins valoarea de 21.8‰ în 2007 [28, 166]. În RM incidența nașterilor multiple s-a dublat, atingând valori de 3.03% în 2012 vs 1.6% în 2004 la nivelul IMSP IMȘIC [28].

Primul raport mondial despre prematuri, elaborat și editat în anul 2012, arată că morbiditatea și mortalitatea neonatală a prematurilor implică anumite complicații specifice ale prematurității:

- ❖ Există dificultăți în alimentație, deoarece coordonarea între procesele de supt și deglutiție începe doar la 34 s.g. Prematurii au nevoie de ajutor în procesul de alimentație și au un risc crescut de aspirație.

- ❖ Acești nou-născuți sunt supuși riscului de a manifesta infecții severe, care pot avea drept consecință decesul. Majoritatea nou-născuților care decedează din cauza sepsisului neonatal sunt prematuri.

- ❖ Suferința respiratorie apărută drept consecință a imaturității pulmonare și deficitului de surfactant în alveole duce la colaps pulmonar, care necesită ventilare artificială sub presiune (VAP). Sindromul de suferință respiratorie se dezvoltă la majoritatea nou-născuților cu vârstă de gestație mai mică de 32 s.g., însă acest risc poate fi scăzut prin administrarea antenatală a corticosteroizilor mamei care intră în grupul de risc pentru naștere prematură sau direct în proces de naștere prematură.

- ❖ La prematuri crește riscul de icter, deoarece imaturitatea ficatului nu permite metabolizarea rapidă a bilirubinei. În plus, în cazul nou-născutului prematur este crescut și riscul de icter nuclear din cauza permeabilității crescute a barierei hematoencefalice care permite pătrunderea bilirubinei până la nivelul structurilor cerebrale profunde.

❖ Printre cele mai frecvente afecțiuni cerebrale este hemoragia intraventriculară, care se dezvoltă în primele zile de viață la 20% dintre nou-născuții cu greutatea mai mică de 2000 g, fiind frecvent legată de severitatea sindromului de suferință respiratorie și de hipotensiune arterială. Mai rară la prematuri este hipoxia cerebrală care evoluează cu pierderea substanței albe – leucomalacie periventriculară (LPV), ceea ce o deosebește de hipoxia cerebrală a nou-născuților la termen.

Enterocolita ulceronecrotică (EUN) este o afecțiune a peretelui intestinal la prematuri, cu tablou radiologic specific, care relevă prezența aerului în intestine. Alimentația artificială crește riscul de 10 ori comparativ cu alimentația naturală (Schaler, 2001). Retinopatia prematurilor este consecința proliferării excesive a vaselor retiniene. Manifestări mai severe apar la prematurii care au primit cantități mari de oxigen. Anemia prematurului este frecvent diagnosticată în primele săptămâni de viață, fiind asociată cu tulburări ale formării hematiilor din cauza imaturității măduvei osoase [28]. Aceste patologii necesită diagnostic și tratament, uneori chirurgical. La rândul lor, aceste stări duc la creșterea stresului părinților, care deja sunt afectați de nașterea prematură. Alt rezultat este creșterea duratei de spitalizare a acestor prematuri, cu majorarea costurilor de îngrijire [28, 166, 171].

A fost necesară elaborarea intervențiilor neonatale ce influențează pozitiv supraviețuirea prematurilor. Măsurile de intervenție neonatale cu impact pozitiv în descreșterea morbidității și mortalității neonatale cu gradul de evidență și recomandare sunt prezentate în Tabelul 1.2 [37].

Tabelul 1.2. Gradul de evidență a intervențiilor efectuate

Îngrijiri esențiale care pot fi aplicate tuturor nou-născuților	Gradele de evidență
Îngrijirile termice (ștergerea, păstrarea lanțului cald, plasarea piele-la-piele)	Gradul dovezilor: mic spre moderat
Îngrijirea cordonului ombilical și a tegumentelor	Recomandare: nivel înalt
Inițierea precoce a alimentației naturale, exclusiv lapte matern	
Resuscitarea neonatală a nou-născuților ce nu respiră la naștere	Gradul dovezilor: mic spre moderat Recomandare: nivel înalt
Îngrijiri speciale pentru prematurii mici	
Aplicarea metodei Kangaroo chiar și prematurilor cu greutate la naștere ≤ 2000 g	Gradul dovezilor: moderat spre înalt
Utilizarea fortifiantilor de lapte matern	Recomandare: nivel înalt
Îngrijiri calificate pentru prematurii cu complicații neonatale	
Managementul specific al nou-născuților ce prezintă risc de infecție intrauterină	Gradul dovezilor: moderat spre înalt

Managementul SDR, inclusiv strategii corecte de ventilare cu niveluri- țintă corecte ale concentrației de oxigen	Recomandare: nivel înalt
Managementul hiperbilirubinemiei neonatale a prematurului	
Managementul ventilator al prematurilor cu risc de SDR, inclusiv VAP, CPAP, administrare de surfactant	Gradul dovezilor: moderat spre înalt
Îngrijiri în secția reanimare neonatală cu nivel înalt	Recomandare: nivel înalt
Intervenții neonatale bazate pe dovezi științifice specifice prematurilor ce induc scăderea mortalității și morbidității neonatale	

1.5. Transportul neonatal

În ultimele decenii dezvoltarea neonatologiei și a unităților de terapie intensivă neonatală, precum și apariția tehnologiilor noi au fost însoțite de rate reduse de mortalitate în rândul prematurilor. Multe studii au documentat rate mai mari de supraviețuire în rândul prematurilor născuți în spitale care pot asigura terapie intensivă neonatală, comparativ cu prematurii născuți în spitale cu îngrijire primară și apoi transferați la o unitate de terapie intensivă neonatală. Prin urmare, transportul *in utero* la centrele perinatale terțiare a fost susținut de transportul neonatal [28, 41, 53, 171].

Majoritatea studiilor precedente au raportat o supraviețuire mai mare în rândul prematurilor transferați *in utero* comparativ cu cei transferați postnatal [28, 73, 98]. În studiul efectuat în IMSP IMșiC în perioada 2004-2012 se observă că mortalitatea în rândul prematurilor transportați în *in utero*, comparativ cu cei transportați postnatal diferă: 35.1% vs 24.2%. Comparativ cu prematurii născuți la centrele perinatologice terțiare, cei transportați postnatal au avut rate mai mari de HIV, infecții, hipotermii, HTP, LPV, EUN [28, 82, 166, 203, 223]. Alt studiu demonstrează că nou-născuții transferați au durată de spitalizare mai lungă, similară duratei de ventilație și oxigenoterapie [28, 114, 134, 142, 154].

1.6. Sindromul de detresă respiratorie la nou-născuții prematuri

Sindromul de detresă respiratorie prin deficit de surfactant (SDRDS) se definește ca deficit de surfactant la nivelul plămânilor prematuri și reprezintă una din cele mai frecvente patologii ale prematurului.

Severitatea SDRDS este invers proporțională cu vârsta de gestație, astfel la 23-25 s.g. este 91%, 26-27 s.g. – 88%, 28-29 s.g. – 74%, 30-31 s.g. – 52% [28, 173]. Conform datelor Euroneonet valabile pentru anul 2010, incidența este de 92% la 24-25 s.g., 88% la 26-27 s.g., 76% la 28-29 s.g. și 57% la 30-31 s.g. În SUA aproximativ 50% din prematurii extrem de mici la naștere (cu greutatea < 1000 grame) manifestă SDRDS. Prematurii cu greutate

mică la naștere realizează SDRDS doar în 30% cazuri [28, 34]. Datele europene relevă că incidența SDRDS este de 42% în rândul copiilor cu greutatea la naștere 501-1500 g, 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 [28, 34]. Mortalitatea determinată de SDRDS în țările dezvoltate reprezintă 20-40% [143].

În concluzie, nașterea prematură este frecvent complicată cu SDRDS, iar mortalitatea și morbiditatea apărute la prematur au drept cauză în multe cazuri deficitul de surfactant la nivelul plămânilor imaturi.

O îmbunătățire semnificativă a calității terapiei intensive oferite nou-născuților prematuri include [143]:

- Utilizarea pe scară largă a corticosteroizilor antenatal în țările cu venituri mari și medii pe baza rezultatelor și studiilor clinice, multicentrice, randomizate și publicațiilor de declarație de consens, precum este cea a Institutului Național de Sănătate al SUA („The effect of antenatal steroids for fetal maturation on perinatal outcomes statement”, 1994), confirmând că preparatele la care se face referință scad riscul de dezvoltare a sindromului de detresă respiratorie și micșorează severitatea lui.

- Utilizarea pe scară largă a aparatelor cu presiune pozitivă continuă (CPAP), care reprezintă actualmente una din metodele preferate de terapie respiratorie neonatală.

- Protocoale detaliate de îngrijire și „materiale auxiliare” acoperind cât mai multe aspecte ale îngrijirii, care au îmbunătățit calitatea actului medical și care pot fi efectuate și în cadrul maternităților de nivel inferior; aceste aspecte acoperă în special manevrele referitoare la profilaxia bolilor infecțioase, ajutor în privința alăptării, efectuarea perfuziilor intravenoase, administrarea corectă a oxigenului cu supravegherea nivelului de saturație a sângelui, precum și supravegherea în dinamică.

Prematuritatea este cel mai comun factor de risc. Alți factori de risc pentru SDRDS sunt asfloxia perinatală, diabetul matern, travaliul dificil, lipsa administrării steroizilor antenatal la mamă, sexul masculin și rasa albă. Trăsătura principală a SDRDS este deficiența de surfactant din cauza imaturității pulmonare, apărută cel mai frecvent în nașterea prematură, dar și în cazul maturizării pulmonare întârziate asociate cu diabetul matern sau cu sexul masculin. Disfuncția surfactantului poate fi cauzată și de asfloxia perinatală, infecția pulmonară sau resorbția întârziată a lichidului pulmonar în urma unei nașteri rapide [59].

Tabloul clinic al SDRDS include tahipneea, cianoza, geamătul, stridorul inspirator, bătăile aripilor nazale și alimentația dificilă. Ar mai putea exista retracții intercostale,

subcostale sau la nivelul spațiului suprasternal. Severitatea SDRDS este determinată prin scorul Silverman.

La radiografie se caracterizează prin reducerea transparenței ambilor plămâni, cu aspect de sticlă mată și prezența bronhogramelor aeriice bilaterale, în timp ce plămânii complet albi ar putea fi vizualizați la pacienții afectați cel mai grav. Modificările radiologice ale stadiilor SDRDS sunt redată în Tabelul A1.3.

Sunt descrise 4 stadii ale SDRDS la nou-născuții prematuri:

Stadiul I. De obicei, insuficiența respiratorie (IR) se dezvoltă deja în sala de naștere, crescând în severitate de-a lungul primelor 24-36 de ore. IR progresivă necesită creșterea nivelului de O₂. Geamătul expirator caracteristic apare drept consecință a închiderii reflexe a intrării în trahee în timpul expirului și servește pentru constituirea volumului pulmonar rezidual funcțional adecvat (VPRF). Nivelul de gravitate a manifestărilor clinice se corelează cu conținutul aerului în plămâni la sfârșitul expirului, care poate fi stabilit radiologic: cu cât e mai puțin VPRF, cu atât mai transparent apar plămânii. Nu există în prezent în practica clinică metode pentru măsurarea VPRF în inspirul spontan sau în cursul VAP, mai ales la nou-născuții prematuri. Dezvoltarea tabloului clinic în SDRDS necesită introducerea surfactantului și susținerea respiratorie artificială în respir spontan la început sub formă de CPAP nazal. În IR și în cazul schimburilor gazoase ineficiente, se practică intubația și ventilația mecanică.

Studiile efectuate asupra animalelor de experiență sugerează că, la depistarea precoce a semnelor de inflamație la analiza secreției traheale în acest stadiu de SDRDS, introducerea precoce a surfactantului și începerea CPAP precoce pot evita intubația și micșora leziunea pulmonară, precum și probabilitatea dezvoltării bolii pulmonare cronice. De la începutul utilizării acestei strategii s-a reușit scăderea considerabilă a duratei SDRDS și scăderea morbidității. Folosind acest principiu, adesea pot fi evitate intubația endotraheală și ventilația mecanică. Nou-născuții prematuri deja intubați și ventilați pot fi extubați în stadiul I, iar ulterior pot fi cu succes tratați folosind numai CPAP.

Stadiul II. Fără terapia cu surfactant și suport respirator are loc decompensarea pulmonară progresivă cu creșterea PaCO₂. Deseori, în această perioadă survine decesul drept consecință a hipoxiei și hipercapniei. În acest stadiu, mai ales la nou-născuții cu greutate foarte mică la naștere <1500 g (<32 s.g.), se dezvoltă complicațiile asociate SDRDS, cum ar fi sindromul pierderii de aer alveolar (emfizem interstițial, pneumotorax, pneumomediastin, pneumopericard), HIV, leucomalacie cerebrală, persistența circulației fetale cu șuntul dreapta-stânga și hipertensiune pulmonară. Nivelul de gravitate a complicațiilor depinde de evoluția maladiei.

Stadiul III. Debutază la a 4-a – a 5-a zi de viață și se manifestă prin îmbunătățirea tabloului clinic în situații necomplicate, care pot fi apreciate după parametrii de ventilare, dar și prin diureza mărită. DBP incipientă se manifestă prin necesar crescut de O₂ și continuarea terapiei O₂ și a VAP pe o durată mai mare de o săptămână.

Stadiul IV. Funcția pulmonară poate fi îmbunătățită în decurs de 2-3 săptămâni. În funcție de gradul de maturitate a nou-născutului, expresivitatea leziunii iatrogene pulmonare declanșată în stadiul I-III al SDRDS, precum și nivelul de severitate determinată de complicațiile SDRDS, acest stadiu poate continua timp de câteva luni și poate determina prognosticul precoce al copilului [38].

Tabloul clinic necesită diagnostic diferențial cu alte patologii caracteristice vârstei neonatale. Manifestările clinice apărute în primele 12 ore după naștere sugerează tahipneea tranzitorie a nou-născutului (TTNN), iar debutul după primele 24 de ore sugerează prezența pneumoniilor și sepsisului. TTNN în lipsa altor semne de suferință respiratorie sugerează boala cardiacă cianogenă. Diagnosticul de retur venos pulmonar anormal total rar este confundat cu SDRDS. Hipoventilația fără asociere cu alte semne de suferință respiratorie sugerează o problemă a SNC, cum ar fi, de exemplu, hemoragia intracraniană sau asfixia perinatală. Auscultația pulmonară asimetrică poate fi cauzată de pneumotorax (care este o complicație a SDR), hernia congenitală diafragmatică sau efuziunea pleurală unilaterală. Prezența meconiului în lichidul amniotic sugerează sindromul de aspirație de meconiu, dar acesta este rar la nou-născuții prematuri – culoarea verde a lichidului amniotic la această categorie de nou-născuți este mai mult caracteristică pentru infecție sau refluxul bilei în esofag din cauza obstrucției intestinale [59, 143].

1.7. Patogenie: sistemul surfactant

Împreună cu imaturitatea structurală a plămânilor, nou-născuții prematuri au o imaturitate calitativă și cantitativă a surfactantului. Surfactantul reprezintă o emulsie de lipide (90%), proteine (10%), glucide și ioni. Frația de lipide este formată din fosfolipide superficiale active, dintre care circa 70% în surfactantul uman matur reprezintă lecitina (dipalmitoil-fosfatidilcolina – DPPC) și circa 10% fosfatidil glicerolul. În afara acestor componente, surfactantul conține în cantități mici plasminogen, acizi grași nesaturați (AGNS) și colesterol. Plasminogenul și colesterolul îmbunătățesc semnificativ proprietățile tensioactive ale componentei lipidice [38, 173]. Conținutul crescut de AGNS și plasminogen în secreția traheală scade riscul de dezvoltare a bolii pulmonare cronice [38, 181]. Componentele surfactantului fetal se schimbă pe parcursul dezvoltării plămânilor. În prezent sunt cunoscute 4 proteine specifice ale surfactantului: PS-A, PS-B, PS-C și PS-D, care se

sintetizează de către pneumocitele de tip II. Ele se deosebesc prin masă moleculară, structură, proprietăți chimice și prin rolul fiziologic în formarea mielinei tubulare intraalveolare, formarea peliculei superficiale active la suprafața marginală „aer – faza lichidă” și în procesele de homeostază a surfactantului [38].

Surfactantul din plămânii imaturi conține o cantitate mare de fosfatidilinositol, cantitate redusă de fosfatidilglicerol și un raport redus proteine/lipide comparativ cu plămânii maturi. Din cauza cantității scăzute de fosfatidilglicerol, surfactantul nou-născuților prematuri are o activitate tensioactivă limitată. Cantitatea de fosfatidilglicerol din componența surfactantului începe să crească după 35 s.g. Proteinele surfactantului sunt exprimate de diferite valori în funcție de vârsta de gestație:

1. PS-A – după 32 s.g.
2. PS-B – după 34 s.g.
3. PS-C – pe parcursul dezvoltării precoce a plămânilor.
4. PS-D – în ultimul trimestru de gestație [143].

Surfactantul acoperă suprafața căilor aeriene terminale și alveolele sub forma unei pelicule. Conform teoriilor moderne, el este multifuncțional, având roluri variate:

1. Factor antiatelectatic.
2. Apărare imună locală.
3. Prelucrarea particulelor care pătrund în căile aeriene (clearance-ul mucociliar).

Luând în considerare că la naștere plămânii conțin 25 milioane de alveole cu un volum de gaz de 25-30 ml/kg și prin suprafața aceasta se realizează contactul permanent cu aerul extern, există necesitatea asigurării sistemului de apărare și purificare locală eficientă [38].

1. *Factor antiatelectatic*

După naștere, plămânii constituie o suprafață mare cu rol de delimitare între aer și lichid, asupra căreia acționează forța de expansiune superficială. Datorită acestui factor, la nivelul suprafeței delimitate (epiteliu alveolar/aer) a căilor aeriene terminale, apare o forță în lumen, care este îndreptată în interior și tinde spre micșorarea suprafeței [38, 83]. Tensiunea de suprafață este generată de forțele moleculare de atracție din lichid; acesta este motivul pentru care apa se ridică sub formă de bule pe suprafața curată. Dacă se încearcă umflarea unui balon cu aer sub apă, răspândirea suprafeței apei și creșterea ariei suprafeței va fi invers proporțională cu tensiunea de suprafață (T). În conformitate cu legea lui Laplace, presiunea (P) necesară pentru umflarea unui balon este direct proporțională cu T și invers proporțională cu raza balonului (r). Dacă se încearcă simultan umflarea a 2 baloane interconectate, cel mai mic se va colapsa în cel mai mare, din cauza razei mai mici.

Surfactantul conține o substanță activă care micșorează tensiunea de suprafață; detergentul este o substanță care permite apei să se disperseze mai bine. Tensiunea de suprafață a apei curate opune rezistență la crearea alveolelor, dar suplimentarea cu detergent permite alveolelor să se formeze. Deoarece proprietatea de detergent a surfactantului nu persistă, toate alveolele mici colabează într-un final și, mai târziu, colabează și cele mai mari.

Surfactantul pulmonar are o capacitate extraordinară de a micșora tensiunea de suprafață pe măsură ce mărimea alveolelor scade. În apa curată cu tensiune de suprafață mare, presiunea necesară pentru a menține un balon mai mic deschis va fi mai mare decât pentru unul mai mare și crește odată cu micșorarea diametrului balonului, astfel încât balonul mai mic va colaba în cel mai mare (alveolele mai mici vor colaba în cele mai mari). Pe de altă parte, dacă alveolele sunt tapetate cu surfactant de calitate bună, tensiunea de suprafață scade repede, deoarece moleculele de surfactant se aglomerează în timpul expirului. Când raza este foarte mică, tensiunea de suprafață scade aproape de zero și presiunea necesară pentru a menține alveolele mai mici deschise este aproape neglijabilă, iar în consecință acestea nu colabează.

În timpul inflației, raza alveolei crește, iar tensiunea de suprafață crește și mai repede. Aceasta înseamnă ca presiunea în alveolele mai mari va fi mai mare decât în cele mai mici. În plămân, unde alveolele sunt interconectate, această diferență de presiune va cauza fluxul în direcția alveolelor mai mici, astfel menținând toate alveolele de aceeași mărime.

Rezultatul cumulativ al alveolelor rămase deschise în timpul expirului reprezintă o relație nonlinară a presiunii și volumului. Plămânul care are suficient surfactant reține gazul în timpul expirului, în comparație cu pierderea rapidă și aproape completă a aerului în cazul lipsei surfactantului. În timpul inflației este necesară o presiune mai mare pentru a obține același volum Tidal, din cauza complianței scăzute ($\Delta V/\Delta P$), decât pentru a redeschide alveolele colabate. Ca dovadă, pentru a obține un volum Tidal de 5 ml/kg, un copil cu SDRDS poate necesita o presiune crescută până la 25 cm H₂O. Divizând diferența de volum (ΔV) la diferența de presiune (ΔP), rezultă o complianță de 0,25 ml/kg/cm H₂O, ceea ce reprezintă 1/3 din valoarea normală.

În absența unei cantități suficiente de surfactant în plămânii nou-născutului apare un colaps alveolar generalizat, cu supraextensia alveolelor deschise. Pentru a redeschide alveolele colabate este necesară o presiune mai mare, respirația spontană a nou-născutului cu deficit de surfactant trebuind să genereze o presiune intratoracică negativă mai mare. Clinic, aceasta se manifestă prin retractiona mușchilor respiratori în timpul inspirului. Nou-născuții pot încerca să prevină colapsul alveolar prin intermediul stridorului. Presiunea parțială a

glotei în timpul expirului ajută la menținerea presiunii la sfârșit de expir, ceea ce menține alveolele instabile deschise.

O consecință a colapsului alveolar generalizat este șuntarea pulmonară a sângelui din plămânul atelectaziat, fără posibilitatea sângelui capilar de a ceda oxigen sau de a primi CO₂ din alveole. Adicional, plămânii care sunt puțin inflați au vasele pulmonare colabate, ceea ce duce la hipertensiune pulmonară. Presiunea crescută la nivelul arterei pulmonare duce la șunt dreapta-stânga a sângelui neoxigenat prin ductul arterial patent către aorta descendentă [59].

2. Apărare imună locală

Două proteine polifuncționale ale surfactantului PS-A și PS-D se pot determina la nivelul plămânilor și în ser. Ca o parte componentă a imunității congenitale, ele joacă un rol important în apărarea plămânilor, acționând chiar până la inducția formării anticorpilor. Ca molecule de tranziție între imunitatea congenitală și de tranziție, ele acționează asupra funcțiilor celulelor dendritice (macrofagelor alveolare) și T-limfocitelor, sunt implicate în neutralizarea virusurilor și bacteriilor, fungilor, celulelor care sunt supuse apoptozei și necrozei. Ele sunt, de asemenea, incluse în reglarea reacțiilor alergice și inflamatoare, determinând eliminarea citokinelor [38, 224, 227, 238].

3. Prelucrarea particulelor care pătrund în căile respiratorii

Epiteliul respirator al căilor aeriene este tapetat cu o peliculă ce constă din lichid dens, fiind formată dintr-o componentă salină cu densitate scăzută și gel cu densitate înaltă. După fiecare mișcare a cililor, gelul se deplasează în direcția proximală și astfel o parte din particulele inhalate sunt transportate din plămâni (transport mucociliar) [38, 227]. La fel ca în alveole, în căile respiratorii terminale la limita aer-lichid se găsește o peliculă de surfactant neîntreruptă, care determină micșorarea expansiunii superficiale. Dacă particulele sunt reținute pe peliculă, cu ajutorul surfactantului ele migrează în faza lichidă, unde parțial sunt fagocitate de către macrofage și sunt transportate în profunzimea țesutului, de unde, independent de drenajul limfatic, pătrund în ganglionii limfatici și sunt prezentate T-limfocitelor. Însă particulele se contopesc cu pneumocitele și celulele dendritice. Rolul de intermediar îl deține PS-D, care este totalmente concentrată în faza lichidiană a surfactantului. Particulele sunt capabile să interacționeze cu componentele surfactantului, ceea ce poate duce la inhibiția activității biofizice a surfactantului pe seama schimbării ultrastructurale [38, 227]. O parte din particulele din componența gelului este transportată în direcția glotei (transport mucociliar), altă parte este fagocitată de macrofage sau este captată de celulele dendritice și transportată la nivelul țesuturilor unde, prin intermediul sistemului

limfatic de drenaj, pătrunde în ganglionii limfatici și este prezentată T-limfocitelor [38, 227].

Sistemul imatur de apărare antioxidantă crește susceptibilitatea nou-născuților prematuri la stresul oxidativ, generând o morbiditate specifică, ce include boala pulmonară cronică a prematurului, retinopatia prematurului și enterocolita ulcero-necrotică. De aceea, folosirea oxigenului suplimentar pentru resuscitarea nou-născuților prematuri în sala de naștere poate fi periculoasă. Hipotermia, infecția perinatală, imaturitatea sistemului respirator și musculatura respiratorie slab dezvoltată sunt cofactori ce contribuie la necesitatea resuscitării [38].

Circulația alveolară a surfactantului. În timpul formării, depozitării și secreției, surfactantul se întâlnește sub diferite forme fizice: mielină lamilară, tubulară și veziculară. Structura de plasă a melinei depinde foarte mult de ioni de calciu și de proteinele surfactantului A, B, C și D. Actualmente se efectuează cercetări clinice care se referă la legăturile dintre mutațiile de gene și homeostazia surfactantului. Mutațiile PS-C și posibil PS-A duc la formarea proteinelor cu structura anormală care au acțiune citotoxică și asupra dezvoltării maladiilor pulmonare interstițiale [38].

Preparatele de surfactant pentru utilizarea clinică. Terapia cu surfactant a revoluționat îngrijirea respiratorie neonatală [198]. Terapia cu surfactant a fost o măsură de tratament excelentă bazată pe dovezi pentru prematurii cu SDRDS din momentul în care s-a introdus, în 1990. În cazul nou-născuților cu greutate foarte mică la naștere și marilor prematuri s-a demonstrat o scădere semnificativă a riscului mortalității și morbidității neonatale. Terapia de substituție cu surfactant a scăzut incidența pneumotoraxului și hemoragiei intraventriculare și a îmbunătățit supraviețuirea nou-născuților prematuri. Dezvoltările recente în terapia cu surfactant în SDRDS la nou-născuții prematuri includ studii comparative asupra surfactantului natural vs sintetic, cercetarea unor moduri alternative de administrare de surfactant, momentul optim de administrare a surfactantului și evaluarea utilizării concomitente a surfactantului cu ventilație pe termen scurt sau administrare non-invazivă ca terapie adjuvantă [38, 143].

Surfactantul natural vs sintetic. Surfactantul natural este derivat fie din lavajul pulmonar, fie din țesut pulmonar propriu-zis de origine bovină sau porcină. Surfactantul sintetic este un complex combinat de dipalmitoilfosfatidilcolină și alte fosfolipide, lipide neutre, lipoproteine sau alcool [143].

Surfactantul natural. Studiile individuale au comparat eficacitatea și siguranța diferitor tipuri de surfactant natural în tratamentul SDRDS. Studiile pe termen scurt au raportat multe diferențe în ceea ce privește eficacitatea diferitor preparate de surfactant

natural. Poractant- α are o acțiune mult mai rapidă comparativ cu beractant. Într-o metaanaliză a 5 studii, care au comparat poractant- α cu beractant în tratamentul copiilor prematuri cu SDRDS, nu au existat diferențe în rezultatele primare privind boala pulmonară cronică între cele 2 tipuri diferite de surfactant (31.5% vs 29.9%, riscul relativ 0.98, 95% interval de încredere 0.75-1.29), dar o descreștere semnificativă în rata mortalității a fost semnalată la folosirea de poractant vs beractant (riscul relativ 0.51, 95% interval de încredere 0.3-0.89). Totuși, această diferență în mortalitate a fost atribuită folosirii unei doze mari de poractant- α (200 mg/kg) comparativ cu beractant (100 mg/kg) în 3 dintre studiile incluse în această metaanaliză. Când rezultatele au fost reproduse după excluderea acestor 3 studii, diferența în mortalitate nu a fost semnificativă din punct de vedere statistic.

Calfactantul are o acțiune mult mai rapidă cu puține doze, fără a avea un efect asupra incidenței bolii pulmonare cronice și mortalității comparativ cu beractantul. Potrivit articolelor precedente, folosirea surfactantului extras din lichidul de lavaj alveolar s-a asociat cu îmbunătățirea mult mai rapidă a oxigenării, dar în comparație cu beractantul nu a avut efect asupra rezultatelor pe termen scurt. Conform studiilor disponibile curente, niciun preparat nu poate fi considerat semnificativ superior în tratamentul SDRDS la copiii prematuri în termenii morbidității și mortalității [38, 143].

Surfactantul sintetic, deși are din punct de vedere teoretic avantaje față de surfactantul natural, actualmente studiile clinice demonstrează că surfactantul natural este superior celui sintetic, datorită prezenței în compoziție a PS-B sau PS-C. Folosirea preparatelor naturale a fost asociată cu scăderea concentrației de oxigen inspirat, presiunii de ventilație, mortalității și ratei complicațiilor SDRDS la nou-născuții prematuri. Când s-a folosit pentru tratamentul SDRDS, colfosceril a avut o eliminare lentă și o incidență crescută a pneumotoraxului, dar nu a existat nicio diferență în rezultatele clinice majore, comparativ cu calfactantul. În scop profilactic, calfactantul este mult mai eficient comparativ cu colfoscerilul în reducerea severității SDRDS și numărului de decese, dar nu are niciun impact asupra mortalității și bolii pulmonare cronice.

Noua generație de surfactant sintetic conține peptide ce mimează proteina B a surfactantului (lucinactant) sau proteina C (lusupultide), care au fost dezvoltate pentru a îmbunătăți eficacitatea surfactantului sintetic. Două studii controlate randomizate multicentrice mari au comparat siguranța și eficacitatea lucinactantului cu alte preparate de surfactant. Studiul SELECT („Siguranța și eficacitatea lucinactant vs exosurf în studiu clinic”) a demonstrat o îmbunătățire semnificativă a SDRDS legată de mortalitate la 14 zile de viață și boală pulmonară cronică, în timp ce lucinactant a fost comparat cu colfosceril, precum și reducerea numărului total de zile de ventilație când a fost comparat cu beractant.

Studiul STAR „Terapia Surfaxin împotriva SDRDS” a determinat că lucinactant este similar preparatului poractant în ceea ce privește supraviețuirea fără boală pulmonară cronică. În concluzie, preparatele din noua generație de surfactant sintetic par să aibă câteva avantaje față de preparatele sintetice precedente care conțin doar fosfolipide, probabil din cauza mimării proteinei surfactantului și sunt cel puțin la fel de bune în prezent ca și cele de origine animală [143].

Preparatele de surfactant a căror administrare este permisă pot fi naturale, preparate de origine animală parțial modificate și preparate sintetice pure. Preparatele naturale de surfactant se obțin din țesut pulmonar de origine porcină sau bovină sau din plămâni intacti de vițel, cu ajutorul lavajului bronhopulmonar. Pentru concentrarea și eliminarea componentelor lipofile ale surfactantului se folosesc diluanți organici și metode de cromografie. În cursul procesului de obținere a preparatului se pierd proteinele hidrofile ale surfactantului A și D, dar în același timp se acumulează proteinele hidrofobe ale surfactantului B și C, care se leagă strâns de lipidele superficiale active și se păstrează în preparatul final. Pentru îmbunătățirea proprietăților biofizice în preparatele Surfacten®, Newfactan® și Survanta® se adaugă cantități suplimentare de lipide. În cercetările experimentale și clinice, surfactantul care nu conține proteine sintetice, în comparație cu preparatele naturale de surfactant, are un efect clinic mai puțin exprimat în supraviețuire, îmbunătățirea schimbului de gaze și frecvența apariției sindromului de scurgere de aer. De aceea, până în prezent metoda de elecție în tratarea SDRDS este reprezentată de preparatele naturale de surfactant.

Analiza comparativă (prin studiu randomizat controlat și analiza retrospectivă) a 3 preparate naturale ale surfactantului care se folosesc pe piața americană – beractant (Survanta®), poractant (Curosurf®) și calfactant (Infasurf®) – a demonstrat că în cazul administrării de poractant a fost un număr mai mic de complicații, astfel, mai rar a fost necesară repetarea administrării, iar raportul cost-eficacitate devine superior. Probabil că acest rezultat este determinat de conținutul biochimic al preparatelor naturale de surfactant, dar și de proprietățile fizico-chimice și ultrastructurale ale poractantului (Curosurf®), care se aseamănă cu proprietățile beractantului (Alveofact®) [28, 77, 168, 169]. Bovactant și poractant se caracterizează în comparație cu beractant (Survanta®) printr-un conținut semnificativ de PS-B și PS-C, fosfolipide cu acizi grași polinesaturați și plasminogene. Deosebiri funcționale și chimice nesemnificative dintre Alveofact® și Curosurf® au fost evidențiate în mod similar în studiile randomizate controlate și studiile comparative retrospective [38, 173, 179, 181].

1.8. Procesul de adaptare perinatală a plămânilor

Schimbarea funcțiilor epitelului regiunii distale a plămânilor de la secreție la absorbție pe parcursul procesului de adaptare la respirația cu aerul atmosferic, conform nivelului de cunoștință contemporan, se poate prezenta în felul următor: [38, 42, 46, 109, 225] la sfârșitul perioadei intrauterine sintetizarea lichidului pulmonar fetal (LPF) scade semnificativ drept consecință a inactivității pompei de clor și inducției simultane/activării proteinei de transport eNaC (în special la nivelul canalelor de Na amilorid sensibile) în membrană celulară apicală a pneumocitelor de tip II. Astfel, volumul de lichid pulmonar fetal scade cu circa 1/3 față de volumul inițial. Glucocorticosteroizii și T3 acționează sinergic pentru maturarea funcției de resorbție influențată de expresia eNaC [38].

Dacă nu se include activitatea maximă de resorbției de Na^+ alveolar (de exemplu, în naștere prin operație cezariană fără contracții), este necesar să se aibă în vedere insuficiența respiratorie marcată sub forma tahipneei tranzitorii neonatale (sindrom de „plămân umed”). Deoarece la nou-născuții prematuri pneumocitele conțin mult mai puține canale membranare de transport eNaC în comparație cu nou-născuții la termen, resorbția LPF este încetinită, ceea ce reprezintă una din cauzele tulburărilor respiratorii frecvente la nou-născuții prematuri. La nou-născuții la termen cu tahipnee tranzitorie și la prematuri cu SDRDS se atestă o cantitate micșorată de eNaC [38, 42, 109, 225]. Profilaxia prenatală cu glucocorticosteroizii pentru scăderea riscului de a dezvolta SDRDS se bazează nu numai pe inducția sintezei surfactantului și secreției lui în spațiul alveolar, dar și pe inducția proteinelor membranare pentru resorbția LPF [38]. Adaptarea pulmonară la nou-născuții prematuri depinde de nivelul de imaturitate a plămânului, de stadiul de dezvoltare a acestuia (canaliculară sau saculară), fiind mai problematică față de cazul nou-născutului la termen, după criterii morfologice, biochimice și funcționale [38].

Se deosebesc 2 cauze esențiale ale deficitului de surfactant în perioada neonatală:

1. Deficit primar intraalveolar de surfactant ca rezultat al imaturității pulmonare sau al unui defect genetic (volum mic de surfactant endogen, biosinteză imatură a secreției de surfactant).

2. Deficit secundar, prin inactivarea surfactantului, care se află inițial în alveole în cantitate suficientă, după deteriorarea pulmonară perinatală gravă (pulmon de șoc) ca o consecință a asfiriei, infecției, șocului sau influenței toxinelor [38].

Aceste 2 forme de deficit de surfactant se pot suprapune, formând un cerc vicios. În practica clinică zilnică, îndeosebi în cazul asistenței deficitare la naștere sau al manevrelor inadecvate de resuscitare neonatală (conduita nașterii, reanimarea, transportul copilului cu hipoxie, acidoză, hipotermie, hipotonie), nou-născuții dezvoltă frecvent forme mixte de

deficit de surfactant primar și secundar. Infecția pulmonară postnatală reprezintă un factor de deteriorare suplimentară, care se suprapune peste procesul patogen de bază și îl modifică [38].

Există factori care pot determina tulburări în procesul de adaptare perinatală a plămânilor. Stabilirea aerării pulmonare poate fi influențată de:

1. Scăderea reabsorbției lichidului pulmonar fetal.
2. În absența surfactantului, lichidul pulmonar creează creșterea și expansiunea superficială, provocând blocajul căilor respiratorii terminale.
3. Aerarea pulmonară necesită presiune crescută în inspir pentru susținerea plămânilor deschiși și pentru a asigura oxigenarea adecvată.
4. Concomitent la sfârșitul expirului nu rămâne volum de aer intraalveolar / sacular necesar [38].

În acest context se poate afirma că pentru acordarea primului ajutor postnatal nou-născuților prematuri cu tulburări ale adaptării respiratorii este necesară susținerea presiunii la sfârșitul expirului (CPAP și PEEP) [38, 198] și efectuarea manevrei de degonflare pentru formarea volumului pulmonar Tidal [38, 121, 209, 222]. Lipsa PEEP în aerarea inițială a plămânului cu deficit de surfactant duce la absența aerului în plămâni la sfârșitul expirului. Cauza ar putea fi că lichidul presat în inspir în căile respiratorii distale în lipsa PEEP se deplasează în căile respiratorii în sens invers în direcția proximală sau colabarea căilor respiratorii proximale instabile [38, 235].

Rezultatele cercetărilor experimentale confirmă că în aerarea plămânilor cu deficit de surfactant se formează dopuri de lichid pulmonar în căile respiratorii pulmonare, care în inspir-expir se deplasează în sensuri opuse în căile respiratorii. Proximal de obstacol se observă epiteliul căilor respiratorii dilatat în inspir, iar căile respiratorii terminale se colabează în expir. În inspir, bronșiiolele terminale se deschid și aerul pătrunde în alveole, în expir, bronșiiolele terminale fără componentă cartilaginoasă colabează și aerul pătrunde în „capcana distală”. Distrugerea acestui tip de dop printr-o „explozie locală” are acțiune de lezare a epiteliului sensibil. Surfactantul împiedică formarea acestor dopuri de lichid pulmonar, micșorând expansiunea superficială. Datorită acestei acțiuni a surfactantului, lichidul pulmonar se plasează în căile respiratorii terminale sub formă de peliculă și în același timp în cursul inspirului se absoarbe la nivelul țesuturilor sau se reabsoarbe [38, 115]. Combinația mecanismelor fiziopatologice descrise face ca în interiorul plămânilor cu deficit de surfactant să se formeze rupturi în epiteliul căilor respiratorii terminale în cazul în care se folosesc presiuni inspiratorii prea mari în cursul ventilației din primele minute de viață [38]. Prin intermediul acestor leziuni, plasma din circuitul sangvin trece în alveole.

Proteinele plasmatice inactivează surfactantul alveolar, iar în cazuri extreme provoacă formarea membranelor hialine care tapetează alveolele. Membranele hialine reprezintă cheaguri intraalveolare formate din detritus celular agregant din celule epiteliale necrozate, amestecate cu componentele surfactantului.

Deficitul de surfactant determină hipoxemie ca rezultat al hipoventilației și șuntului dreapta-stânga. Hipoxia și acidoza rezultate în urma hipoventilației contribuie la vasoconstricția vaselor pulmonare cu creșterea rezistențelor în teritoriul pulmonar (circulația fetală persistentă) și formarea șuntului dreapta-stânga (ocolind capilarele pulmonare), a cărui importanță poate fi apreciată prin gradientul alveolo-arterial al presiunii parțiale a oxigenului (PaO_2) sau prin indicii de oxigenare ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$). Acești parametri sunt utilizați pentru monitorizarea nivelului de gravitate, pentru luarea deciziei terapeutice și pentru prognostic. Șuntul dreapta-stânga se dezvoltă în interiorul plămânului, dar poate avea și cauze extrapulmonare. De aceea acești parametri nu sunt valabili pentru stabilirea ventilației neuniforme. Cauzele hipoventilației pot fi atelectazia, creșterea spațiului mort (SM) sau mărirea raportului dintre spațiul mort și volumul respirator (SM/VR). Ventilarea SM poate fi măsurată cu ajutorul capnometriei. Raportul SM/VR se corelează foarte bine cu diferența alveolo-arterială a CO_2 (PaCO_2). Introducerea surfactantului exogen în SDRDS îmbunătățește acești indici ai schimburilor de gaze [38].

Procese descrise mai sus pot avea drept consecință nu numai tulburări ale biosintezei celulare a surfactantului, dar și folosirea lui repetată poate afecta componentele alveolare și captarea metaboliților surfactantului din sânge. Surfactantul inactivat nu se include în prelucrarea repetată, pe seama căruia este eliminată o sursă importantă în formarea ulterioară a surfactantului endogen, care determină schimbul de surfactant anume la nou-născuții prematuri [38, 50]. În SDRDS concentrația fosfolipidelor și PS-A în secretul traheal suferă o dinamică caracteristică: există o creștere treptată pe parcursul primelor 72-96 de ore, fără modificări ulterioare după 4 zile, iar în faza de însănătoșire se observă aceeași concentrație ca și în cazul nou-născuților cu plămâni sănătoși [38]. SDRDS se tratează numai în timp ce în alveole este cantitatea suficientă de surfactant activ și se stopează pătrunderea inhibitorilor în spațiul alveolar. SDRDS la nou-născuții la termen, în plămânii cărora există cantitatea suficientă de surfactant endogen, se dezvoltă ca o stare postasfixică sau în urma unui proces infecțios-inflamator în plămâni (se numește SDRDS al nou-născutului la termen sau de tip secundar). Aceste două procese etiologice provin din formarea lichidului intraalveolar bogat în proteine, care inactivează surfactantul, ceea ce duce la formarea unui cerc vicios în apariția SDRDS. Hipoxia perinatală și toxinele bacteriene dereglează suplimentar sinteza, secreția și prelucrarea repetată a surfactantului în pneumocite.

Tulburările funcționale ale surfactantului, cauzate de defecte genetice sau biologice, se întâlnesc rar și se atribuie PS-B. Mutațiile genei ABCA3 pot fi, de asemenea, o cauză a maladiilor grave pulmonare cronice [38, 62, 184].

1.9. Profilaxia SDRDS la copiii prematuri

SDRDS se dezvoltă preponderent la nou-născuții prematuri cu greutate mică și extrem de mică la naștere. În prezent, în cazul nou-născuților cu greutate mică și extrem de mică la naștere, manevrele terapeutice folosite pentru suportul ventilator pulmonar și asigurarea ventilației mecanice pot leza pulmonii, din acest motiv este foarte importantă profilaxia SDRDS [38].

Organizarea îngrijirii pre- și postnatale cu evaluarea riscurilor posibile începe cu profilaxia nașterilor premature, avându-se în vedere examinarea precoce și regulată a gravidelor, cu supravegherea semnelor de alarmă a nașterii premature <35 s.g. Medicii care supraveghează gravidele trebuie să îndrume la momentul optim gravidele cu risc crescut în centrele perinatale regionale, care pot asigura condițiile pentru conduită în echipă interdisciplinară, au posibilitatea de a efectua cercetări diagnostice moderne și intervenții terapeutice, iar personalul medical posedă experiență complexă în tratarea nou-născuților prematuri. Regionalizarea efectivă face posibilă îmbunătățirea rezultatului final [38, 103, 224]. În activitatea clinică sunt de permanent ajutor recomandările reînnoite pentru organizarea îngrijirilor perinatale [38, 107]. În centrul perinatal sunt instituite prevenirea nașterii premature, profilaxia imaturității pulmonare fetale, diagnosticul și tratamentul infecțiilor. Este extrem de importantă inducerea nașterii corecte și la timp. Principiul de bază în determinarea momentului și metodei de finalizare a nașterii este de a extrage un prematur „sănătos”, adică fără infecție pre- și intranatală și/sau leziuni hipoxice [38].

Din mulțimea de preparate medicamentoase (glucocorticosteroizi, ambroxol, tiroxin, estrogeni), care duc la maturarea pulmonară și micșorează incidența SDRDS, în ultimii 30 de ani se folosesc doar glucocorticosteroizii administrați antenatal. Acțiunea lor asupra maturării pulmonare și a surfactantului nu este concomitentă, probabil, datorită factorilor de creștere keratinocitari [38, 56]. Cercetările randomizate controlate cu folosirea metaanalizelor, în care administrarea prenatală a glucocorticosteroizilor la mamă (mai frecvent betametazona) se compară cu cazuri controlate fără administrare, au confirmat micșorarea semnificativă a:

1. Frecvenței dezvoltării SDR DS (RR tipic 0.66; 95% interval de încredere 0.59-0.73).

2. Frecvenței hemoragiei intraventriculare de toate gradele (RR tipic 0.54; 95% interval de încredere 0.43-0.69).
3. Frecvenței totale a complicațiilor infecțioase în primele 48 de ore (RR tipic 0.56; 95% interval de încredere 0.38-0.85).
4. Frecvenței enterocolitelor ulceronecrotice (RR tipic 0.46; 95% interval de încredere 0.29-0.74).
5. Frecvenței spitalizării în secția terapie intensivă (RR tipic 0.80; 95% interval de încredere 0.65-0.99).
6. Mortalității precoce (RR tipic 0.69; 95% interval de încredere 0.58-0.81) [38, 103, 174].

1.10. Măsurile non-invasive de resuscitare în sala de naștere.

Resuscitarea în sala de naștere începe cu administrarea oxigenului. Metaanaliza cercetărilor randomizate controlate, care au comparat folosirea aerului și oxigenului în reanimarea respiratorie a nou-născutului, a demonstrat că în cazul ventilației cu aer atmosferic se atestă, în afară de alte avantaje, mortalitatea mai scăzută [38, 70, 185], de aceea recomandările reînnoite de ERC [236] impun necesitatea utilizării aerului atmosferic pentru resuscitarea nou-născutului la termen. Prematurii cu vârsta de gestație mai mică de 32 de săptămâni ventilați cu aer atmosferic pot să nu atingă o saturație cu oxigen în sângele arterial similară celei a nou-născuților la termen, de aceea este necesară utilizarea cu precauție a amestecurilor de oxigen și aer atmosferic, sub controlul pulsoximetriei [38, 236]. Este binecunoscută legătura dintre hiperoxie și lezarea pulmonară acută cu dezvoltarea ulterioară a bolii pulmonare cronice, caracteristică îndeosebi pentru nou-născuți prematuri și extrem de prematuri [38, 182]. În afară de aceasta, în urma administrării FiO_2 crescut în comparație cu ventilația cu aer atmosferic se înregistrează scăderea circuitului cerebral și a gradientului alveolo-arterial. Folosirea $FiO_2=0,5$ în comparație cu $FiO_2=1,0$ nu determină o îmbunătățire a prognosticului. De aceea, la nou-născuții extrem de prematuri reanimarea se începe cu FiO_2 mai mic (circa 0,3) și se adaptează pe parcurs în concordanță cu necesitățile copilului. Reanimarea cu folosirea aerului atmosferic nu permite atingerea unei saturații adecvate a oxigenului în al treilea minut de viață, ceea ce ne permite să nu recomandăm utilizarea aerului atmosferic în resuscitarea nou-născuților prematuri [38, 235].

Aerarea alveolară omogenă fără barotraumă nu este posibilă fără o concentrație adecvată a surfactantului în lichidul pulmonar. Folosirea surfactantului exogen în insuficiența endogenă a acestuia are ca scop introducerea unei cantități suficiente de surfactant în căile respiratorii superioare bazându-se pe capacitatea de difuzie ulterioară a

acestui. Astfel, în tentativa de inspir a copilului, surfactantul se repartizează uniform pe traiecul arborelui bronșic până la bronșiolele terminale și alveolele care asigură schimbul gazos. Sunt necesare mai multe condiții: (1) metodă pentru determinarea individuală a sintezei surfactantului, (2) preparate de surfactant cu capacitate mare de difuziune intrapulmonară, (3) administrarea unei doze mari de surfactant, (4) administrare rapidă a surfactantului fără pericole potențiale pentru nou-născut, (5) administrarea surfactantului înainte de sau după apariția primelor mișcări respiratorii, (6) prezența unei respirații spontane eficiente. Se precizează că 50% dintre nou-născuții extrem de prematuri pot fi tratați numai cu CPAP nazal, fără introducerea surfactantului, însă frecvența enfizemului pulmonar interstițial sau a pneumotoraxului în lotul cu CPAP e mult mai crescută decât în lotul cu surfactant (comparația frecvenței 5.5% și 3.6%; 9.1% și 3.1%), în același timp, diferența în frecvența bolii pulmonare cronice în aceste 2 grupe nu a fost confirmată. Rezultate similare au fost obținute și în cercetări randomizate controlate efectuate la prematurul mare. Mai convingătoare este explicația că mecanismele de lezare în lotul cu CPAP se dezvoltă deoarece concentrația de surfactant în lotul pulmonar fetal a fost insuficientă pentru asigurarea ventilației fără leziuni concomitente. De aceea, rămâne neschimbată abordarea ca la toți nou-născuții cu risc crescut de SDRDS să se introducă surfactantul, dacă este posibil până la primul inspir [38].

Există diferite strategii de stabilizare în sala de naștere a nou-născutului cu risc crescut de dezvoltare a SDRDS [38]:

1. Intubația în sala de naștere și introducerea profilactică a surfactantului cu continuarea VAP [38].
2. Intubația în sala de naștere și introducerea profilactică a surfactantului fără VAP ulterior (INSURE) [38, 219].
3. Stabilizarea precoce pe fond de ventilație nazală cu presiune pozitivă permanentă în căile respiratorii (CPAP nazal).
4. Stabilizarea precoce pe fond de CPAP nazal și introducerea profilactică a surfactantului fără intubare.

Pentru a răspunde la întrebarea care din metode este optimă, au fost desfășurate câteva cercetări care susțin folosirea CPAP, înlocuind astfel intubația și administrarea surfactantului la nou-născuții prematuri [38, 153, 178].

Trebuie de ținut cont de recomandările oficiale [38, 206, 236]. Profilaxia SDRDS și complicațiile posibile se referă nu doar la profilaxia antenatală cu ajutorul glucocorticosteroizilor și administrarea precoce a surfactantului, dar și la un complex de manevre perinatale.

Indicații pentru utilizarea surfactantului: rațională este administrarea de surfactant la nou-născuții prematuri până la 27 de săptămâni de gestație și nou-născuții prematuri la care nu s-a efectuat cura cu glucocorticosteroizi. Tratamentul nou-născuților între 27 și 32 de săptămâni care au primit cura cu glucocorticosteroizi antenatali are un rezultat asemănător cu al celor care au primit surfactant precoce și permit ca la această grupă să se evite surplusul de tratament neonatal [119].

Metode de întrebuințare: lipsesc dovezile de certitudine care demonstrează avantajele sau dezavantajele diferitor metode de administrare a surfactantului. Fără a ține cont de posibilitatea obstrucțiilor tranzitorii determinate de episoadele de obstrucție clinică a căilor respiratorii, administrarea în bolus a surfactantului rămâne a fi metoda de elecție. Avantajele administrării fracționate a surfactantului nu au fost demonstrate [119].

Utilizarea surfactantului are ca rezultate în 80% din cazuri îmbunătățirea oxigenării, creșterea volumului de aer din plămâni și răspândirea lui uniformă [38], precum și optimizarea mecanicii respiratorii care pe diagrama „presiune-volum” se manifestă ca o scădere a presiunii alveolare de deschidere, o mărire a volumului pulmonar pentru o anumită presiune inspiratorie și mărirea VPFR. În privința prognosticului precoce, tratamentul SDRDS cu surfactant natural scade frecvența dezvoltării sindromului de pierdere de aer (emfizem pulmonar interstițial, pneumotorax, pneumomediastin) și durata ventilației mecanice [38, 190]. Cât privește prognosticul tardiv, terapia cu surfactant contribuie la creșterea supraviețuirii și scăderea frecvenței bolii pulmonare cronice. O dovadă importantă a eficacității surfactantului este îmbunătățirea oxigenării care poate fi stabilită clinic. Efectul clinic se manifestă, de regulă, în primele câteva minute după introducerea surfactantului ca o creștere a oxigenării, după care trebuie scăzută treptat concentrația de oxigen în aerul inspirat (FiO_2) [38].

1.11. Strategii noi de ventilație și management în SDRDS

Pentru scăderea leziunilor epiteliului căilor respiratorii și unităților care asigură schimbul de gaze în tratamentul SDRDS și pentru a preîntâmpina dezvoltarea bolii pulmonare cronice, au fost elaborate strategii de ventilație mecanică pe termen lung în secția de Terapie Intensivă Neonatală:

1. Dacă există posibilitatea, se evită intubația și se utilizează suport ventilator de tip CPAP nazal și ventilația nazală cu presiune pozitivă modificabilă în inspir și expir.
2. Folosirea ventilației trigger pentru sincronizarea respirației spontane la nou-născuții ventilați mecanic.

3. Minimalizarea/optimizarea volumului respirator cu ajutorul ventilației cu volum țintit (*volume targeted ventilation*) sau ventilație cu frecvență înaltă (HFOV).

4. Metoda anterioară cu ventilație lichidiană perflorcarbon nu este indicată în prezent [38, 97].

Metaanaliza bazată pe analiza a 11 cercetări randomizate controlate, care compară VAP sincronizată cu ventilație tradițională, a demonstrat scăderea riscului de pneumotorax (risc relativ 0.69, 95% CI 0.51-0.93).

Ventilația triggerată de pacient și ventilația dirijată sincronizată intermitentă (SIMV, *synchronized intermittent mandatory ventilation*) au prioritate față de ventilația uzuală în cazul VAP de scurtă durată. Însă nici ventilația sincronizată, nici cea triggerată nu duc la scăderea frecvenței bolii pulmonare cronice [38, 95].

Metaanaliza a 4 cercetări randomizate controlate (178 de pacienți), care a comparat ventilația cu volum orientativ și ventilația cu control al presiunii, nu a demonstrat scăderea considerabilă a letalității sau frecvenței situației „deces sau DBP”, dar durata VAP este mai mică, iar riscul de dezvoltare a pneumotoraxului și hemoragiei intraventriculare gradul III-IV este mai scăzut. Metaanaliza care compară ventilația convențională cu ventilația de tip HFOV (17 studii pe 3652 de pacienți) a demonstrat că aceste metode de ventilare au o eficacitate similară, iar HFOV nu are avantaje sau dezavantaje în comparație cu ventilația convențională, inclusiv în privința vârstei de gestație, expresivitatea SDRDS la debut și efectuarea profilaxiei antenatale cu glucocorticosteroizi [38, 64].

Surfactantul la nou-născuții moderat prematuri: abordare curativă tardivă sau profilaxie precoce? Surfactantul este o terapie sigură și eficientă în tratamentul SDRDS. Accentul multor tentative terapeutice a fost pe nou-născuții cu VG <30 de săptămâni de gestație, dar prioritar, înainte de administrarea steroizilor antenatali, nou-născuții moderat prematuri și cei aproape de termen au primit surfactant în SDRDS sever, ceea ce a demonstrat reducerea mortalității și incidența bolii pulmonare cronice [84, 135].

Rolul surfactantului exogen în aceste condiții nu este sigur și administrarea lui nu e recomandată în mod uzual [84, 135]. Practic, în cazul nou-născuților extrem de prematuri este mai eficientă administrarea profilactică a surfactantului imediat după naștere, fiind mai dificil de a determina momentul în care este indicată administrarea terapeutică. 60% dintre acești nou-născuți se vor recupera fără ventilație invazivă [86, 135]. Terapia cu surfactant administrat profilactic la prematurii extremi se consideră a oferi cele mai bune șanse de supraviețuire [96]. Surfactantul este cel mai eficient în timp ce este administrat precoce și în timp ce necesarul de oxigen este mai mic (< 45%) [202].

Ghidurile sugerează o monitorizare continuă a gazelor sangvine la nou-născuții care necesită suport non-invaziv, cu administrare precoce de surfactant în cazul în care există semne de decompensare respiratorie [135, 196, 234].

O posibilă soluție între conflictul de administrare precoce a surfactantului și o dorință de ventilație non-invazivă este abordarea INSURE (intubație, surfactant, extubație). Nou-născuții cu SDRDS sunt electiv intubați, se administrează surfactantul, urmând extubarea rapidă și plasarea pe suport respirator non-invaziv.

Extubarea promptă poate fi facilitată prin evitarea premedicației, folosind medicamente sedative cu durată de acțiune scurtă sau anularea acțiunii opiacee a naloxonei. Sugarii care au folosit metoda INSURE au mai puțină nevoie de ventilare mecanică, au mai puține pneumotoraxuri, mai puține leziuni de boală pulmonară cronică, dar dovezile evoluției pe termen lung și beneficiile sunt limitate [135, 202]. Deoarece nou-născuții moderat prematuri sunt susceptibili de a avea o mecanică respiratorie mai eficientă decât sugarii extrem de prematuri, tehnica INSURE poate oferi în cazul acestora posibilitatea de administrare a surfactantului la primele semne de detresă respiratorie, nou-născuții fiind apoi extubați cu succes și plasați pe nCPAP.

Administrarea precoce a surfactantului în primele două ore de la naștere este benefică în terapia SDRDS [88, 202]. Au fost definite două strategii pentru terapia cu surfactant. Administrarea endotraheală de surfactant este metoda obișnuită, urmată de continuarea ventilației mecanice. În cele din urmă, această metodă duce la barotraumă, pneumotorax, prelungirea spitalizării și hipoxie în urma repetatelor aspirări traheale. Astfel, personalul instruit și echipamentele specializate sunt vitale. Pe de altă parte, metoda INSURE (intubare, administrare de surfactant, extubare rapidă cu plasare pe nCPAP) este o metodă inovatoare pentru tratamentul SDRDS [48, 88].

Utilizarea timpurie a ventilației mecanice este principalul factor de risc pentru cancerul pulmonar și apariția bolii cronice pulmonare la nou-născuții prematuri cu greutate mică la naștere. Pe de altă parte, administrarea repetată de surfactant și CPAP are efecte sinergice în tratamentul SDRDS și în reducerea incidenței bolii pulmonare cronice. Stevens și colab. au demonstrat că utilizarea CPAP, urmată de administrarea de surfactant, a redus nevoia de ventilație mecanică și, prin urmare, a redus incidența pneumotoraxului și bolii pulmonare cronice [88, 202]. Aceste efecte benefice pot fi explicate prin faptul că CPAP păstrează alveolele deschise și previne colabarea plămânilor și apneea la prematuri.

Unele studii au relevat o scădere a complicațiilor, în timp ce altele au raportat că nu există diferențe semnificative în incidențele pneumotoraxului și bolii pulmonare cronice

între prematurii tratați prin metoda INSURE și VAP de lungă durată [49, 88]. Se crede că administrarea de surfactant în SDRDS nu împiedică dezvoltarea bolii pulmonare cronice.

În ultimii ani, au fost confirmate o multitudine de date:

1. Intubarea și ventilarea pot fi proceduri periculoase și traumatice – stenoza subglotică și leziunea traheii [201].
2. Dezvoltarea bolii pulmonare cronice, asociată cu prematuritatea, este direct proporțională cu barotrauma și volutrauma cauzate de ventilarea mecanică.
3. Intubarea poate avea ca rezultat lezarea ocazională a corzilor vocale și subglotei cauzată de sonda endotraheală [124, 201].
4. Infecții pulmonare și sistemice.

Fiind mereu un obiect de interes pentru cercetare, metodele de administrare a surfactantului au cunoscut pe parcursul anilor o evoluție. În ultimele decenii, prematurii au fost tratați cu terapia de substituție a surfactantului în bolus în cazul SDRDS, care, de obicei, necesită intubație și ventilație mecanică, tratamentul cu surfactant la nou-născuți determinând o scădere relativă a incidenței bolii pulmonare cronice și a pneumotoraxului, precum și a mortalității [110, 123, 148]. Metoda INSURE a fost apoi pe larg folosită, deoarece studiile au demonstrat o reducere atât a necesității pentru ventilație mecanică, cât și a incidenței bolii pulmonare cronice. Cu toate acestea, metoda INSURE prevede intubarea traheii, ventilație cu presiune pozitivă și sedare, ceea ce se asociază cu multiple efecte adverse. În același timp, necesitatea sedării rămâne un subiect de dezbatere, ținând cont de raportul beneficii-daune [52]. În scopul evitării efectelor negative ale ventilației mecanice, a fost introdusă recent o tehnică nouă de administrare a surfactantului endotraheal la nou-născuții prematuri cu respirații spontane, prin plasarea unei sonde gastrice sau cateter arterial printre corzile vocale [110, 119, 89]. Pentru prima dată această tehnică de administrare a surfactantului a fost descrisă de către Verder în 1992 [146], acesta utilizând un cateter cu diametru mic pentru aplicarea surfactantului la nou-născuții prematuri cu SDRDS plasați pe CPAP. Cu toate beneficiile evidente ale metodei, studiul lui Verder nu a atras mare atenție până când Kribbs [133, 146] și colegii lui au folosit o metodă similară denumită LISA și au publicat rezultatele studiului în revista medicală *Pediatr Anesthes*, în anul 2007. Această metodă s-a dovedit a fi practică în experiența clinică cu rata de succes în jur de 80%, fiind pe larg utilizată în Germania. În mai multe studii randomizate s-a demonstrat că utilizarea acestei metode a dus la scăderea nevoii de ventilație mecanică și la reducerea ratei bolii pulmonare cronice. Un studiu de cohortă efectuat pe 75 de nou-născuți prematuri a scos în evidență că metoda non-invazivă de administrare a surfactantului este la fel de eficientă ca și INSURE în evitarea nevoii de ventilație mecanică, însă are mai puține efecte adverse. Un alt

studiu randomizat a raportat că nou-născuții care primesc surfactant non-invaziv au avut o scădere semnificativă a nevoii de ventilație mecanică la 72 ore de viață față de cei care au primit surfactant prin metoda INSURE (30% vs 45%) [146]. În 36% din cazuri s-a repetat administrarea non-invazivă, deoarece prima doză de surfactant administrat neinvaziv a fost de 100 mg/kg, comparativ cu metoda INSURE, când s-au administrat 200 mg/kg la prima doză. Studiile clinice și farmacocinetice au sugerat că doza de 200 mg/kg are o durată de înjumătățire mai mare și un răspuns acut mai bun [61, 194]. Deoarece metoda non-invazivă de administrare a surfactantului este recent introdusă, este necesară pregătirea personalului medical în aplicarea acestei metode, însă ea are o mai ușoară aplicabilitate practică, ceea ce o face net superioară față de alte metode [110, 123, 194].

Din experiența țărilor care au implementat această metodă (LISA) s-au stabilit pașii de efectuare [110, 146, 201]:

1. Stabilizarea nou-născutului și plasarea pe CPAP nazal cu ajustarea parametrilor de concentrație a oxigenului.
2. Administrarea de cafeină 20%, 20 mg/kg.
3. Nou-născutul se plasează în decubit lateral, continuă terapia cu oxigen.
4. La 30 de minute după naștere se introduce o sondă de alimentare (Ch04) în trahee, folosind un forceps Magill sub ghidarea laringoscopiei directe.
5. Surfactantul se introduce timp de 2-5 minute, cu respirațiile spontane ale copilului.

Nu există studii bine documentate care să demonstreze doza optimă (100 sau 200 mg/kg) sigură și cu efect maxim. Într-un studiu s-a efectuat administrarea surfactantului prin metoda INSURE la nou-născuții care se aflau pe CPAP nazal cu $FiO_2 > 40\%$ și prin metoda non-invazivă la nou-născuții pe CPAP nazal cu $FiO_2 < 40\%$, la care s-a administrat surfactantul rapid, timp de 30-60 secunde, utilizând o sondă de 5 Fr. Ca rezultat, rata necesității de intubare în primele 72 de ore a scăzut comparativ cu INSURE (30% vs 45%). De asemenea, s-a micșorat semnificativ durata de suport respirator (CPAP, ventilație mecanică) și s-a diminuat rata bolii pulmonare cronice (10% vs 20%) [40, 110, 127, 133].

Se menționează în datele din literatură o metodă non-invazivă de introducere a surfactantului folosind nebulizatorul ca alternativă a cateterizării traheale [110]. S-au efectuat studii care demonstrează eficacitatea metodei, dar necesită echipament corespunzător. Există două metode de introducere a surfactantului aerolizat: prin nebulizator cu ultrasunete și nebulizator cu jet [110, 147, 164]. Studiile demonstrează efecte pozitive în îmbunătățirea oxigenării în câteva minute și menținerea tensiunii arteriale medii [110, 164]. Metoda este ușor adaptată și pentru copii extrem de prematuri ce se află pe suport respirator de tip CPAP nazal, este bine tolerată și sigură, având efecte clinice pozitive. La fel, în

primele 72 de ore scade riscul de intubare la prematurii cu SDRDS. Prin această metodă, surfactantul este introdus timp de 20 de minute, fără a se descrie efecte adverse, ceea ce a creat un interes major pentru evaluări ulterioare.

Un studiu mic a raportat administrarea surfactantului prin mască laringiană, comparativ cu un lot de nou-născuți prematuri care nu au primit surfactant. Studiul a fost efectuat pe un lot de nou-născuți cu greutatea mai mare de 1200 g și cu vârsta de până la 72 ore de viață care aveau SDRDS și au fost tratați cu CPAP nazal cu FiO₂ 30-60%. După intervenție, SaO₂ s-a menținut în ambele grupuri între 88 și 95%, dar s-a observat îmbunătățirea considerabilă a oxigenării la grupul de studiu în primele 12 ore, alte efecte nefiind raportate. Atât acest studiu, cât și altele au sugerat că administrarea de surfactant prin masca laringiană este sigură și poate fi o metodă alternativă de aplicare a surfactantului la un centru perinatal de nivel primar și secundar, unde nu există alte posibilități. Totuși, această metodă este mai aplicabilă la nou-născuții cu greutatea la naștere cuprinsă între 1500 și 5000 g, care adesea suferă de deficit de surfactant de cauză secundară, de exemplu, în urma aspirației de meconiu sau hipoxiei severe.

Metoda de introducere non-invazivă a surfactantului încă este în discuție, din cauza eterogenității grupurilor de nou-născuți studiați. Au fost diferite vârsta de gestație a nou-născuților, vârsta postnatală și starea generală a copiilor aflați pe suport respirator, tipul de suport respirator și de SDRDS. Ca această metodă să fie bine stabilită, sunt necesare studii suplimentare, în principal pentru a stabili criteriile de selecție a nou-născuților la care se poate utiliza. Totuși, studiile demonstrează că metoda aplicată la nou-născuții cu vârste de gestație cuprinse în intervalul 28-32 de săptămâni are o rată înaltă de succes, cu complicații ne semnificative determinate de procedura propriu-zisă [201].

Ca metodă adjuvantă în managementul nou-născuților prematuri cu SDRDS, au fost folosite metilxantinele o perioadă îndelungată de timp pentru tratamentul apneei prematurului și pentru a facilita extubarea cu succes a nou-născutului. A fost efectuat un studiu randomizat pe termen lung, pe 2006 nou-născuți cu greutatea mai mică de 1250 de grame la naștere, pentru a determina efectele terapiei cu cafeină la prematuri. În primele 10 zile, s-a administrat fie terapie cu cafeină, fie placebo. S-a observat că nou-născuții tratați cu cafeină au avut o reducere semnificativă a bolii pulmonare cronice, rezultatele la 18 luni au arătat o îmbunătățire la copii la care s-a administrat cafeină față de grupul placebo, cu reducerea ratei deceselor sau dizabilităților neurologice și scăderea ratelor de paralizie cerebrală, precum și a incidenței întârzierilor în dezvoltarea cognitivă [187]. La 5 ani, rezultatele și efectele adverse nu sunt atât de semnificative [186]. Copiii care au fost ventilați mecanic și au primit precoce terapia cu cafeină au demonstrat rezultate mai bune

[69]. Deci, cafeina trebuie să facă parte din arsenalul terapeutic de rutină al nou-născuților prematuri cu SDRDS, pentru a facilita extubarea și pentru a reduce incidența și severitatea bolii pulmonare cronice [111].

Unii nou-născuți cu SDRDS care necesită intubare pot dezvolta leziuni pulmonare și inflamații, devenind dependenți de ventilația mecanică. Dexametazonul este eficient în facilitarea extubației și reducerea bolii pulmonare cronice, dar este asociat cu efecte adverse semnificative pe termen lung, inclusiv creșterea riscului de paralizie cerebrală, dacă este folosit în primele 2 săptămâni de viață [102]. Riscul dezvoltării bolii pulmonare cronice este mai mare decât beneficiile administrării steroizilor. Administrarea foarte precoce și tratamentul cu doze mari de steroizi nu sunt recomandate. Academia Americană de Pediatrie recomandă doze mici de dexametazon ($< 0,2 \text{ mg/kg/zi}$) la nou-născuții care rămân dependenți de ventilație mai mult de 1-2 săptămâni de viață [220]. De asemenea, există unele dovezi că o doză mult mai mică de dexametazon ($0,05 \text{ mg/kg/zi}$) poate fi eficientă pentru facilitarea extubației [220, 229]. Hidrocortizonul, de asemenea, se utilizează în unele centre pentru facilitarea extubației, deoarece se presupune că are mai puține efecte adverse potențiale [112].

Tot mai mulți nou-născuți prematuri supraviețuiesc datorită metodelor îmbunătățite de îngrijire a lor, cum ar fi tehnicile ventilatorii noi și utilizarea de surfactant pulmonar. Cu toate acestea, nou-născuții extrem de prematuri au un risc ridicat de mortalitate și în special de morbiditate, care ar putea avea un impact major asupra calității vieții lor. Cea mai frecventă boală respiratorie acută în timpul vieții pentru nou-născuții foarte prematuri este SDRDS. Tratamentul include suportul respirator și terapia de substituție cu surfactant pulmonar. Una dintre cele mai comune afecțiuni cronice este boala pulmonară cronică, adesea asociată cu spitalizări repetate din cauza afecțiunilor respiratorii recurente [108].

Spre deosebire de nou-născuții la termen, în cazul prematurilor nu este destul de clară și aprobată prin consens conduita privind resuscitarea în sala de naștere și managementul respirator în sala de naștere. Paradigma resuscitării în sala de naștere a nou-născuților prematuri a fost schimbată pe parcursul ultimului deceniu de la una intervențională și invazivă la alta blândă și observațională. Aceste schimbări sunt atribuite unor dovezi conform cărora ventilația cu presiune pozitivă precoce, un volum Tidal mărit sau terapia cu oxigen, chiar utilizate pe termen scurt, inițiază procesul de inflamație, lezare și remodelare pulmonară în cazul prematurului. Îmbunătățirea recentă a managementului respirator al prematurilor în sala de naștere include limitarea folosirii excesului de oxigen în resuscitare, limitarea presiunii în inspir folosind un resuscitator cu piesă în T, recunoscut ca fiind un dispozitiv ce contribuie la menținerea inspirului prelungit și care poate fi folosit precoce

pentru ventilația non-invazivă și pentru metoda INSURE de administrare a surfactantului [105].

Din anii '90, tratamentul respirator de bază în cazul nou-născuților prematuri se efectuează cu ajutorul ventilației mecanice. Însă scăderea severității sindromului de suferință respiratorie prin administrarea antenatală a corticosteroizilor și acordarea atenției majore în ceea ce privește riscul de lezare pulmonară a contribuit la căutarea unui suport respirator mai puțin invaziv. Astfel, a fost propusă metoda CPAP cu folosirea canulelor nazale pentru a transmite sub presiune gaz încălzit și umidificat (amestecuri titrate de aer și oxigen) pentru micșorarea colapsului pulmonar sau alveolar. Această metodă de susținere pulmonară poate fi folosită în țările cu venituri moderate și în unele țări cu nivel socioeconomic inferior, unde există condițiile necesare – instituție sanitară de nivelul II cu personal calificat și laborator de analize cu funcționare continuă. Cercetările recente au demonstrat ca CPAP scade durata ventilației pulmonare cu presiune pozitivă la nou-născuții cu vârsta de gestație mai mică de 28 săptămâni și necesitatea transferului nou-născuților cu vârsta de gestație de 32 săptămâni în secția de Terapie Intensivă Neonatală. În Malavi, Iran se desfășoară cercetări clinice în privința efectuării CPAP la nou-născuții cu sindrom de detresă respiratorie și greutatea de aproximativ 1000 g în condiții limitate. Rezultatele timpurii sunt încurajatoare, iar rezultatul așteptat este de a stabili durata necesară pentru îngrijire și volumul de cheltuieli implicate.

În plămânii prematurilor se introduce surfactant pentru înlocuirea surfactantului natural, insuficiența acestuia fiind una din cauzele sindromului de suferință respiratorie. Încă de la primele cercetări din anul 1980 se înregistrează scăderea mortalității la prematurii cărora li s-a administrat surfactant, comparativ cu cei ventilați mecanic fără tratament etiologic. Abia în anul 2008 această substanță a fost introdusă în lista medicamentelor de bază a OMS. Administrarea surfactantului în țările cu venit mediu și scăzut este limitată, astfel de preparate folosindu-se numai în clinici bine dotate și cu personal medical specializat, unde este posibilă intubarea copilului. Un obstacol serios în calea utilizării este costul preparatului. Rezultatele cercetărilor efectuate în India și Africa de Sud ne permit să concluzionăm că, din cauza costului ridicat, administrarea surfactantului este limitată la nou-născuții cu potențial mare de supraviețuire, de obicei prematuri cu vârsta de gestație mai mare de 28 de săptămâni. Prețul poate fi scăzut în condițiile modificării metodei de administrare a preparatului, de exemplu, sub formă de aerosoli. Însă înainte de a introduce surfactantul în practică, este necesară evaluarea supraviețuirii în condițiile administrării corticoterapiei antenatale și folosirii CPAP.

Există tot mai multe dovezi că numeroase intervenții efectuate pentru supraviețuirea nou-născuților cu vârsta de gestație extrem de scăzută au un risc de inducere a consecințelor

adverse pe termen lung [145, 155]. Așa cum arată un studiu recent, resuscitarea cardiopulmonară în sala de naștere a nou-născuților cu vârsta de gestație extrem de scăzută este un marker de prognostic pentru o mortalitate mai mare și o depreciere a dezvoltării neurologice [128, 228].

Unii autori au subliniat nevoia de a îmbunătăți strategiile terapeutice din sala de naștere pentru acești nou-născuți fragili. Referindu-se la acestea, [155, 159] s-a menționat faptul că doar unii nou-născuți cu greutate foarte mică la naștere au nevoie de resuscitare, în timp ce majoritatea necesită doar asistență tranzitorie pentru adaptarea la viața extrauterină. În acest context, s-a făcut recent o referire la „primele minute de aur ale nou-născuților cu vârsta gestațională extrem de mică” și a pus accentul pe importanța unei abordări de nașteri blânde în sala de naștere [128, 216].

Protocolul de resuscitare în sala de naștere a fost revizuit și se concentrează pe evitarea ventilației mecanice în primele ore de viață și pe susținerea vitală a nou-născuților prematuri. Această abordare a fost introdusă și în ghidurile europene existente [128, 92, 206]. Rezultatele studiilor au confirmat că mortalitatea nou-născuților <1000 g care au primit ventilație mecanică în prima zi de viață a fost de aproape două ori mai mare (20%) în comparație cu sugarii care au fost susținuți doar cu CPAP [128, 211]. În timp ce siguranța și eficiența precoce a CPAP au fost stabilite recent în mai multe studii bine realizate [128, 153, 156], cea mai eficientă abordare a prematurului cu suferință respiratorie este o combinație de surfactant administrat precoce în timpul respirației spontane cu suport de tip CPAP și fără ventilație cu presiune pozitivă.

Plămânii prematurilor sunt foarte vulnerabili la prejudiciul produs de invazivitatea ventilației mecanice și suportul respirator inadecvat imediat după naștere poate afecta morbiditatea și supraviețuirea pe termen lung [104, 208]. Personalul medical este ghidat pas cu pas prin ghiduri și algoritmi la nivel național și internațional în privința modului de efectuare a unei resuscitări optime [104, 237]. Strategiile și abordările de ventilație imediată a unui prematur au fost supuse studiilor clinice randomizate mari și au fost recent modificate, fiind orientate spre o abordare mai blândă de sprijin [89, 104, 153, 210].

CPAP este o tehnică de suport respirator care generează presiune continuă de destindere a plămânilor și este utilizat la nou-născuții care respiră spontan. De obicei, presiunea de 4-8 cm H₂O este folosită pentru destinderea căilor respiratorii și alveolelor. CPAP îmbunătățește oxigenarea fără creșterea presiunii bioxidului de carbon arterial periferic prin stabilizare și recrutare alveolară. Capacitatea reziduală funcțională este în creștere, de unde rezultă extinderea suprafeței alveolare pentru schimbul de gaze și descreșterea șuntării intrapulmonare. CPAP sporește eliberarea surfactantului și ajută la

menținerea lui pe suprafața alveolară. În plus, stabilizează pereții cutiei toracice și dilată căile respiratorii, reduce rezistența inspiratorie, contracarează mișcările paradoxale și reduce asincronismul toraco-abdominal al cutiei toracice, diminuând efortul respirator [105].

Acțiunea nCPAP are loc prin unul sau mai multe dintre următoarele mecanisme: (1) reducerea episoadelor de apnee la nou-născuți (în special episoadele obstructive) prin asigurarea permeabilității căilor aeriene superioare sau stimularea pătrunderii maxime a fluxului de aer în nas sau căile respiratorii superioare; (2) creșterea capacității reziduale funcționale (VPRF) prin recrutarea de alveole în urma distensiei continue cu presiune pozitivă a căilor respiratorii și scăderea rezistenței pulmonare vasculare, ceea ce determină îmbunătățirea oxigenării; (3) îmbunătățirea mișcărilor abdominale și toracice la nou-născuți [108].

CPAP a fost folosit pentru prima oară în 1971 ca metodă de suport respirator la nou-născuții prematuri. Chiar și după introducerea terapiei de administrare de surfactant și a strategiilor noi de ventilație mecanică în managementul SDRDS, boala pulmonară cronică rămâne consecința cea mai frecventă a prematurității, iar ventilația mecanică este descrisă ca un important factor predispozant pentru aceasta. Astăzi există un interes crescut pentru folosirea CPAP nazal la nou-născuții extrem de prematuri în detrimentul intubării, fiind identificat ca o practică potențialmente bună, în conformitate cu criteriile de calitate de bază [108].

Recomandări de folosire a CPAP:

- CPAP trebuie să fie efectuat la toți nou-născuții cu risc de SDRDS, cu vârsta de gestație < 30 săptămâni care nu necesită ventilație mecanică, până la evaluarea statusului clinic;
- Sistemul CPAP are puțină importanță, interfața trebuie să fie de tip furculiță (canulă) intranasală sau mască nazală și să se utilizeze o presiune de start de 6 cm H₂O. Nivelul CPAP va fi individualizat în funcție de condițiile clinice, de oxigenare și perfuzie;
- CPAP cu administrare precoce de surfactant este considerat cel mai eficient management al nou-născuților cu SDRDS prin deficit de surfactant;
- Se consideră că ventilația cu presiune pozitivă nazală intermitentă reduce insuccesul extubării la copii cu eșec pe CPAP, dar aceasta nu a oferit avantaje semnificative de lungă durată.

CPAP este util pentru tratamentul SDRDS la primele semne de detresă respiratorie, ca suport respirator postextubare și pentru stabilizarea nou-născuților cu respirație superficială sau cianoză în sala de naștere [68, 75, 230]. În plus, CPAP reprezintă veriga superioară a

căilor respiratorii în timpul respirației și previne colapsul faringelui în timpul expirului, fiind eficient pentru gestionarea apneei recurente la nou-născuți [165, 230].

NCPAP asigură o presiune expiratorie care reduce atelectazia, menține o capacitate funcțională reziduală mai mare, îmbunătățește funcția pulmonară prin reducerea volumului pulmonar respirator și reduce la minimum asimetria raportului ventilație/perfuzie (V/Q). CPAP reduce incidența apneei obstructive și centrale și îmbunătățește sincronizarea mișcărilor respiratorii [73, 74, 135].

Dacă există semne de detresă respiratorie în curs de dezvoltare, este cel mai bine ca CPAP să fie utilizat precoce, asociindu-se în acest caz cu reducerea semnificativă a nevoii de intubație [117, 135]. În studiile în care a existat o incidență crescută a sindroamelor de pierdere de aer, acestea au fost precedate de administrarea de steroizi antenatali, surfactant și circuite sofisticate de CPAP [118, 135]. Există mai multe moduri de a administra CPAP, fără dovezi clare cu privire la modul optim. Canulele nazale scurte sunt mai eficiente la livrarea presiunii față de tubul nazofaringian, dar pot provoca traume nazale [135, 226]. Măștile nazale pot fi utilizate pentru a limita traumele nazale existente, dar nu au fost supuse unei comparații riguroase. Este recomandată utilizarea CPAP care folosește presiune pozitivă la sfârșitul expirului de 5-7 cm H₂O [70, 74, 237].

Lipsa complianței pulmonare care apare în SDRDS prin deficit de surfactant necesită un PEEP considerabil mai mare față de tahipneea tranzitorie neonatală sau sepsisul neonatal.

PEEP excesiv crește riscul de pneumotorax și poate compromite debitul cardiac. Creșterea PEEP sau necesarul de O₂ > 40% sugerează eșecul nCPAP și nevoia de extindere a suportului ventilator [118, 135].

Utilizarea nCPAP ar putea compromite funcția cardiacă, în special prin micșorarea debitului cardiac, din cauza presiunii intratoracice din ce în ce mai crescute, provocate de supradistensia plămânilor. În plus, mai multe studii au demonstrat că dispozitivele nCPAP ar putea duce la escoriații ale tegumentelor nazale și traume sau infecții la nivelul piramidei nazale. Pentru a evita efectele adverse ale nCPAP, evaluarea atentă a nou-născutului prematur în timpul utilizării nCPAP este extrem de importantă. Localizarea canulelor trebuie să fie verificată de mai multe ori și integritatea cutanată trebuie să fie menținută. Dacă este nevoie, o opțiune ar fi aceea de a alterna canulele și măștile la anumite intervale de timp [108].

Presiunea pozitivă la sfârșitul expirului (PEEP) este utilizată în ventilația invazivă și non-invazivă la nou-născuți, sugari și copii. PEEP îmbunătățește schimbul de gaze prin creșterea capacității funcționale reziduale, prin reducerea efortului respirator, micșorarea nevoii de oxigen și permite scăderea presiunii inspiratorii maxime (PIP), fără scăderea

presiunii medii în căile respiratorii. Efectele sunt ne semnificative asupra sistemului cardiovascular, mai ales la pacienții cu insuficiență respiratorie severă, care nu este asociată cu insuficiență circulatorie. CPAP nazal cu diferite valori ale PEEP este recunoscut ca o metodă eficientă de tratament al insuficienței respiratorii la nou-născuți, în special la prematuri. Metoda CPAP este folosită pentru a preveni și trata atelectazia și apneile obstructive. Metoda a fost introdusă de G. Gregory ca o formă de combatere a geamăturii expirator la nou-născuți. Metoda este pe larg folosită în cazurile de SDRDS, valorile CPAP sunt practic comparabile cu PEEP și presiune medie în căile aeriene (MAP) în timpul respirației spontane susținute cu această tehnică. Valorile presetate ale PEEP utilizate în presiune pozitivă continuă în căile respiratorii (nCPAP) și ventilația non-invazivă și pot fi substanțial diferite de valorile reale ale sistemului respirator. Se pune întrebarea dacă o creștere treptată a PEEP pentru a îmbunătăți oxigenarea sângelui arterial este o soluție mult mai benefică decât creșterea PIP sau a volumului tidal și dacă acest management este sigur, oferind o protecție împotriva leziunilor pulmonare induse de suportul ventilator. Presiunea pozitivă la sfârșitul expirului afectează nu numai schimbul de gaze, dar și sistemul cardiovascular. S-a demonstrat că PEEP crescut $> 10 \text{ cm H}_2\text{O}$ (0.98 kPa) pe o perioadă scurtă de timp (30 minute) a condus la reducerea valorilor indicelui cardiac (IC), deși insuficiența circulatorie nu a fost observată anterior. Cu cât valorile MAP sunt mai mari, cu atât mai importantă este micșorarea IC. În cazul nou-născuților cu insuficiență respiratorie severă, fără insuficiență circulatorie, nu există corelații între PEEP în intervalul de $0\text{-}15 \text{ cm H}_2\text{O}$ ($0\text{-}1.47 \text{ kPa}$) și indicele cardiac mediu, puls, tensiune arterială, rezistența vasculară periferică sau postsarcina VD. Utilizarea de valori ridicate ale PEEP și modificările indicelui cardiac depind și de volumul de sânge circulant și volumul patului vascular. La pacienții cu hipokaliemie și rezistență vasculară scăzută, de exemplu, în șoc septic, sunt previzibile scăderi rapide ale IC la valori ridicate ale PEEP, în special în timp ce valorile PIP sunt, de asemenea, mari. La pacienții al căror pat vascular a fost umplut cu infuzii masive de lichide, parametrii de ventilație sunt adesea crescuți din cauza riscului dezvoltării pneumotoraxului. În caz contrar, la prematurii cu circulație instabilă, valorile ridicate ale PEEP trebuie utilizate cu precauție, pentru a evita agravarea insuficienței circulatorii. PEEP la valori de $15 \text{ cm H}_2\text{O}$ (1.47 kPa) și mai mari poate provoca distensie pulmonară excesivă și are efect negativ în ceea ce privește eliminarea dioxidului de carbon sau chiar oxigenarea sângelui. Există doar câteva lucrări care analizează efectele PEEP în privința modificărilor hemodinamice la nou-născuți. Potrivit constatărilor disponibile, din cauza modificărilor debitului cardiac la nou-născuții prematuri cu o greutate la naștere $<1500 \text{ g}$, aceștia trebuie plasați la CPAP nazal de $4,4 \pm 0,9 \text{ cm H}_2\text{O}$ ($0.43 \pm 0.09 \text{ kPa}$). Unele studii sugerează că o

metodă deosebit de eficace la copii prematuri ar fi CPAP cu PEEP = 5 cm H₂O (0.49 kPa) imediat după extubație, care la această categorie reduce frecvența unei posibile insuficiențe respiratorii, a reintubării și a bolii pulmonare cronice. Există studii care sugerează că valoarea optimă a PEEP nu trebuie să depășească 7 cm H₂O (0.07 kPa), dar, în același timp, unele studii din Marea Britanie recomandă aplicarea unui PEEP imediat postnatal la prematurii cu insuficiență respiratorie de 4-9 cm H₂O (0.39-0.88 kPa), chiar dacă acest lucru se realizează prin ventilație nazală. Însă, indiferent de valorile utilizate, pentru a reduce posibilele complicații, acestea trebuie monitorizate continuu.

Cinci studii au evaluat rezultatele dezvoltării neurologice la copiii cu greutate <1500 g cărora li s-a administrat CPAP precoce. Urmărirea dezvoltării neurologice până la vârsta de 5 ani în cohorta copiilor ELBW tratați în principal cu CPAP nazal în perioada neonatală în Danemarca (studiul ETFOL) a demonstrat proporții similare ale efectelor adverse la nivel cerebral comparativ cu prematurii tratați cu ventilație mecanică. Massaro et al. au demonstrat că nou-născuții cu GEMN tratați cu CPAP nazal precoce au o morbiditate a dezvoltării neurologice la 3-6 luni vârstă corectată comparativă cu cea a cohortei Institutului Național de Sănătate a Copilului al SUA și Rețelei de Cercetare a Dezvoltării Umane și Neonatale. Dahl și Kamper au demonstrat că copiii cu greutate foarte mică la naștere tratați cu CPAP nazal precoce setat minimal au o incidență relativă scăzută a handicapului și prejudiciului neurologic, aproape 90% frecventând o școală obișnuită și având o performanță aproape de medie la matematică și citire/ortografie, neexistând nicio diferență semnificativă față de frații lor cu greutate normală la naștere. Wintermark et al. au demonstrat că aplicarea precoce a CPAP nazal și evitarea ventilării mecanice a copiilor VLBW nu au arătat efecte adverse ale creșterii și dezvoltării neurologice și a fost găsit un coeficient de dezvoltare semnificativ de mare la grupul cu CPAP nazal la vârsta corectată de 18 luni. Thomas et al. au demonstrat că nou-născuții cu greutate extrem de mică la naștere care au primit CPAP nazal au un scor Bayley al dezvoltării copilului versiunea II destul de bun la vârsta corectată de 18-22 luni, o rată scăzută a bolii pulmonare cronice și a decesului în comparație cu cei ce au primit ventilație mecanică la 24 h de viață. După ajustarea diferențelor acuității, se poate spune că strategia ventilatorie la vârsta de 24 h de viață este un factor independent de predicție a rezultatelor dezvoltării neurologice pe termen lung [105].

Pentru a aproviziona un flux continuu de oxigen la care pacienții pot respira spontan și pentru aplicarea PEEP poate fi utilizat CPAP nazal prin intermediul **T-piece**, care constituie baza suportului neonatal modern. Acesta, combinat cu terapia steroidiană antenatală și administrare de surfactant exogen, a produs îmbunătățiri în supraviețuirea copiilor prematuri

cu risc înalt de a dezvolta insuficiență respiratorie. Resuscitarea cu T-piece este o metodă care permite optimizarea ventilației, setând presiunea și evitând colapsul alveolar. Avantajele T-piece presupun: setarea presiunii respiratorii mai aproape de presiunea-țintă prestabilită cu mai puțină variație, capacitatea de a furniza un inspir mai prelungit și un volum Tidal mai consistent; dezavantajele includ o configurare tehnică mai dificilă, mai mult timp necesar pentru reglarea presiunii în timpul resuscitării, scurgeri mai mari de gaz prin mască și capacitate mai redusă de a detecta schimbări ale complianței. Începând cu anul 2010, în consens a fost prezentată această metoda nouă de resuscitare neonatală cu T-piece ca fiind una bună și accesibilă [89, 104].

În cele mai multe studii, un resuscitator T-piece s-a dovedit a furniza o presiune de aer stabilită de operator și deoarece presiunea căilor respiratorii nu a fost generată manual, volumul Tidal a fost mai consistent în comparație cu prematurii resuscitați cu balon și mască [104]. Experiența clinică a demonstrat că resuscitatorul T-piece poate fi ușor utilizat chiar și de către reanimatorii neexperimentați și a fost preferat de majoritatea cercetătorilor științifici care au comparat dispozitivele de ventilație manuală [104, 177].

Deși mulți nou-născuți prematuri pot fi tratați cu succes cu ventilație non-invazivă, nu trebuie desconsiderată intubarea ca fiind o variantă de suport respirator cu beneficii pe termen lung. Starea copiilor cu SDRDS sever se poate agrava în ciuda ventilării non-invazive și există un risc potențial de administrare a unui PEEP înalt cu niveluri de oxigen inspirat foarte mare.

Semnele de agravare a detresei la un nou-născut care necesită un PEEP > 7 cm H₂O și un necesar de oxigen > 40% sau un pH <7.25 sunt acceptate ca triggeri declanșatori ai amplificării suportului respirator. Unii cercetători confirmă că, utilizând aceste criterii, scade perioada de suport ventilator mecanic [135, 74, 205, 234].

Experimentele pe animale demonstrează că plămânii prematuri sunt labili postnatal la leziunile prin volum crescut de O₂ [38]. Presiunea pozitivă la sfârșitul expirului (PEEP) asigură protecția postnatală a plămânilor împotriva leziunilor și îmbunătățește atât schimbul gazos, cât și complianța plămânilor. În cercetările asupra animalelor s-a demonstrat că leziunea pulmonară poate fi legată și de distensia excesivă, și de colapsul alveolar repetat. La prematurii cu apnee, standardele contemporane recomandă folosirea unei presiuni inspiratorii de 20-25 cm H₂O pentru prevenirea barotraumei pe seama volumului respirator mare [38, 236]. Determinarea presiunii inspiratorii nu este o metodă optimă pentru determinarea volumui expirator. Ideală ar fi stabilirea directă a volumului respirator, care, după atingerea aerării pulmonare, trebuie limitat la 4-8 ml/kg, pentru a preveni expansiunea pulmonară excesivă [38, 142, 227, 228]. Mișcările suplimentare ale cutiei toracice în timpul

VAP la nou-născuți pot să confirme un volum respirator excesiv, care trebuie prevenit [38, 236]. De o presiune înaltă este nevoie în cazurile rare, când frecvența contracțiilor cardiace este scăzută și/sau mișcările cutiei toracice nu pot fi determinate. Prematurii trebuie să fie ventilați cu cea mai mică presiune expiratorie, care să asigure totuși excursii costale vizibile. În acest caz, este utilă folosirea echipamentelor de reanimare care au posibilitatea de a controla presiunea în cursul VAP [38]; stabilirea vizuală a presiunii de ventilare este subiectivă, nefiind recomandată. Preferabilă, în comparație cu monitorizarea izolată a presiunii în inspir (P_i), este monitorizarea volumelor respiratorii sub formă de curbe pentru prevenirea barotraumei și hiperventilației (cu dezvoltarea hipocapniei), precum și hipoventilării (pierderii de aer). Ca rezultat al unui clearance permanent al lichidului pulmonar treptat crește și complianța, aceasta fiind rezultatul produsului dintre P_i și VR. Dacă plămânii devin mai moi și plastici (mărirea complianței), P_i setat determină hiperventilarea, cu extensia marcată a plămânilor, deoarece volumul respirator devine foarte mare. Pe de altă parte, în ventilarea cu mască, chiar când este efectuată de un specialist cu experiență, pot fi înregistrate scurgeri, care se diagnostichează numai cu ajutorul monitorizării volumului. La nou-născuți, intubația trebuie să fie folosită numai în cazurile în care ventilarea cu mască nu duce la mărirea FCC sau stabilizarea suficientă a funcțiilor vitale, sau în care surfactantul trebuie introdus prin sondă endotraheală [38].

Complicațiile ventilației mecanice invazive. Pentru sugarii extrem de prematuri cu insuficiență respiratorie severă, ventilația mecanică pe sondă endotraheală, adică ventilarea mecanică invazivă este o terapie de salvare pentru a oferi oxigenare adecvată, pentru a reduce efortul respirator și pentru a ajuta la eliminarea dioxidului de carbon (CO_2) din organism. Plămânul prematurului este mult mai sensibil la leziunile pulmonare induse de ventilația mecanică. Complicațiile ventilației mecanice invazive includ atât un prejudiciu local, cât și efecte adverse sistemice. Creșterea rezistenței căilor respiratorii este cauzată de secrețiile acumulate în lumenul sondei endotraheale, ceea ce poate duce la insuficiență respiratorie cu hipoxie și hipercapnie. Intubarea endotraheală ar putea duce la traume tisulare locale laringiene, traheale, nazale, complicate cu edem laringian, disfuncții ale corzilor vocale și stenoza subglotică, care poate necesita traheostomie. În plus, laringoscopia și intubarea ar putea stimula receptorii iritanți, declanșând răspunsuri reflexe, cum ar fi desaturarea, bradicardia sau alte aritmii cardiace, hipotensiune și creșterea presiunii intracraniene cu creșterea riscului de hemoragie intracraniană și a prejudiciului neurologic al nou-născuților prematuri. Stimulii pentru leziunile pulmonare induși de ventilator includ factorii biofizici și biochimici. Factorii biofizici includ volutrauma, barotrauma și atelectazia. Volutrauma este definită ca un prejudiciu determinat de volumul Tidal mare, ceea ce poate crește

permeabilitatea alveolară sau capilară cu supradistensia pulmonară. S-a determinat că volutrauma, mai degrabă decât o presiune ventilatorie mare, este un factor major în cauzarea prejudiciului pulmonar. Barotrauma este o leziune a plămânului prematur cauzată de ventilație mecanică, care prin presiunea inspiratorie maximă crescută duce de multe ori la un volum Tidal mare [108].

Există mai multe tipuri de ventilație mecanică invazivă pentru a oferi suport respirator nou-născuților prematuri în stare critică, însă cu prețul complicațiilor datorate baro/volutraumei și asincroniei. Este bine cunoscut faptul că atât barotrauma, cât și volutrauma sunt asociate cu leziuni pulmonare la sugarii în stare critică. Asincronia și episoadele de hipoxemie ar putea să apară la un nou-născut prematur cu respirație spontană susținută de ventilația convențională intermitentă obligatorie (IMV). Asincronismul dintre pacient și ventilator este asociat cu multe rezultate negative, inclusiv o durată mai lungă de ventilație mecanică invazivă, disconfort, pneumotorax, fluctuații ale presiunii sangvine și ale fluxului sangvin cerebral, care pot crește riscul de hemoragii pulmonare la nou-născuții prematuri. În consecință, asincronia ar putea fi mai dăunătoare la prematurii ventilați comparativ cu baro/volutrauma [108].

Noi moduri de ventilație mecanică au fost introduse în secțiile de Terapie Intensivă Neonatală pentru a reduce complicațiile. Acestea reduc prejudiciul volutraumei, cum ar fi ventilarea cu volume-țintă și ventilarea cu frecvență înaltă oscilantă (HFOV). SIMV poate detecta efortul inspirator al nou-născutului și îi permite să primească respirații obligatorii „sincronizate”, declanșând rate setate [108]. Comparativ cu ventilația mecanică controlată, SIMV are următoarele avantaje fiziologice: poate împiedica atrofia musculară, pentru a îmbunătăți distribuția gazelor intrapulmonare și facilitează excluderea pacienților de la ventilația mecanică. S-a constatat că utilizarea SIMV într-o populație de copii cu greutate foarte mică la naștere dependenți de ventilator a dus la o oxigenare mai bună și a scăzut episoadele de hipoxemie în comparație cu IMV. Mai multe studii au demonstrat că nou-născuții pot fi sistați mai rapid de la ambele ventilatoare invazive sincronizate IMV (SIMV) și ventilația cu asistență de control, comparativ cu IMV non-sincronizate. În timpul ventilației mecanice sincronizate, presiunea pozitivă a căilor respiratorii oferită de ventilator poate coincide cu respirația inspiratorie spontană a nou-născuților. În această situație, schimbul de gaze suficient s-ar realiza la presiuni de vârf mai mici ale căilor respiratorii numai dacă ventilația sincronizată poate fi provocată, astfel există potențialul de reducere a barotraumei și, prin urmare, a pierderilor de aer și chiar a bolii pulmonare cronice [108]. Nou-născuții supuși ventilației mecanice au nevoie de terapie analgezică și/sau sedativă pentru a evita disconfortul și durerea. În ciuda rolului său esențial în reducerea ratei

mortalității, ventilația mecanică este asociată cu morbiditate mare, riscuri și complicații, inclusiv boala pulmonară cronică și hemoragia periventriculară [149, 150, 215]. În ciuda progreselor recente în domeniul îngrijirii perinatale și neonatale, există o tendință de creștere a incidenței bolii pulmonare cronice la prematuri [94]. Majoritatea celor care dezvoltă displazie bronhopulmonară se nasc prematuri și 75% dintre copiii afectați cântăresc < 1000 g la naștere [45, 94, 131].

Riscul de a dezvolta boală pulmonară cronică crește odată cu scăderea greutatei la naștere, având o incidență raportată de 85% de nou-născuți cu greutatea între 500 g și 699 g, dar numai 5% la nou-născuții cu greutate la naștere de peste 1500 g [45, 131].

La cei mai prematuri nou-născuți, chiar o expunere minimă la oxigen suplimentar și ventilația mecanică de scurtă durată ar putea fi suficiente pentru a determina boala pulmonară cronică [45, 94]. Plămânii prematurului sunt sensibili la complicațiile iatrogene, deoarece structural sunt imaturi, cu deficit de surfactant și nu sunt susținuți de un perete toracic rigid. Astfel, ei sunt ușor de deteriorat prin intermediul ventilației mecanice [94]. Timpul ideal pentru sistarea ventilației mecanice este frecvent stabilit de parametrii clinici și de laborator. Eșecul extubațional poate duce la hipoxie și hipercapnie. Procedura reintubării ulterioare poate exacerba modificările de gaze sangvine cu un impact nefavorabil asupra funcției cerebrale [150, 191]. În ceea ce privește deteriorările asociate cu durata ventilației mecanice necorespunzătoare la nou-născuți, din moment ce rata eșecului extubațional este cu atât mai mare cu cât este mai mică vârsta gestațională (30-40% din nou-născuții cu greutate extrem de mică la naștere), este nevoie de a stabili criterii obiective pentru extubare [76, 150]. Expunerea excesivă la oxigen este asociată cu retinopatia de prematuritate și, într-o anumită măsură, cu boala pulmonară cronică [57, 183]. Fluctuațiile în saturația oxigenului sunt asociate cu incidența crescută a retinopatiei de prematuritate.

În baza celor expuse, **scopul cercetării** a fost 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.

Pentru realizarea acestui deziderat ne-am propus un set de **obiective**:

1. 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.
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 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-născuții prematuri mai mici de 34 săptămâni de gestație.
8. 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.
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

1.11. Concluzii la capitolul 1

1. Anual crește frecvența nașterilor premature la nivel global. În fiecare an, din cauza complicațiilor legate de nașterea prematură, decedează peste 1 mln de copii. Mulți copii din cei care supraviețuiesc devin invalizi pe termen lung, cu probleme ce țin de auz, vedere și dezvoltarea pulmonară.

2. Ruperea prematură a pungii amniotice predispune infectarea lichidului amniotic, fiind o cauză a nașterii premature. Terapia antibacteriană în caz de rupere prematură a pungii amniotice duce la întârzierea nașterii până la 48 h și reduce riscul sepsisului neonatal.

3. S-a demonstrat că administrarea sulfatului de magneziu gravidelor din grupa de risc cu iminență de naștere prematură are efect neuroprotector pe termen lung, micșorează incidența paraliziilor cerebrale infantile.

4. Una din cele mai complicate și mai frecvente patologii la nou-născuții cu GFMN și GEMN este SDRDS de surfactant. Factorii care determină funcția surfactantului sunt activarea și inactivarea acestuia, influența corticosteroizilor administrați antenatal, termenul de gestație sau gradul de dezvoltare pulmonară.

5. Studiile relevă o rată mai mare a nou-născuților transportați *in utero* la centrele de nivel terțiar, în comparație cu cei transportați postpartum. Sistemul regionalizării și transportării a îmbunătățit indicatorii morbidității și mortalității la nou-născuții cu GFMN și GEMN.

6. Trecerea la ventilație pulmonară non-invazivă începând cu sala de naștere – T-piece, folosirea CPAP precoce și intubarea selectivă, folosirea metodei LISA pentru administrarea surfactantului reduc riscul complicațiilor legate de intubație și au rolul de a crea și a menține capacitatea reziduală funcțională a plămânilor și în acest fel de a preîntâmpina evoluția SDRDS.

7. Extinderea cunoștințelor existente în domeniul ventilației non-invazive va permite: cercetarea metodelor alternative de introducere a surfactantului fără intubația traheii, cercetarea metodelor de determinare a valorilor optime ale CPAP, demonstrarea eficacității CPAP precoce la nou-născuții cu diferit grad de prematuritate și superioritatea acestuia față de intubația precoce a traheii cu administrarea 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 mai mic de 34 săptămâni în clinica Neonatologie a Departamentului Pediatrie al USMF „Nicolae Testemițanu” și secția Reanimare și Terapie Intensivă nou-născuți a Instituției Medico-Sanitare Publice Institutul Mamei și Copilului.

Cercetarea s-a derulat la Departamentul Pediatrie al IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (Rector, academ., prof. univ. Ion Ababii), la baza IMSP Institutul Mamei și al Copilului (Director, dr. șt. med., conf. univ. Sergiu Gladun), secția Reanimare și Terapie Intensivă, în perioada 2004-martie 2016.

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

Etapa I a inclus studiul retrospectiv, prin evaluarea stării sănătății mamei, evoluția sarcinii, determinarea factorilor de risc posibili pentru nașterea prematură. De asemenea, s-au analizat metodele profilactice efectuate antenatal pentru SDRDS și termenele transferului gravidei cu amenințare de naștere prematură la Centrul Perinatal 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 prin evaluarea suportului respirator invaziv la nou-născuții prematuri și determinarea factorilor de risc în metodologia respiratorie invazivă.

Pentru asigurarea reprezentativității datelor, numărul necesar de subiecți a fost determinat prin aplicarea formulei de calcul a eșantionului pentru studiile transversale:

$$n = \frac{1}{(1-f)} \times \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \times P(1-P)}{(P_0 - P_1)^2} \quad (2.1)$$

unde:

P_0 = conform datelor bibliografice, în medie în 40.0% din cazuri starea nou-născutului prematur este influențată de sănătatea mamei, evoluția sarcinii și nașterii ($P_0=0.40$).

P_1 = proporția pentru lotul de cercetare se determină prin următoarea formulă:

$$P_1 = P_0 \times RP / (1 + P_0 (RP - 1)),$$

unde:

RP=2 (se stabilește de cercetător);

$P_1=0.57$;

$P = (P_0 + P_1)/2=0.485$;

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

Z_β – valoarea tabelară. Când „ β ” – puterea statistică a comparației este de 10.0%, atunci coeficientul $Z_\beta = 1.28$;

f = proporția subiecților care se așteaptă să abandoneze studiul din motive diferite de subiectul investigat $q = 1/(1-f)$, $f=10.0\%$ (0,1).

Introducând datele în formulă, am obținut:

$$n = \frac{1}{(1-0.1)} \times \frac{2(1.96+1.28)^2 \times 0.485 \times 0.515}{(0.40-0.57)^2} = 202 \quad (2.2)$$

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 cu patologia sarcinii, și lotul de control L_0 , care a inclus nu mai puțin de 202 nou-născuți fără patologia sarcinii.

Etapă III – studiu caz-control. La această etapă a fost proiectat studiul clinic controlat cu selectarea randomizată a subiecților.

Volumul eșantionului a fost determinat prin aplicarea formulei:

$$n = \frac{1}{(1-f)} \times \frac{2(Z_\alpha + Z_\beta)^2 \times P(1-P)}{(P_0 - P_1)^2} \quad (2.3)$$

unde:

P_0 = proporția cumulativă a complicațiilor la nou-născuți prematuri cu detresă respiratorie tratați prin metoda suportului ventilator invaziv constituie în medie 41.0% conform diferitor surse bibliografice ($P_0=0.41$);

P_1 = presupunem că rata complicațiilor la nou-născuți prematuri cu detresă respiratorie în urma tratamentului cu utilizarea metodei suportului ventilator non-invaziv va fi 20.0% ($P_1=0.20$);

$P = (P_0 + P_1)/2=0.305$;

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

Z_β – valoarea tabelară. Când „ β ” – puterea statistică a comparației bilaterale este de 10.0%, atunci coeficientul $Z_\beta = 1.28$;

f = proporția subiecților care se așteaptă să abandoneze studiul din motive diferite $q = 1/(1-f)$, $f=10.0\%$ (0,1).

Introducând datele în formulă, am obținut:

$$n = \frac{1}{(1-0.1)} \times \frac{2(1.96+1.28)^2 \times 0.305 \times 0.695}{(0.41-0.20)^2} = 122 \quad (2.4)$$

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 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.

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-născuții prematuri cu termenul de gestație ≤ 34 săptămâni.
2. Acordul părinților sau îngrijitorilor legitimi.

Criterii de excludere:

3. Nou-născuții cu malformații congenitale, fetopatii, hidrops fetal.
4. Nou-născuții cu RDIU cu termen de gestație mai mare de 34 săptămâni.
5. 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*. 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 NN, complicațiile precoc și tardive, incidența SDRDS, mortalitatea copiilor cu GFMN și GEMN în dependență 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, FiO₂, Amplituda, fluxul O₂), 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 III: caz-control, a inclus 34 de nou-născuți prematuri cu termenul de gestație ≤ 34 săptămâni cu SDRDS în funcție de metoda administrării surfactantului (invaziv vs non-invaziv prin metoda LISA).

2.2. Tehnicile de evaluare clinică și paraclinică utilizate

Pentru a asigura o abordare complexă a lotului de pacienți incluși în studiu am aplicat mai multe metode de evaluare. Metodele generale de cercetare au fost: clinică, paraclinică, statistică. Metodele de colectare a datelor primare au fost prin analiza rezultatelor obținute din: Centrul Național de Management în Sănătate, chestionarul elaborat special, datele din fișele de observație ale lăuzei și nou-născutului.

Examenul clinic a inclus colectarea datelor anamnestice de la părinți, studierea fișelor, documentelor din ambulator care au permis evidențierea posibililor factori cauzali de declanșare a nașterii premature. Astfel, chestionarul a identificat mai multe variabile: sociodemografice (starea de sănătate a părinților, vârsta, ocupația); durata nașterii, durata perioadei alichidiene, patologia somatică, patologia obstetricală până la sarcină și în sarcina curentă.

2.3. Caracteristica generală a loturilor de cercetare

Pentru realizarea obiectivelor propuse s-au conturat trei loturi:

Lotul I: 476 nou-născuți prematuri născuți în IMSP IMC (maternitate de nivel III);

Lotul II: 240 nou-născuți prematuri transferați din maternități de nivel I și II prin intermediul AVIASAN la nivelul III;

Lotul III: 34 nou-născuți prematuri născuți în IMSP IMC Chișinău cărora li s-a administrat surfactant prin metoda LISA (*Less Invasive Surfactant Administration*).

Analiza vârstei de gestație a nou-născuților incluși în studiu a determinat că vârsta de gestație a fost cuprinsă de la 23 s.g. până la 34 s.g. (media vârstei de gestație 30.2 ± 2.4 s.g.). De menționat că din numărul total de nou-născuți prematuri incluși în studiu, băieți au fost 391 (52.1%), fete au fost 359 (47.9%) [fără diferență statistică, $p=0.98$].

Examinarea nou-născuților în funcție de locul de naștere a determinat că 510 (68%) au fost născuți la IMSP IMȘIC și 240 de copii (32%) au fost transportați la nivelul terțiar prin intermediul serviciului AVIASAN de la nivel primar și secundar [Tabelul 2.1, Figura 2.1].

Tabelul 2.1. Ponderea prematurilor în loturile de studiu

Loturi de studiu Nivelul maternității		2013	2014	Total	%
Lotul 1	Nivel III	225	251	476	66.5%
Lot 2	Nivel I, II	121	119	240	33.5%
Din total nou-născuți	Total prematuri VG ≤ 34 s.g.	36.7%	32.6%	716/2076	34.5% din nou-născuți
	Nivel III	23.9%	22.1%		
	Nivel I, II	12.8%	10.5%		
Din total nou-născuți prematuri	Total prematuri VG ≤ 34 s.g.	76.7%	60.8%	716/1060	67.5% din prematuri
	Nivel III	49.9%	41.2%		
	Nivel I, II	26.8%	19.5%		
Total prematuri VG ≤ 34 s.g.		346	370	716	
Total prematuri		451	609	1060	51.1% din nou-născuți
Incidența prematurității		47.9%	53.7%		
TOTAL NOU-NĂSCUȚI		942	1134	2076	

La etapa studiului prospectiv în perioada 2013-2014 ponderea copiilor prematuri cu vârste de gestație mai mici de 37 săptămâni fost de 51.1% din numărul total al nou-născuților 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 [Tabelul 2.1].

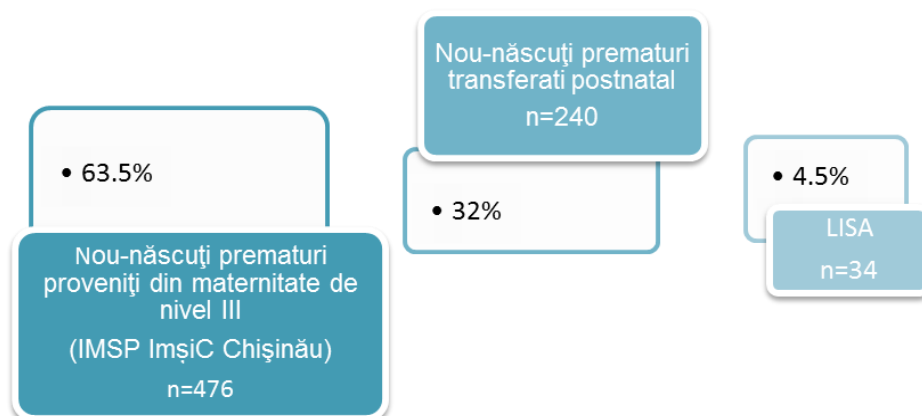


Figura 2.2. Ponderea prematurilor în loturile de studiu

Tabelul 2.2. Repartizarea prematurilor în loturile de studiu

Loturi de studiu		N	%
Nivelul maternității			
Lotul 1	Nivel III	476	63.47%
Lot 2	Nivel I, II	240	32.00%
Lotul 3	Nivel III – LISA	34	4.53%
Total		750	

În lotul analizat au fost incluși 476 nou-născuți prematuri proveniți din maternitate de nivel III (lotul 1 – 63.47%), 240 nou-născuți prematuri născuți în maternități de nivel I și II și transportați postnatal la IMSP IMC (lot 2 – 32%) și 34 nou-născuți din maternitate de nivel III care au beneficiat de terapie LISA (*Less Invasive Surfactant Administration*) (lotul 3 – 4.53%). De menționat că din numărul total al nou-născuților cu vârsta de gestație mai mică de 34 săptămâni, îngrijiți în IMSP IMC, o treime – 33.5% au fost transferați prin intermediul serviciului AVISAN din maternități de nivel I și II [Figura 2.3].

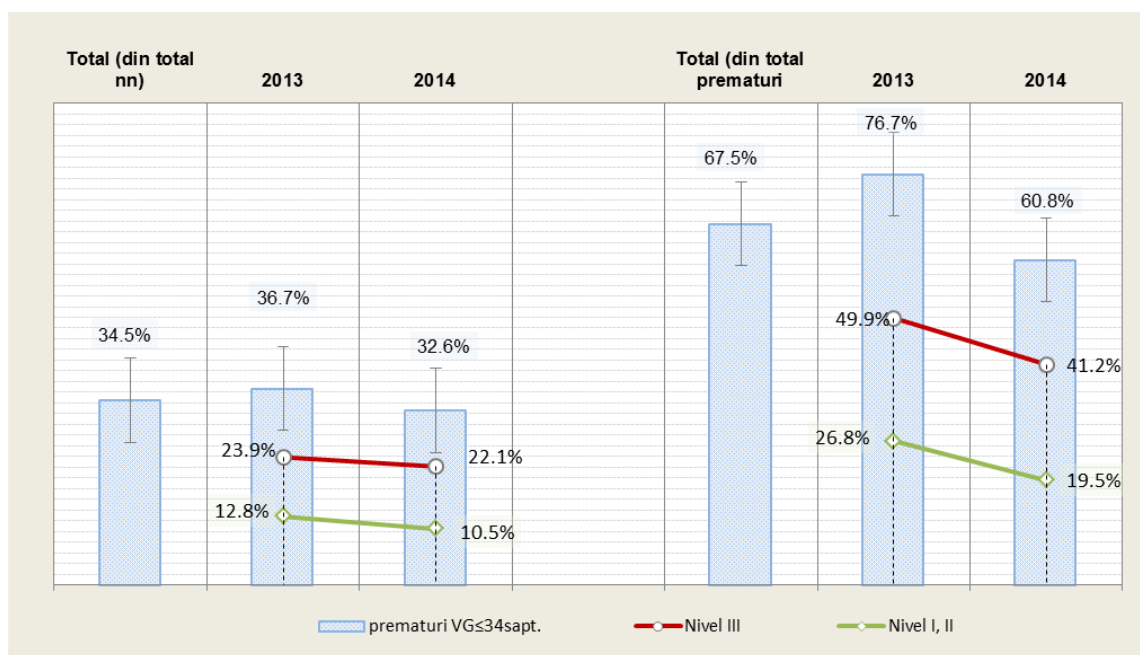


Figura 2.3. Incidența anuală a prematurilor în loturile de studiu

Studiul incidenței anuale în perioada analizată a evidențiat o ușoară scădere a incidenței nou-născuților atât din maternitatea de nivel III, cât și din maternități de nivel I sau II.

Odată cu introducerea în anul 2015 a metodei de administrare non-invazivă a surfactantului LISA, în această perioadă a fost inițiat studiul caz-control, care a inclus 34 nou-născuți ≤ 34 săptămâni la care s-a administrat surfactant prin metoda LISA [Tabelul 2.3, Figura 2.4].

Tabelul 2.3. Ponderea prematurilor cu terapie LISA în perioada 2015 – mart.2016

Loturi de studiu Nivelul maternității	2015	2016 (3 luni)	Total	%
Lotul 3 Nivel III – LISA (VG≤34 săpt.)	29	5	34	
Din total nou-născuți	2.7%	1.7%		2.8% din nou-născuți
Din total prematuri	5.2%	3.9%		4.9% din prematuri
Total prematuri	563	128	691	49.9%
Incidența prematurității	51.6%	43.8%		
TOTAL NOU-NĂSCUȚI	1092	292	1384	

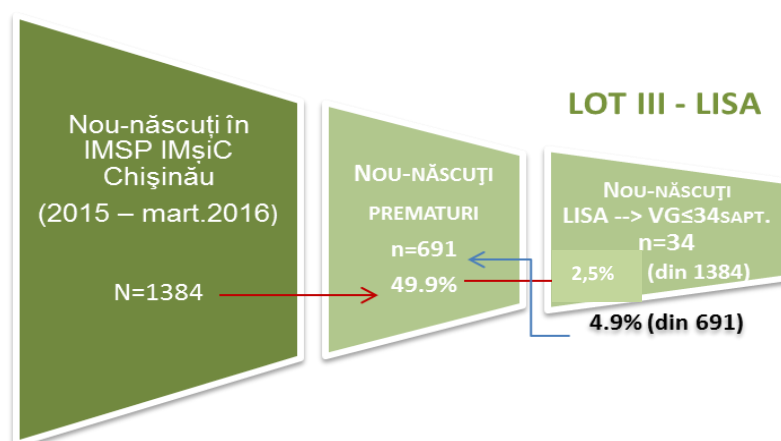


Figura 2.4. Ponderea prematurilor cu terapie LISA în perioada 2015 – 2016

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 în IMSP IMC și de 4.9% din numărul total al prematurilor născuți în această perioadă [Figura 2.5].

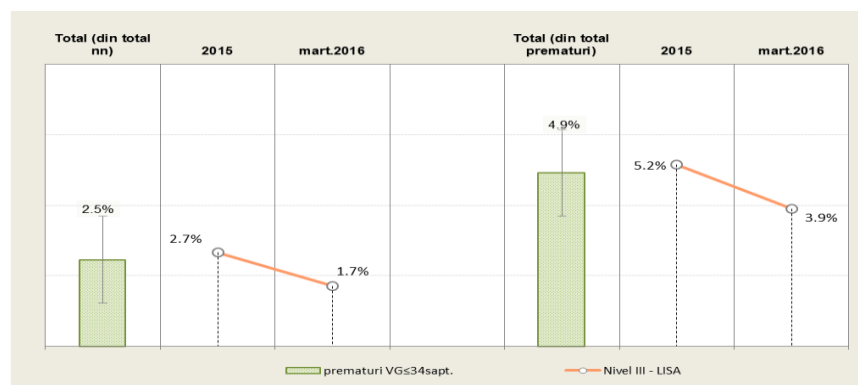


Figura 2.5. Ponderea anuală a prematurilor cu terapie LISA în perioada 2015 – 2016

2.4. Testele utilizate:

1. Stabilirea **scorului Apgar** a inclus determinarea activității nou-născutului, tonusului muscular, pulsului, reflexelor, aspectului tegumentelor și respirației la 1 și 5 minute postnatal. Testul se apreciază de la 0 la 10 puncte. Valoarea acestuia corelează invers proporțional cu vârsta de gestație. Scorul Apgar a fost acordat tuturor nou-născuților incluși în studiu [Tabelul 2.6].

Tabelul 2.6. Scorul Apgar

Parametrii	2	1	0
Aspectul tegumentelor	Roz	Roz cu cianoză la extremități	Cianotice sau palide
Puls	>100 b/min	>100 b/min	Absente
Grimase	Mai multe grimase la introducerea sondei de dezobstruare	O singură grimasă	Fără răspuns
Activitatea musculară (tonus)	Hipertonie fiziologică pe membrele superioare și inferioare	Hipotonie pe membrele superioare sau inferioare	Hipotonie generalizată
Respirații	Ample și regulate	Neregulate de tip gasping	Absente

2. **Scorul Silverman** (scorul a permis stabilirea gradului de suferință respiratorie a nou-născuților) a fost determinat la toți nou-născuții prematuri în primele ore după naștere. Scorul Silverman a presupus determinarea tirajului intercostal, bombarea cutiei toracice, determinarea balansului toraco-abdominal, prezența geamătului expirator, prezența bățăilor aripilor nazale. Scorul Silverman este evaluat de la 0 la 10 puncte. În funcție de punctaj, se identifică următoarele: 0-3 puncte – SDRDS ușor; 4-6 puncte – SDRDS forma gravă-medie; 7-9 puncte – SDRDS forma severă și 10 puncte – SDRDS foarte sever [Tabelul 2.7].

Tabelul 2.7. Scorul Silverman

	Tiraj intercostal	Bombarea toracică	Balans toraco-abdominal	Geamăt expirator	Bătăi ale aripilor nasului
0	Absent	Absent	Mișcări respiratorii sincrone	Absent	Absent
1	Vizibil	Discret	Mișcări respiratorii sincrone	Audibil cu stetoscop	Discrete
2	Marcat	Marcată	Mișcări abdominale/ retrații toracice	Audibil la distanță	Marcate

3. Radiografia

Radiografia este metoda de rutină utilizată în secție pentru vizualizarea imagistică a pulmonilor nou-născuților internați în secție. Cu ajutorul acestei metode se determină prezența și gradul de SDRDS a nou-născuților prematuri, precum și diferite patologii și complicații cauzate de ventilația mecanică (barotrauma, volutrauma, pneumotorax). Investigația s-a efectuat cu ajutorul dispozitivului MobileArt Evolution seria 0.7U163CS-36 – un dispozitiv mobil, ușor adaptabil pentru secția de reanimare neonatală, puterea maximă 32 kW ce permite reducerea timpului de expunere, voltajul 40-133kV, focus 0.7 / 1.3mm.

În timpul radiografiei, Razele-X foto-luminescente sunt emise de către un tub special de raze-X, care trec prin corpul nou-născutului și sunt detectate de către caseta-film după care imaginea este înregistrată și trimisă extern pentru vizualizare.

În dependență de forma opacităților și gradul de răspîndire ale acestora se descriu 4 stadii ale SDRDS, care sunt detaliate în Tabelul A1.3

4. Evaluarea gazelor sanguine – EAB (componenta metabolică pH, HCO_3 , BE și componenta respiratorie PO_2 , PCO_2) - evaluarea gazelor sanguine este importantă în ceea ce privește evaluarea gradului de detresă respiratorie pe care îl prezintă nou-născutul, precum și ca ajutor în diagnosticul și tratamentul nou-născuților bolnavi.

Valorile de referință ale EAB sunt:

- pH = 7.3 – 7.45,
- pCO_2 = 35 – 50 mmHg,
- pO_2 = 35 – 45 mmHg,
- HCO_3 = 19 – 26 mEq/L,
- BE = -4 – +4.

În primele 48 ore, nou-născutul prezintă o ușoară acidoză, dar datorită retenției de bicarbonat și eliminării de CO_2 , pH crește spre valorile normale, ajungînd la 7.35 – 7.45 la sfîrșitul primelor 48 ore de viață.

Pentru interpretarea valorilor EAB se folosesc 5 reguli conform programului STABLE:

1. Gîndiți-va la CO_2 ca la un acid. Singura cale de a elimina CO_2 este calea pulmonară. CO_2 reflectă componenta respiratorie a echilibrului acido-bazic.
2. Gînditi-vă la bicarbonat ca la o bază (HCO_3 – acceptor de ioni de hidrogen). Modificările bicarbonatului reflectă componenta metabolică a EAB. Pentru a regla EAB, bicarbonatul este reținut sau eliminat la nivelul rinichilor.

3. Ce se întâmplă la nivelul componentei acide (pierderea sau acumularea de acid sau CO_2) este compensat de componenta bazică (HCO_3) și invers, pentru a menține valoarea normală a pH-ului.
4. Dacă pH-ul este normal, atunci gazul sanguin este normal sau tulburarea este compensată.
5. Dacă pH-ul este scăzut, atunci gazul sanguin este necompensat secundar unei acidoze și/sau alcaloze respiratorii.

5. Examenul imagistic (Neurosonografia și ECO Doppler Cardiac) a fost efectuat cu ajutorul dispozitivului LOGIC e ultrasound, GE:

- **Neurosonografia** – pentru nou-născuți NSG este cea mai des folosită metodă de vizualizare imagistică neinvazivă, cost-efectivă a structurilor creierului nou-născutului prematur. Vizualizarea transfontanelară este un instrument indispensabil pentru evaluarea creierului, în special la prematuri deoarece poate oferi un diagnostic precoce și sigur.

În plus, NSG are mai multe avantaje – este sigură, posedă un grad mic de radiații ionizante, nu necesită sedare, este dinamică și poate fi ușor adaptată necesităților de moment, și poate fi repetată de câte ori este necesitate.

Valorile de referință pentru nou-născuți la NSG sunt:

- Lățimea ventriculilor laterali - 11 ± 2 mm;
- Adâncimea ventriculilor laterali - < 5 mm;
- Lățimea ventricolului 3 - < 5 mm;
- Indicele corpului ventriculilor laterali – 0,25 mm;

Nou-născuții prematuri sunt expuși unui risc mare de a dezvolta hemoragie intra- / periventriculară, datorată particularităților anatomice a barierei hemato-encefalice a prematurilor. La NSG pot fi descrise 4 grade de hemoragie intracraniană în dependență de gradul de răspândire a hemoragiei:

- Gradul 1 – Hemoragia apare în arii mici ale ventricolului;
- Gradul 2 – Hemoragia ocupă toată cavitatea ventriculară;
- Gradul 3 – Hemoragia devine atât de semnificativă încât determină expansiunea ventriculară;
- Gradul 4 – Hemoragia depășește limitele ventricolului și ajunge în țesutul cerebral periventricular.

Alte patologii care pot fi depistate la NSG pot fi leukomalacia periventriculară, paralizie cerebrală, malformații congenitale.

- **Doppler cardiac** – cu ajutorul ECO Doppler este posibil de apreciat funcția cardiacă a unui nou-născut prematur, lipsa sau persistența comunicațiilor fetale și/ sau malformații congenitale și posibilele malformații cardiace congenitale. Investigația este neinvazivă și nu necesită analgezice / sedare.

6. Pulsoximetria

Pulsoximetria este o tehnică de monitorizare a saturației transcutanate a oxigenului, ce permite aprecierea SaO_2 începând din sala de naștere. Pentru aceasta s-a utilizat dispozitivul TruSat™ Pulse Oximeter 6050-0006-815 F (2006).

Valorile de referință sunt în dependență de vârsta după naștere și sunt prezentate în tabelul 2.3.

Tabelul 2.3. Valorile de referință ale SaO_2 în sala de naștere

Timpul după naștere	Indicii țintă ale SaO_2
1 minut	60-65%
2 minute	65-70%
3 minute	70-75%
4 minute	75-80%
5 minute	80-85%
10 minute	85-95%
Peste 10-15 minute	90-94% *
*Consensusul European de Management al SDRDS, 2016 (B2)	

La baza pulsoximetriei stau principiile oximetriei și pletismografiei. Ea este prevăzută pentru aprecierea neinvazivă a concentrației oxigenului în sângele arterial. Pulsoximetrul constă din generator și receptor de lumină. Senzorul se plasează pe degetele mâinii sau pe picior, adică se plasează acolo unde este posibilă transiluminarea țesuturilor perfuzabile. Pulsoximetrul măsoară Saturația Funcțională, care se determină ca procentul oxihemoglobinei din conținutul total al hemoglobinei în sânge (suma totală a hemoglobinei oxigenate și libere). El nu apreciază alte tipuri de hemoglobină. Pulsoximetrul apreciază SaO_2 cu exactitate de $95\% \pm 4\%$. Pulsoximetria apreciază saturația hemoglobinei care se leagă cu PaO_2 după curba de disociere a oxihemoglobinei. Artefacte de mișcare, iluminare fluorescentă în exces și lămpile chirurgicale xenon pot arăta indicatori de SaO_2 fals scăzuți. Apăsarea SaO_2 prin metoda pulsoximetriei se poate efectua la toți nou-născuții

cu excepția cazurilor de hipotensiune severă sau edeme exprimate, risc de hiperoxie în saturații 90-100%.

Efectele pozitive ale pulsoximetriei sunt incontestabile în practica medicală – este o metodă neinvazivă ce nu determină complicații legate de invazivitatea țesuturilor, dispozitivul reacționează rapid la schimbarea indicatorilor, și nu necesită calibrare – ușor de utilizat.

7. Oftalmoscopia – reprezintă metoda indirectă de investigare a fundului de ochi.

8. Studiul morfologic al pulmonilor și placentei – s-a utilizat pentru a depista prezența procesului infecțios al placentei. Monstrele de placentă s-a colectat în sala de naștere și transmis în laboratorul morfopatologie al IMSP IMșiC pentru prelucrare.

9. Parametrii CPAP, VAP, HFOV (FiO_2 , PIP, PEEP, FR măsurat în respirații pe minut și Hz, flux, MAP, amplitudinea). Pentru evaluarea parametrilor VAP și HFOV, CPAP s-a utilizat dispozitivul de ventilare LEONI PLUS, versia 2.0.1. Valorile de referință sunt redată în tabelul 2.4.

Tabelul 2.4 Valorile de referință ale VAP, HFOV și CPAP

Parametrii	VAP	HFOV	nCPAP
Presiunea de inspir (cmH_2O), P_{insp}	4-60	-	-
PEEP (cmH_2O)	0-30	-	1-15
Volumul inspirator (l/min), Flow Insp	1-32	-	-
Volumul expirator (l/min), Flow Exp	2-10	-	-
Volumul trigger (%VTi), Trig Vol	5-30	-	-
Frecvența respiratorie (pe minut), Freq	2-200	5-20 Hz	-
Amplitudinea (cmH_2O)	-	5-100	-
Timpul de inspir (secunde), T_{insp}	0,1-2	-	-
Volumul pulmonar total (ml), VTG	1-200	-	-
Concentrația oxigenului (%), Oxygen / FiO_2	21-100	21-100	21-100
Presiunea manuală la expir, P Man	-	0-30	6-30

10. Utilizarea sistemelor de resuscitare a dispozitivului Panda iRes®, GE Healthcare:

- **Balon și mască** – sistemul de resuscitare integrat încălzitorului Panda iRes furnizează echipamentul de bază necesar pentru resuscitarea pulmonară a nou-născuților. Resuscitarea pulmonară include practicile necesare pentru eliberarea căilor respiratorii și pentru furnizarea de oxigen sau a unui amestec de aer/oxigen și/sau pentru ventilarea manuală a nou-născutului (Conform Consensusului Comitetului de Legătură Internațional

pentru Resuscitare ILCOR, cu privire la recomandările de tratament pentru pacienți pediatrici și nou-născuți).

Resuscitarea cu balon și mască poate fi necesară ori de câte ori un nou-născut nu reușește să stabilească respirație eficientă și adecvată pentru a acoperi necesarul de oxigen al țesuturilor și/sau eliminarea dioxidului de carbon din organism.

Sistemul de resuscitare cu balon și mască include:

- *Dispozitiv Venturi pentru aspirație* ce asigură aspirația continuă în intervalul 0-150 mmHg (de la 0 la 20kPa) pentru eliberarea cavității bucale, nărilor și traheei. Componenta de aspirație pornește prin acționarea unui comutator, iar aspirația este controlată prin intermediul unui buton. Un manometru de vid indică aspirația. Tubulatura racordată la orificiul de ieșire al aspirației este conectată la o canistră de colectare sub nivelul patului;
- *2 debitmetre pentru gaz medical* care controlează debitul de gaze medicale de la orificiile de ieșire aflate sub butoanele de control al debitmetrelor. La fiecare orificiu de ieșire poate fi conectat un resuscitator manual, dar acesta trebuie să fie utilizat împreună cu un manometru pentru presiune în căile respiratorii. *Mixerul* incorporat opțional reglează O₂ de la ambele orificii de ieșire a gazului medical, între concentrații ale O₂ de la 21% la 100%. Orificiile de admisie de pe partea din spate a unității permit racordarea la alimentarea cu gaz;
- *Manometru de presiune* în căile respiratorii permite vizualizarea presiunii pe parcursul întregului ciclu respirator atât PIP cât și PEEP.

- **T-piece** – sistemul de resuscitare integrat încălzitorului Panda iRes pentru resuscitarea pulmonară a nou-născuților, este un analog modern al sistemului balon și mască, care conține în plus o *supapă de control a presiunii inspiratorii maxime (PIP)*.

2.5. Metodele de analiză statistică a datelor obținute

Datele 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.

Apare problema creării de ipoteze și verificarea lor pe baza eșantioanelor de lucru. Evident, o măsură punctiformă a unui indicator nu are valoare de încredere decât în cazul studiului întregii populații. S-a folosit astfel intervalul de variație cu o încredere prestabilită

ca satisfăcătoare pentru mărimile luate în examinare. 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 $p = 0.05$. Din cauza lipsei de informație și din cauza trunchierii volumului datelor, se definește **eroarea standard**, mărime ce ajută la definirea intervalului de variație sau plaja de variație posibilă a indicatorului statistic analizat (medie, dispersie, frecvență de apariție). Intervalul de încredere este dependent de numărul de date, dar și de încrederea acceptată ca suficientă în studiu.

Verificarea ipotezelor statistice referitoare la parametri analizați studiați 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.

Existența unor diferențe statistice semnificative a fost considerată pentru un interval de încredere de 95%, utilizând teste parametrice sau neparametrice. Nivelul de semnificație (*significance level*, *p-value*) (probabilitatea maximă de eroare) a fost considerat 0.05 (5%), acesta fiind suficient de precis, probabilitatea (nivel de încredere – *confidence intervals*) de 95% arătând că decizia este justă.

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 cuartilice 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 în timp ce 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.

Luarea deciziei este influențată în mod clar și de volumul eșantionului, care cu cât va fi mai mare, cu atât ne va da informație mai consistentă. Sunt situații în care volumul eșantionului este dictat de alți factori și datele culese trebuie utilizate pentru caracterizarea întregii populații. Este normal ca dintr-un număr mic de date să obținem informație cu plajă de variație mare, ceea ce poate duce la creșterea erorii de decizie. Totuși, o apropiere evidentă de valoarea de prag de 5% (spre exemplu, 6%) poate sugera o posibilă diferență semnificativă conturată (dar nu concluzivă). Desigur, în situația în care pragul de semnificație calculat se apropie de 10% este greu de acceptat existența unei diferențe semnificative.

În cadrul statisticii descriptive am calculat valorile indicatorilor de localizare (medie, mediană, mod), de împrăștiere (dispersie, amplitudine), am determinat, după caz, intervalul de variație cu încredere de 95% (pentru studiul proporțiilor), iar în cadrul analizei statistice am aplicat teste de determinare a modelului de regresie, comparare a mediilor ANOVA, testul Chi pătrat (χ^2) pentru compararea proporțiilor, ceea ce ne-a permis evidențierea unor asocieri, relații și interdependențe între variabile.

Studiul proporțiilor s-a realizat făcând apel la tehnica de determinare a intervalului de încredere. *Metoda Wilson* de calcul a 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. Menționăm una din acestea – grupele de vârstă. Aceasta se poate datora hazardului existent (șansei) sau aceste grupe modifică într-un anumit fel caracteristicile, astfel încât valorile mărimilor particulare diferă. Testul ANOVA poate fi folosit atât la compararea mediilor a două sau mai multe eșantioane, cât și la testarea în cazul analizei de regresie, a diferenței față de zero, a pantei drepte de aproximare (pentru variabile cantitative). Funcția statistică este de tip Fisher și reprezintă raportul dintre media pătratelor abaterilor datorate regresiei, respectiv reziduului (erorii prezente). Dacă există diferență

semnificativă, putem concluziona că aceasta este datorată factorilor analizați (cu încredere de 95 %). Indicatorii de corelație și regresie servesc la exprimarea legăturilor funcționale, cauzale între două sau mai multe caracteristici ale unui fenomen sau colectivități.

Un interes deosebit prezintă cunoașterea comparativă a fenomenelor studiate față de un etalon, valoarea medie. Fără cunoașterea valorii medii, comparația nu este posibilă decât în mod imperfect: comparația dintre două sau mai multe fenomene pentru a constata diferența dintre ele, neputând conchide dacă aceste fenomene sunt sau nu apropiate de o valoare etalon. *Mediana* este valoarea medie care se utilizează în serii mari de valori, cu nivele apropiate, deci colectivități omogene. Mediana împarte seria de valori în două jumătăți egale. Mediana nu ține seama de toate mărimile pe care le iau valorile variantei respective în repartițiile de frecvență și nu se pretează la calcule algebrice, aceasta fiind mai puțin influențată de valorile extreme decât media și este mai stabilă și la fluctuațiile de selecție. *Modul*, modulul sau dominantă este o valoare medie corespunzătoare frecvenței maxime a unei serii de distribuție. Calculul este simplu, luând valoarea cu frecvența maximă drept valoare medie. *Cuartilele* reprezintă valoarea pentru care frecvențele relative cumulate ating 25%, 50% (mediana), respectiv 75%. Altfel spus, 25% dintre subiecți au vârsta până în 54 ani. *Intervalul intercuartilic*. Cuartilele împart datele în patru clase de frecvențe egale cu 25%. Sunt necesare 3 valori Q1, Q2, Q3 care reprezintă cuartilele. *Eroarea standard* ajută la determinarea intervalului de variație a mediei pentru o anumită încredere (95%). *Deviația standard* arată cât de depărtate sunt datele în jurul valorii medii. *Eroarea mediei aritmetice*. Media aritmetică calculată de noi nu reprezintă, de cele mai multe ori, decât o medie empirică, dar nu una absolută, deoarece noi nu cercetăm totalitatea colectivității, ci doar un eșantion, o parte mai mare sau mai mică din total. Din aceste motive s-ar putea ca eșantionul cercetat să nu corespundă ca structură cu colectivitatea întreagă sau dacă alegerea a fost bine făcută, să existe totuși unele diferențe.

Media calculată diferă mai mult sau mai puțin de media reală, numită și absolută, care ar fi fost obținută în cazul cercetării totalității colectivității. Media practică prezintă deci o eroare față de această medie absolută. Compararea mediilor aritmetice se face prin teste specifice pentru serii cu distribuții normale sau cu ajutorul testelor neparametrice în cazul în care distribuția nu este normală.

Testul χ^2 este un test neparametric utilizat pentru deducțiile statistice, în cazul a două sau mai multe eșantioane extrase aleator dintr-o populație și care au o repartiție de frecvențe diferită între ele. Acest test compară două sau mai multe repartiții de frecvențe, pentru două loturi provenite din aceeași populație, deci cu o repartiție de frecvență similară, dar având totuși o caracteristică diferită. Se iau în considerare cifrele absolute, ușurând astfel calculul

mai laborios al mediei, dispersiei etc. De asemenea, testul acesta se aplică numai în acele situații când evenimentele așteptate se exclud unul pe celălalt, în sensul că nu este posibil să se producă decât unul dintre ele. Statistica (χ^2) poate fi calculată prin aplicarea diverselor formule (Mc Nemar, Mantel-Haenszel, Yates), având în acest caz în vedere valorile frecvențelor. Pentru $df = 1$ (grad de libertate) și o încredere de 95% avem Chi – pătrat $\chi^2 = 3.84$. Dacă valoarea calculată este mai mare decât această valoare, înseamnă că există asociere și expunerea are influență asupra maladiei studiate.

Odată realizat Tabelul de contingență (sau clasificare în cruce), putem calcula raportul de șansă (Odds ratio – OR) și raportul de risc sau riscul relativ (Relativrisk – RR). *Raportul de șansă (OR)* – șansele celor expuși de a prezenta o anumită caracteristică sunt de OR ori mai mari decât șansele celor neexpuși. *Raportul de risc (RR)* – riscul celor expuși este de RR ori mai mare față de cei neexpuși. *Diferența riscurilor RD* reprezintă procentul cu care este mai mare riscul celor expuși comparativ cu riscul celor neexpuși. O diferență negativă denotă faptul că expunerea este benefică.

Pentru verificarea relației de dependență între seriile de variabilitate a două sau mai multe fenomene, am recurs la calculul corelațiilor. Coeficientul de corelație (Pearson) r reprezintă o măsură a puterii legăturii dintre două sau mai multe variabile. Acesta variază între -1 și +1. O valoare pozitivă indică o variație direct proporțională, iar o valoare negativă indică o dependență invers proporțională. Pentru valori ale lui r apropiate de 0 variabilele pot fi considerate independente, fiind ne semnificative pentru valori ale lui $r \in [-0,3; 0,3]$. Sensul regresiei și al corelației constă în determinarea tipului legăturii și formula matematică de dependență între variabilele de interes. Valoarea lui r^2 indică procentul cu care variabila independentă afectează variabila dependentă.

Legătura dintre două variabile aleatorii, în care una dintre ele variază constant, iar cealaltă variază aleatoriu, a fost descrisă de forma liniară a dreptei de regresie. Dacă panta dreptei de regresie este pozitivă, atunci dependența dintre cele două variabile aleatorii este direct proporțională. Astfel, o creștere a unei variabile duce la o creștere a celei de a doua variabile. Dacă valoarea pantei dreptei de regresie este negativă, atunci dependența dintre cele două variabile este invers proporțională. Când nu există dependență între cele două variabile, panta dreptei este 0.

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

2.6. Concluzii la capitolul 2

1. Studiul a fost efectuat în 3 etape: studiu retrospectiv, prospectiv și caz-control.

2. Pentru realizarea studiului, cazurile incluse au fost repartizate în trei loturi: lotul I – 476 nou-născuți prematuri IMSP IMC (maternitate de nivel III); lotul II – 240 nou-născuți prematuri transferați din maternități de nivel I și II prin intermediul serviciului AVIASAN și lotul III – 34 nou-născuți prematuri în IMSP IMC cărora li s-a administrat surfactant prin metoda LISA (*Less invasive surfactant administration*).

3. Copiii selectați pentru studiu au fost nou-născuții prematuri cu termenul de gestație mai mic de 34 săptămâni, ai căror părinți și-au dat acordul pentru examinare. În studiu nu au fost incluși nou-născuți cu malformații congenitale, fetopatii, hidrops fetal, cu RDIU și termen de gestație mai mare de 34 săptămâni.

4. Prelucrarea statistică a fost efectuată prin aplicarea soft-ului SPSS V.21 (*IBM Statistical Package for the Social Sciences*, Chicago, Illinois).

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

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 nivelul I și II la nivelul III prin intermediul AVIASAN (postpartum), iar 1073 (70%) au fost copiii născuți la IMSP IMC [Figura 3.1].

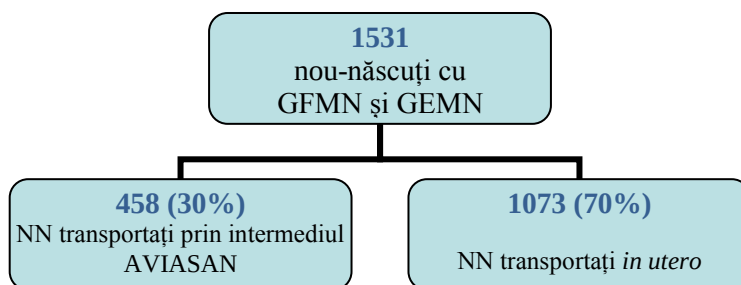


Figura 3.1. Incidența prematurității pe anii 2004-2012 [28]

Transportarea nou-născuților *in utero* la o maternitate de nivel terțiar care dispune de condiții moderne de îngrijire a nou-născuților permite îmbunătățirea supraviețuirii neonatale. Acest obiectiv a fost realizat în cadrul programului național „Fortificarea asistenței medicale perinatale din Republica Moldova” prin strategii de regionalizare a serviciului perinatal, elaborarea politicilor naționale în asistența medicală perinatală, instruirea cadrelor medicale, crearea sistemului medical de informare, monitoring și evaluare și dotarea centrelor medicale cu aparatură modern.

La maternitatea de nivel terțiar sunt asistate gravidele cu risc obstetrical înalt, managementul nașterii cu termen de gestație 22-32 s.g. și îngrijirea nou-născuților cu masa la naștere de la 500 g.

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 până la 18,3% (53 de copii) în 2012. 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 [Figura 3.2, Tabelul A3.1].

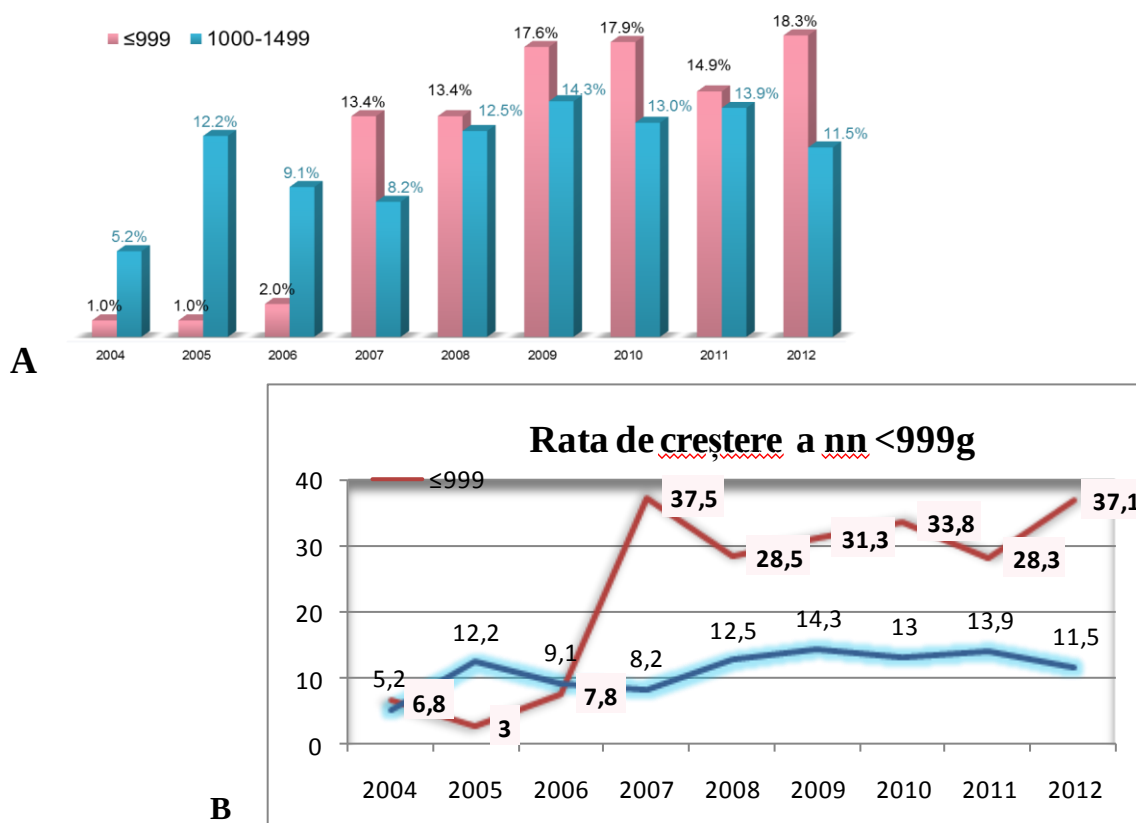


Figura 3.2. Repartizarea nou-născuților cu GFMN și GEMN pe anii 2004-2012 in utero (A) și rata de creștere a acestor nou-născuți pe perioada numită (B)

Din totalul nou-născuților cu GFMN și GEMN (458) transportați postnatal de la maternitate de nivel primar și secundar la maternitate de nivel terțiar în perioada 2004-2012, 13.3% (61 copii) au avut masa la naștere ≤ 999 g, iar 86.7% (397 copii) au avut ≤ 1499 g. Rezultatele obținute în transportul postnatal al acestor 2 grupe de copii nu arată mari variații pe parcursul anilor 2004 - 2012. Rata copiilor transportați postnatal cu

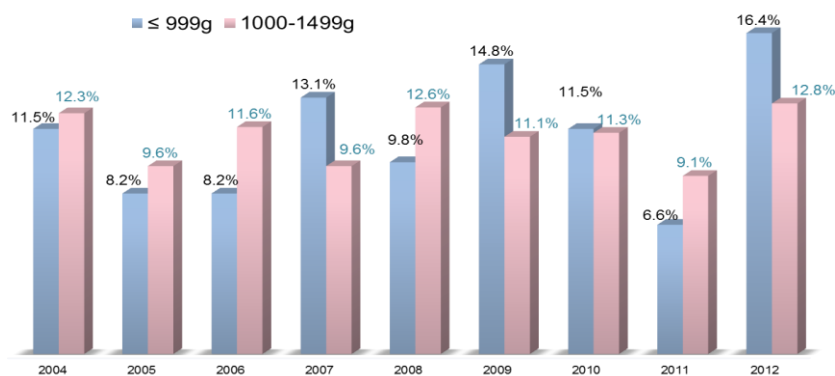


Figura 3.3. Repartizarea nou-născuților cu GFMN și GEMN pe perioada 2004-2012 transportați postnatal

GFMN și GEMN nu a fost influențată de înregistrarea copiilor de la 500 - 1500g întrucât aceste sarcini au fost întodeauna indicate pentru a fi finalizate la o maternitate de nivel III [Figura 3.3, Tabelul A3.2].

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 a asistenței perinatale [Figura 3.1].

Una din cauzele nașterii premature este patologia infecțioasă maternă, elucidată prin 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 [28]. De menționat că 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 fetomaterni: 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 3.5].

Din anul 2004 până în anul 2012 numărul sarcinilor multiple a fost în continuă ascensiune. Datorită accesului la metodele de fertilizare *in vitro* în țară, după anul 2007 s-a înregistrat o dublare a cazurilor de sarcini multiple – de la 6.7% (10 cazuri) în 2007 la 13% în 2008 (25 de cazuri), cu o creștere lentă până în anul 2012 – 16.2% (33 de cazuri) [Figura 3.5]. Sarcina multiplă este un factor de risc pentru declanșarea nașterii premature, contribuind negativ asupra morbidității și mortalității neonatale. Frecvent sarcina multiplă este asociată cu poziția vicioasă a unuia din feți. S-a observat o creștere importantă a frecvenței prezentațiilor patologice în anul 2008 (24.9% – 48 de cazuri) față de anul 2007 (16% – 24 de cazuri), odată cu creșterea numărului sarcinilor multiple.

Prezența pelvină la un făt prematur se asociază frecvent cu hemoragii în matricea germinativă, ceea ce impune finisarea sarcinii prin operație cezariană. Odată cu creșterea numărului sarcinilor multiple, cresc complicațiile legate de aceasta și respectiv necesitatea efectuării operației cezariene pentru finisarea nașterii [Figura 3.4, Tabelul A3.3].

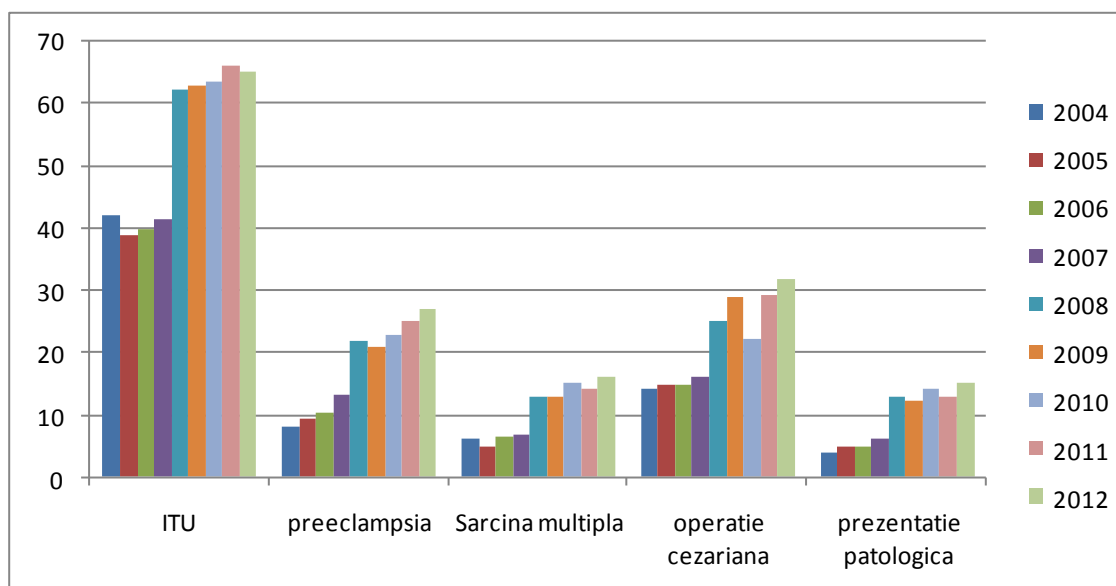


Figura 3.4. Indicatori ai patologiei sarcinii și nașterii premature a nou-născuților internați în RTI NN în perioada 2004-2012

Transportarea postpartum a nou-născutului este un process complex, care depinde de mai mulți factori: stabilizarea pretransport, monitorizarea și managementul hemodinamic și respirator în timpul transportului, dotarea tehnică a echipamentului de transport, comunicarea între centrele unde se face transferul și nu în ultimul rând prezența personalului medical calificat. Acest proces în sine reprezintă un factor stresant pentru copil, întrucât apar momente de destabilizare în decursul transportării ce țin de conectarea/ deconectarea de la surse de oxigen, transferul dintr-un incubator în altul, întârzierea administrării surfactantului ce poate duce la complicații în perioada neonatală precoce și tardivă, inclusiv deces. Aceasta dictează necesitatea transportării gravidelor cu risc de naștere prematură la o maternitate de nivel terțiar. Nou-născuții prematuri cu GFMN și GEMN sunt cei mai vulnerabili la schimbări, datorită particularităților hemodinamice cerebrale și respiratorii ce țin de imaturitatea pulmonară și deficitul de surfactant. Evaluarea morbidității și mortalității nou-născuților cu GFMN și GEMN transportați *in utero* vs transport postnatal, în perioada 2004-2012, a evidențiat o diferență semnificativă între aceste 2 grupe de copii. La copiii care au fost transportați postnatal s-a constatat o incidență mai mare a următoarelor patologii: hipoglicemia (20.7 vs 13 $p < 0.001$), hipotermia (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 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 mai frecvent s-a întâlnit hemoragia pulmonară (3.7 vs 1.3, $p < 0.001$), IIU (22.5 vs 16.8,

p<0.001), 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 [Tabelul 3.1].

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

Parametrii studiați	Prematuri transportați <i>in utero</i>						Prematuri transportați postnatal						Total		P
	<999 g		1000-1499 g		Procent ponderal		<999 g		1000-1500 g		Procent ponderal				
	N 289	%	N 784	%	N 1073	%	N 61	%	N 397	%	N 458	%	N 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 până la 34 s.g.

Pentru o dezvoltare armonioasă intrauterină, fătul are nevoie de un fond biologic sănătos, întrucât orice patologie asociată a mamei poate influența negativ asupra dezvoltării intrauterine.

Diabetul gestațional este una dintre cele mai frecvente comorbidități materne. Aceasta determină o rată a morbidității neonatale dublă față de nou-născuții din mamele non-diabetice, fiind cel mai mult responsabilă pentru dezvoltarea prematurității extreme, SDRDS și malformațiilor congenitale [232].

Preeclampsia este cea mai comună problemă întâlnită la gravidele cu diabet pregestațional, având o frecvență de 2-3 ori mai mare decât la gravidele non-diabetice și

este direct proporțională cu durata acestuia. Apariția preeclampsiei impune finisarea sarcinii prin declanșarea nașterii premature [87].

Sindromul anemic reprezintă o problemă serioasă în întreaga lume. La începutul sarcinii, rezervele nu pot asigura necesitățile sporite legate de creșterea volumului eritocitar și formarea complexului feto-placentar. Frecvența înaltă a anemiei la gravide și complicațiile posibile cum ar fi creșterea mortalității perinatale, RDIU, nașterea prematură, hipoxia intrauterină, asfixia neonatală, insuficiența forțelor de contracție, sensibilitatea înaltă la hemoragii fac această problemă foarte actuală [87].

Analiza factorilor materni în loturile de studiu pe un eșantion de 750 de copii, în funcție de locul nașterii, a relevat în cazul nou-născuților proveniți din maternități de nivel I și II o frecvență maximă a diabetului gestațional (74.6%), anemiei (27.1%), ITU (11.3%), RPPA (11.3%), preeclampsiei (7.11%). Cu o frecvență mai mică în acest lot au fost identificate cazuri cu $PA \geq 18h$ (5.4%), febră (5%), polihidramnios (5%) și infecție TORCH (2.11%).

Studierea factorilor de risc materni în lotul 1 în comparație cu lotul 3 a identificat o frecvență maximă a diabetului gestațional (65.1% lotul 1 vs 0% lotul 3), RPPA (43.1% lotul 1 vs 38.2% lotul 3), anemie (36.3% vs 26.5%), $PA \geq 18h$ (33.6% vs 29.4%), febră (32.8% vs 14.7%), ITU (17.9% vs 17.7%) și preeclampsie (13.5% vs 11.8%). Alți factori materni au prezentat frecvențe sub 10% în lotul I și III (nou-născuți proveniți din maternități de nivel III).

Studierea frecvenței factorilor de risc materni în cele trei loturi analizate a demonstrat diferențe semnificative în loturile analizate, mai ales în maternitatea de nivel III, cu excepția diabetului gestațional, care a prezentat o frecvență mai mare la gravide din maternități de nivel I și II (74.6%). Nu s-au determinat diferențe semnificative în comparația următorilor factori de risc materni: ITU ($p=0.06$, 95%CI), polihidramnios ($p=0.937$), infecție TORCH ($p=0.152$) și sindrom HELLP ($p=0.692$) [Tabelul A3.4, Figura 3.5].

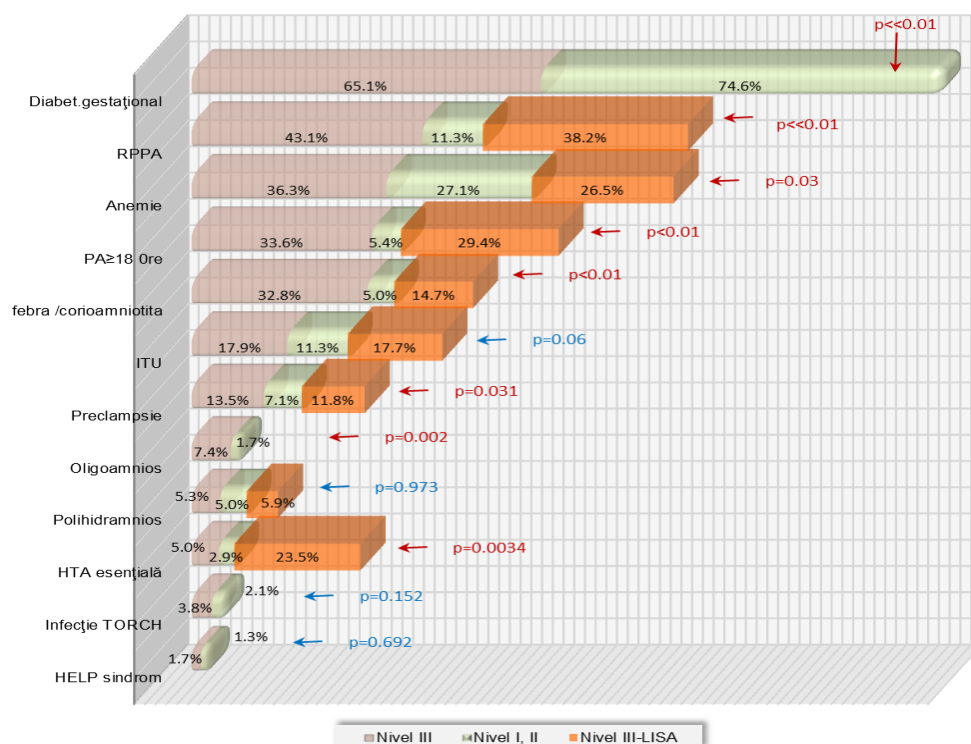


Figura 3.5. Factori de risc materni – patologie maternă

3.3. Modalitatea de realizare a nașterii premature în dependență de nivelul de acordare a asistenței medicale

În cazul nașterilor premature, ca și în cazul celor la termen, metoda de elecție a finisării sarcinii este nașterea pe cale naturală. Destul de frecvent însă, acest lucru cauzează progresarea suferinței fetale intrauterine, ceea ce dictează necesitatea efectuării operației cezariene. Experiența clinică susține o mulțime de argumente în favoarea operației cezariene, deși datele studiilor rămân controversate [28].

Există și aspectul social al problemei prematurității la nivel global: odată cu emanciparea femeii în societate s-a modificat structura natalității. Datorită implicării active a femeilor în societate, vârsta medie a primiparelor crește, răspândirea metodelor de fertilizare *in vitro* și accesibilitatea lor a indus sporirea incidenței sarcinilor multiple, care reprezintă un risc sporit de naștere prematură [28]. Conform datelor, în ultimii 17 ani, incidența duplexurilor a crescut cu 27%, a triplexurilor cu 38%. Dacă în cazul duplexurilor 85.5% de sarcini se finisează prin operație cezariană, atunci în cazul sarcinilor cu tripleți – 100% se finisează prin operația cezariană. Pe lângă aceasta, prezentația pelvină, sindromul de transfuzie feto-fetală, insuficiența placentară, anomaliile de dezvoltare, RDIU, preeclampsia pot fi, de asemenea, indicatori de finisare a sarcinii prin operație cezariană urgentă. Operația cezariană a influențat pozitiv asupra supraviețuirii prematurilor cu GFMN și GEMN, dar în același timp a crescut numărul complicațiilor la acești copii după naștere – SDRDS, TTNN,

hemoragii intraventriculare, EUN, persistența circulației fetale, asfixie ș.a. Complicațiile în naștere includ și consecințele aplicării metodelor fizice de extracție a fătului, precum aplicarea vacuumului, provocând apariția cefalohematomului, traumei cerebrale ș.a. [33].

În cercetarea de față a fost studiată incidența operațiilor cezariene pe întregul lot de copii (750 de copii) în funcție de nivelul maternităților. Astfel, 437 de copii (58.3%) s-au născut pe cale naturală, 283 de copii (37.7%) prin operație cezariană urgentă și doar 30 de copii (4 %) prin operație cezariană planificată. Incidența înaltă a operațiilor cezariene de urgență față de cele planificate evidențiază frecvența înaltă a suferinței fetale acute ce impune finisarea în mod urgent a sarcinii. 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). În lotul II nu au fost cazuri de operație cezariană planificată [Tabelul A3.5, Figura 3.6].

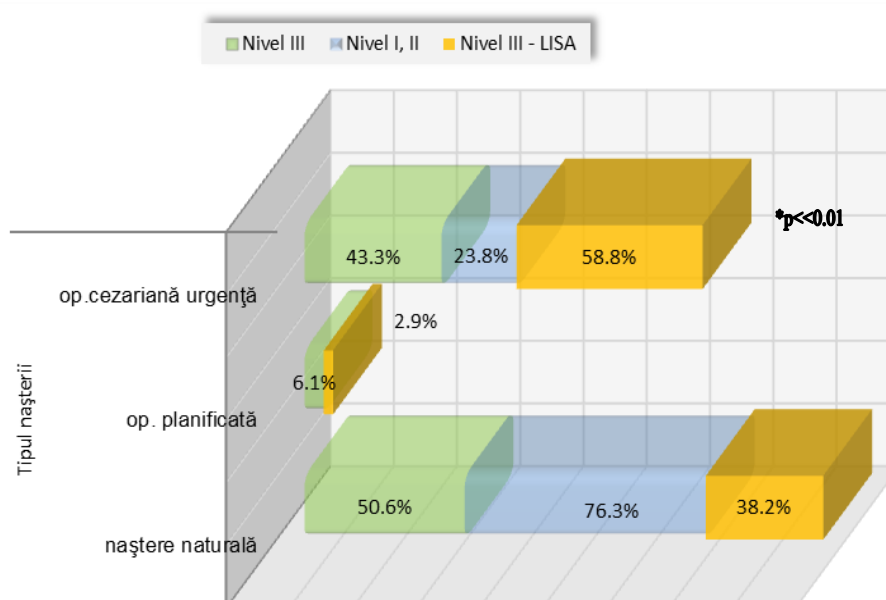


Figura 3.6. Tipul nașterii în loturile studiate

Au fost evaluate manevrele aplicate la naștere în loturile studiate în funcție de nivelul maternității. Astfel, la majoritatea nou-născuților nu au fost efectuate manevre auxiliare pentru susținerea nașterii, iar la nivel terțiar a fost efectuată extracția cu vacuum la 3 copii ($\chi^2=1.733$, $p=0.4202$, $r=-0.308$, 95%CI). Extracția cu vacuum a fost aplicată în cazul a 0.63% din nou-născuți prematuri din lotul 1 (nivel III).

A fost studiată prezența fătului la naștere. Astfel, 613 nou-născuți s-au născut în prezență craniană, pelvină – 87, podalică – 36 și transversă – 14. În funcție de nivelul

maternității, prezentația craniană a reprezentat 85.3% din lotul 3 (nivel III – LISA), iar 14.7% au fost născuți în prezentație pelvină ($\chi^2=127.06$, $p<<0.01$, $r=-0.233$, 95%CI). Prezentații normale au fost la 75.4% dintre nou-născuții prematuri ai lotului 1 (nivelul III) și la 93.8% din nou-născuții lotului 2 (nivel I sau II) [Tabelul A3.6, Figura 3.7].

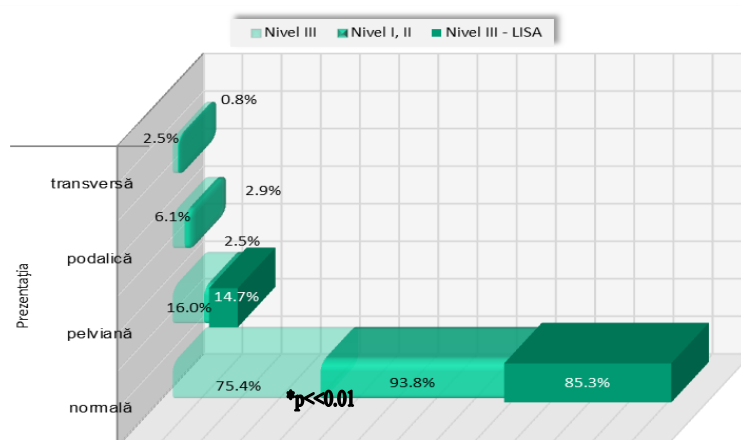


Figura 3.7. Tipul prezentației în loturile studiate

3.4. Profilaxia antenatală cu corticosteroizi a sindromului de detresă respiratorie prin deficit de surfactant

Ținând cont de incidența înaltă a prematurității și SDRDS cauzat de imaturitatea pulmonară a prematurului, acest fenomen a trezit un viu interes științific. Studiile au demonstrat importanța dexametazonului în procesul de maturare pulmonară care este acceptat unanim [67, 93]. Administrarea corticosteroizilor mamei cu risc de naștere prematură îmbunătățește rata supraviețuirii, reduce riscul SDRDS, EUN și al hemoragiei intraventriculare și o cură unică de corticosteroizi nu are efecte adverse pe termen lung asupra fătului. 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 [183].

De asemenea, studiile susțin că administrarea antenatală a corticosteroizilor scade semnificativ morbiditatea atât prin SDRDS (până la 34%), cât și prin hemoragiile intracraniene [32, 163]. Cura maternă cu dexametazon a fost efectuată în 485 de cazuri (64.7%). În funcție de nivelul maternității a prezentat o frecvență maximă în cazurile provenite din maternitate de nivel III (80.5% – lotul 1; 76.5% – lotul 3). În cazul nou-născuților în maternități de nivel I și II frecvența curei materne cu dexametazon a fost semnificativ mai mică – 31.7% ($\chi^2=167.2$, $p<<0.01$, 95%CI), iar în 265 de cazuri (35.3%) cura maternă cu dexametazon nu a fost efectuată.

Din 485 de cazuri în care s-a efectuat cura cu dexametazon, în 309 (63.7%) cazuri s-a efectuat cura completă cu dexametazon și în 176 (36.3%) – cura incompletă. În lotul 1 și 3 cura completă a reprezentat frecvență maximă – 56.5% și 52.9% din cazuri, în loturile 2 doar 9.2% din mame au urmat cura completă cu dexametazon. Asocierea tipului curei materne cu dexametazon cu loturile de studiu a fost semnificativă ($\chi^2=197.06$, $p<<0.01, 95\%CI$) și s-a întâlnit preponderent în lotul 1. La nou-născuții prematuri proveniți din maternități de nivel I și II doar 31.7% din mame au primit cura cu dexametazon, dintre care cura completă a fost efectuată doar în 9.2% cazuri, iar cura incompletă în 22.5% [Tabelul A3.7, Figura 3.8].



Figura 3.8. Cura cu dexametazon în loturile studiate

3.5. Antibioticoprofilaxia infecției cu streptococul grupului B în timpul travaliului

Se recomandă administrarea antibioticelor în timpul travaliului cu scopul profilaxiei infecției cauzate de streptococul grupului B în cazul RPPA. Antibioticoprofilaxia 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 necesitatea administrării surfactantului la această categorie de copii [67].

Pe întreg lotul studiat administrarea antibioticului intrapartum a fost efectuată la 1/3 cazuri (36.8%), cu o frecvență mai înaltă la copii născuți la nivel terțiar: 48.32% în lotul 1 și 47.06% în lotul 3. De menționat că în 63.2% din cazuri nu a fost efectuată profilaxia antibacteriană intrapartum ($\chi^2=89.63$, $p<<0.01$, $95\%CI$), în special la nivel primar și secundar – 87.5% [Tabelul A3.8, Figura 3.9].

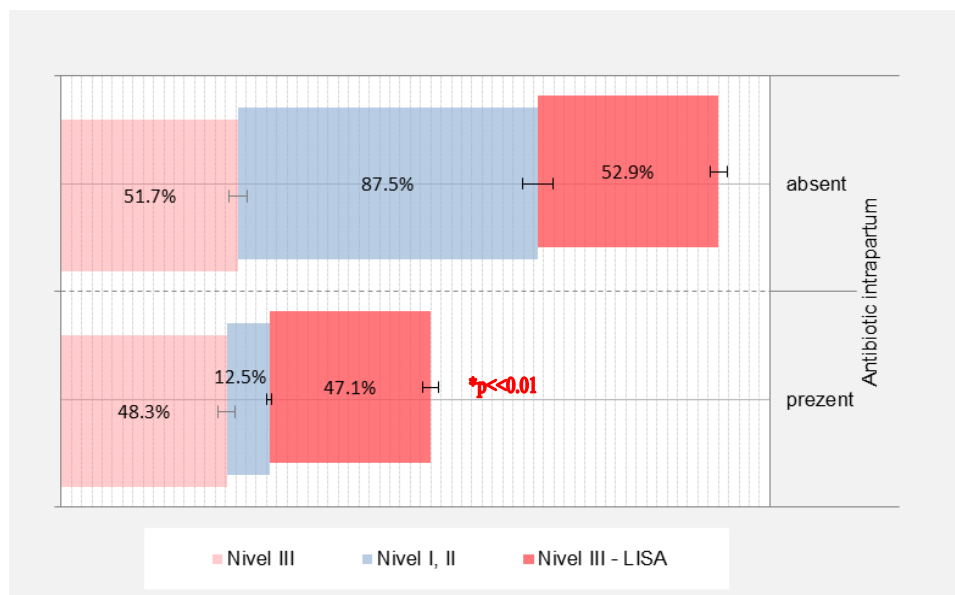


Figura 3.9. Antibiotic intrapartum în loturile studiate

3.6. Aspecte histopatologice ale placentei în cazul nașterii premature la termen de gestație ≤ 34 săptămâni

S-a demonstrat că există o legătură strânsă între prezența infecției la unele gravide și declanșarea nașterii premature prin ruperea prematură a pungii amniotice. Agenții infecțioși pot contamina lichidul amniotic, provocând infecție corioamnională. Determinarea structurii histologice a placentei în cadrul evaluării complexului feto-placentar are importanță majoră în cazul unei nașteri premature, întrucât corioamnionita reprezintă o sursă directă de infecție intrauterină cu suferință fetală progresivă, care evoluează spre necesitatea declanșării premature a nașterii. Este acceptat unanim că screeningul și tratamentul vaginozelor bacteriene și bacteriuriei asimptomatice pot micșora incidența nașterii premature [128].

Examinarea morfologică a placentelor în studiul nostru s-a efectuat la toate parturientele. Semne histopatologice de afectare infecțioasă a placentei au fost 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 ($\chi^2=166.61$, $p<0.01$, 95%CI) [Tabelul A3.9, Figura 3.10].

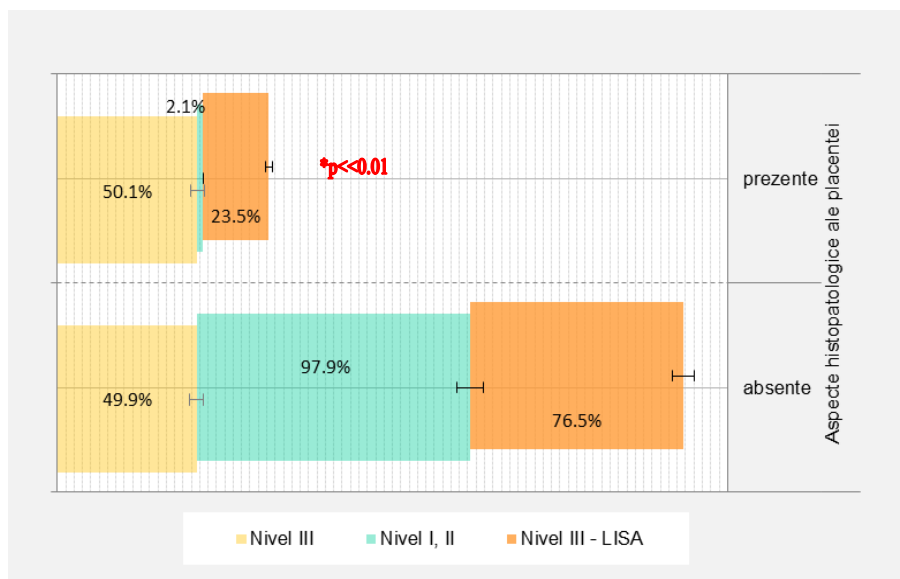


Figura 3.10. Aspecte histopatologice ale placentei în loturile studiate

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. Ca urmare acești copii necesită îngrijire la un centru perinatal de cel mai înalt nivel și cele mai bune posibilități de asistență medicală cu personal medical de cea mai înaltă calificare. De aici reiese că îndreptarea mamelor din sectorul primar sau secundar către un centru perinatal de nivel terțiar este un prim pas spre un management corect al sarcinii cu risc de naștere prematură. Datorită programului național de regionalizare a serviciului perinatal, transportarea gravidelor cu risc de naștere prematură și a nou-născuților este accesibilă. Astfel există posibilitatea transportării *in utero* a prematurilor cu risc sporit. Ca urmare, sarcinile la vârste mici de gestație trebuie să fie finisate la o maternitate de nivel terțiar, iar intervențiile de diagnostic și tratament acordate nou-născuților să fie aplicate cât mai precoce.

A fost calculată valoarea medie a vârstei de gestație a copiilor incluși în studiu. Astfel s-a calculat vârsta medie de 30.2 s.g. ± 2.4 , cu valori minime de 23 săptămâni și maxime de 34 săptămâni [Tabelul 3.2].

Tabelul 3.2. Indicatorii statistici ai vârstei de gestație în lotul analizat

Media VG	Media		Dev. Std	Er. Std	Min	Max	Q25	Mediana	Q75
	-95%	+95%							
30.3	30.2	30.5	2.4	0.1	23.0	34.0	28.0	31.0	32.0

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: 27.52% – în lotul 1 și 38.24% – în lotul 3

(LISA). Numărul copiilor cu termenul de gestație între 29 și 31 de săptămâni a fost de 266 (35.5%), dintre care cei mai mulți copii au fost la nivelul III: 35.5% – în lotul 1 și 47.06% – în lotul 3 (LISA). Din întregul lot cel mai mare număr de copii au avut termen de gestație între 32 și 34 de săptămâni – 39.5%, cu o frecvență mai mare în lotul 2 (47.92%) [Tabelul A3.10, Figura 3.11]. Copiii prematuri nu au primit asistența medicală în volum deplin și la timp în corespundere cu cerințele transportării *in utero*.

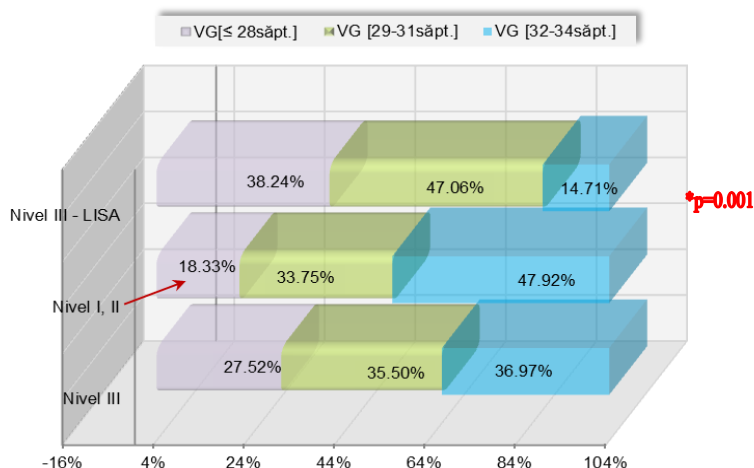


Figura 3.11. Vârsta de gestație în loturile de studiu

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 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%) [Tabelul 3.11, Figura 3.12].

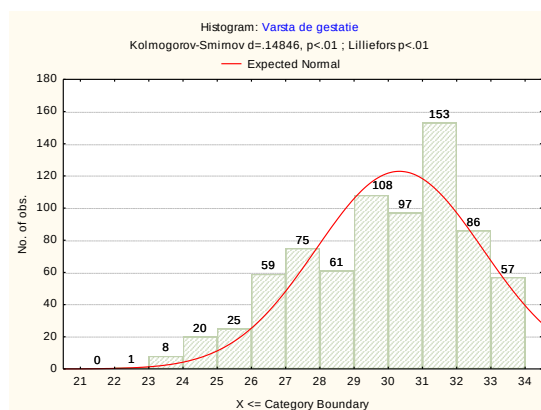


Figura 3.12. Histograma valorilor vârstei de gestație în lotul analizat

Vârsta de gestație reprezintă un criteriu cu valoare de prognostic pentru viabilitatea nou-născuților prematuri. Din totalul nașterilor premature, 93% sunt nașteri la t.g. mai mare de 28 s.g. și doar 6% sunt nașteri la t.g. până la 27 s.g. Conform datelor de literatură, termenul minim pentru viabilitate se consideră a fi 23 s.g. De menționat că mai puțin de 2% nu vor prezenta semne de afectare severă a SNC, iar mortalitatea în rândul acestor copii este de 4 ori mai mare în comparație cu mortalitatea copiilor născuți după 28 s.g. [38]. La nivel global, nașterile până la 32 s.g. reprezintă 16% din totalitatea nașterilor premature, cu mortalitatea și morbiditatea neonatală mai mare anume în această grupă de copii, iar modernizarea serviciului neonatal a îmbunătățit considerabil supraviețuirea lor [32].

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). Astfel, a fost determinată vârsta medie de gestație în funcție de nivelul maternității. S-a stabilit că cea mai mică medie a vârstei de gestație a fost în lotul 3 – 29.1 s.g. cu valori cuprinse între 28.6 s.g. și 29.7 s.g. În lotul 1 vârsta medie de gestație a constituit 30.3 s.g., cu valori de la 30 s.g. până la 30.4 s.g. Cea mai mare medie a vârstei de gestație a fost la copiii născuți la nivelul primar și secundar – 30.8 s.g., cu valori de la 30.5 s.g. până la 31.1 s.g. [Tabelul A3.12, Figura 3.13], lucru explicat prin transportarea gravidelor cu iminență de naștere prematură la termene foarte mici, la maternitate de nivel terțiar.

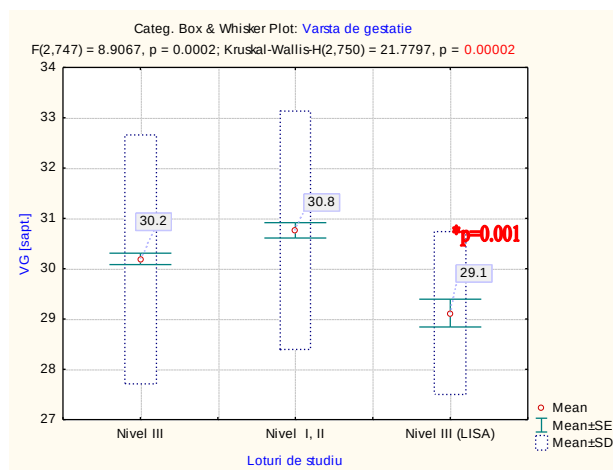


Figura 3.13. Valorile medii ale vârstei de gestație în lotul de studiu

Analiza histogramei valorilor vârstei de gestație în loturile de studiu a depistat o valoare medie a 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 $29.1 \text{ s.g} \pm 1.6 \text{ s.g.}$

În funcție de nivelul maternității, valorile vârstei de gestație au fost ușor mai mari în cazul nou-născuților din maternități de nivel I și II ($M_{VG \text{ NI, II}} = 30.8 \pm 2.4 \text{ SD}$) în comparație

cu vârsta de gestație a nou-născuților prematuri din maternitate de nivel III ($M_{VG\text{ NIII}} = 30.2 \pm 2.5$ SD).

Valoarea medie a vârstei de gestație a nou-născuților proveniți din maternități de nivel I și II a fost de $30.8 \text{ s.g.} \pm 2.4$ comparativ cu cea a nou-născuților din maternități de nivel III, fără diferențe semnificative ($p=0.052$). Această situație este în contradicție totală cu principiul regionalizării serviciului perinatal, în care se stipulează că în maternitățile de nivel primar și secundar nu trebuie să se nască copii cu termenul de gestație mai mic de 32 de săptămâni, metoda de transport *in utero* fiind cea mai benefică pentru nou-născutul prematur [Figura 3.14].

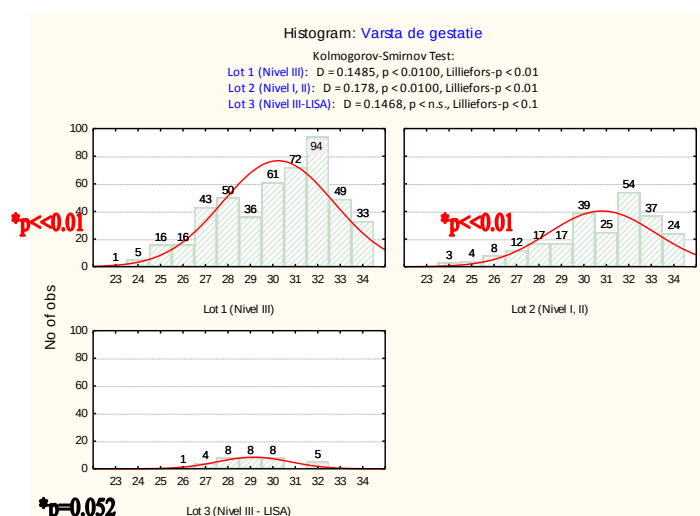


Figura 3.14. Histograma valorilor vârstei de gestație în loturile de studiu

3.8. Analiza multivariată a comorbidităților materne ca factor predictiv al nașterii 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.

Aplicarea unui model generalizat a permis modelarea dependenței unei variabile continue de răspuns (termenul de gestație) față de una sau mai multe variabile explicative numite „predictori”, care pot fi categorice sau continue, în cazul acesta prezența patologiei materne. Gradul de predicție a fost modelat matematic sub forma unei ecuații, ca o colecție de variabile-predictor. Modelarea poate avea o etapă unică, în care sunt incluse simultan toate covariabilele (patologii materne) sau poate fi realizată în trepte (*Regresia multiplă secvențială*), fie incluzând treptat o serie de predictori, fie prin excluderea treptată a unora.

Verificarea potențialului real de predicție este ceea ce se numește validarea ecuației de regresie. Este evident că modelul de validare prezintă o importanță aparte. Coeficientul de corelație multiplă (R^2) are o valoare maximă pe eșantionul pe care a fost calculată ecuația de regresie.

Pentru acest studiu s-a aplicat metoda *ENTER*, în care toți predictorii au fost incluși într-un singur pas, rezultatele testului Hosmer-Lemeshow ($\chi^2 = 21.504$, $df=12$, $p=0.2184$, 95%CI) indică faptul că modelul este corespunzător. Valoarea R^2 Nagelkerke a fost de 0.8471, ceea ce sugerează faptul că modelul este foarte util în predicții, contribuția explicativă a variabilelor în predicție este semnificativă statistic, iar mărimea efectului este mare.

Valoarea coeficientului de corelație $R=0.92$ indică o corelație mare între variabilele predictor simultan cu variabila independentă (t.g.). Valoarea lui R^2 (0.847) indică faptul că 84.7% din variația vârstei de gestație au fost determinate de variabilele independente introduse în studiul patologiei materne. „Adjusted R Square” este o corecție a lui R^2 în funcție de numărul de predictor și numărul de subiecți, deoarece cu cât numărul acestora este mai mare, cu atât coeficientul de determinare tinde să fie mai mare. „Standard error of estimate” indică acuratețea modelului de predicție. Cu cât eroarea estimării este mai mică, cu atât predicția este mai sigură. Astfel, 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 3.3].

Tabelul 3.3. 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 $\geq$ 18 ore	-6.70	8.918	3.453	0.0056	3.44728	2.030	4.098
Febră /corioamniotită	-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 nou-născuților în loturile de studiu în funcție de sexul acestora a fost omogenă, fără diferențe semnificative. Analiza structurii loturilor în dependență de sexul nou-născutului a estimat că din 476 de prematuri născuți la nivelul III care nu au primit terapie LISA, 48.11% au fost de sex feminin și 51.89% de sex masculin, iar din cei 34 care au primit terapie LISA 52.94% au fost de sex masculin și 47.06% au fost de sex feminin. La nivelul primar și secundar au fost 240 de copii, dintre care 52.5% au fost de sex masculin, iar 47,5% au fost de sex feminin [Tabelul A3.13, Figura 3.15].

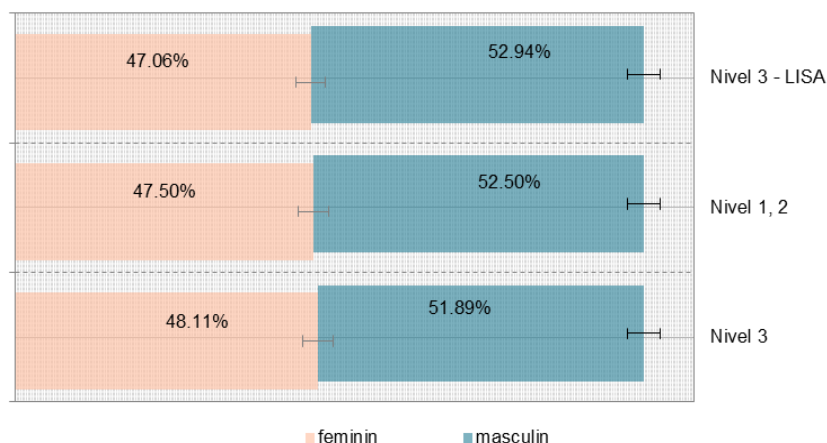


Figura 3.15. Sexul nou-născuților din loturile de studiu

Greutatea la naștere este o problemă majoră în perinatologie și reprezintă un indicator al evoluției și conduitei deficitare a sarcinii. RDIU este una din reacțiile fătului la condițiile intrauterine nefavorabile pentru dezvoltare cauzate fie de patologia placentei, fie de patologia fătului: infecții intrauterine, boli cromosomiale, malformații congenitale și factorii genetici care includ și copilul constituțional mic. Acești copii pot prezenta dezadaptare postnatală (asfixie la naștere, SDRDS, sindromul aspirației de meconiu, tulburări metabolice, hipo- / hiperglicemie, hipocalcemie). Majoritatea nou-născuților cu aceste patologii necesită finisarea sarcinii prin operație cezariană și măsuri de reanimare pentru îngrijire.

În studiul nostru valoarea medie a greutății 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 [Tabelul 3.4].

Tabelul 3.4. Indicatorii statistici ai greutateii la naștere în lotul analizat

Media GN	Media		Dev. Std	Er. std	Min	Max	Q25	Mediana	Q75
	-95%	+95%							
1429.8	1401.4	1458.1	395.1	14.4	580.0	2720.0	1140.0	1387.0	1680.0

Analiza greutateii la naștere pe grupe a relevat frecvența maximă pentru categoria de greutate 1000-1800 g (69.3%) [Tabelul A3.14, Figura 3.16].

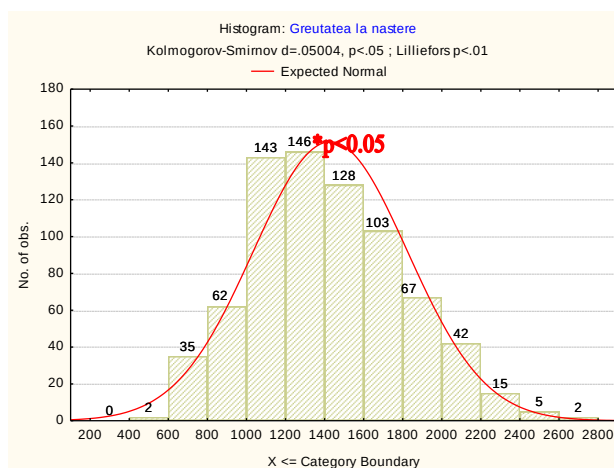


Figura 3.16. Histograma valorilor greutateii la naștere în lotul analizat

S-au studiat indicatorii greutateii la naștere în dependență de nivelul maternității. Rezultatele au arătat că cea mai mică greutate la naștere au avut prematurii din lotul III care au beneficiat de metoda LISA. Valoarea medie în acest grup a constituit 1267.4 g, valoarea minimă a fost 1189 g și cea maximă 1348.6 g. În lotul 1 – nivelul III fără terapia LISA, valoarea medie a greutateii la naștere a fost 1415.1, cu variații de la 1377.9 g până la 1452.2 g. În lotul 2 valoarea medie a greutateii la naștere a fost 1482.3 cu variații de la 1435.3 g până la 1529.4 g [Tabelul A3.15, Figura 3.16, 3.17].

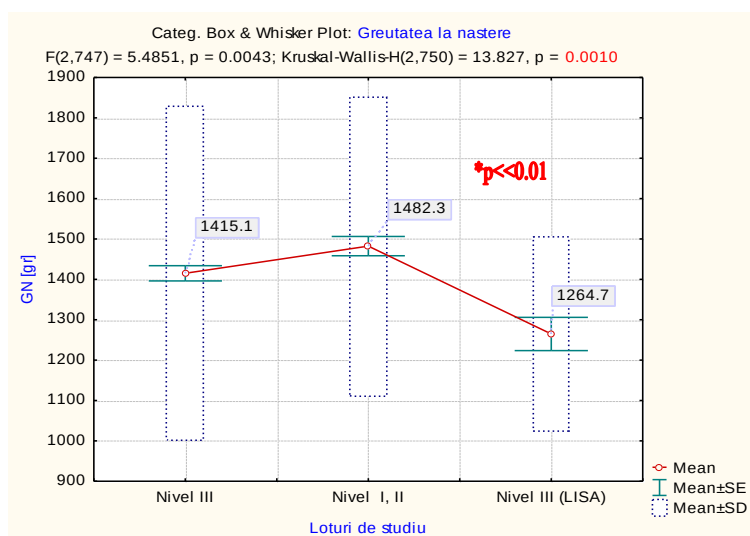


Figura 3.17. Valorile medii ale greutateii la naștere în lotul de studiu

Loturile de studiu nu au fost omogene din punctul de vedere al greutateii la naștere ($F_{Levene}=7.77$, $p=0.0004$, 95%CI), aspect ce impune analiza comparativă a vârstei de gestație prin teste neparametrice (test Kruskal-Wallis).

În urma analizei Post-hoc (analiză în pereche) a rezultat faptul că valoarea medie a greutateii la naștere a fost semnificativ mai mică ($p=0.0009$, 95%CI) în cazul nou-născuților 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 ($M_{GN;NI,II}=1482.3 \pm 369.9$ DS) comparativ cu greutatea la naștere a nou-născuților prematuri proveniți din maternitatea de nivel III ($M_{GN NIII}=1415.1 \pm 412$ DS) [Figura 3.18].

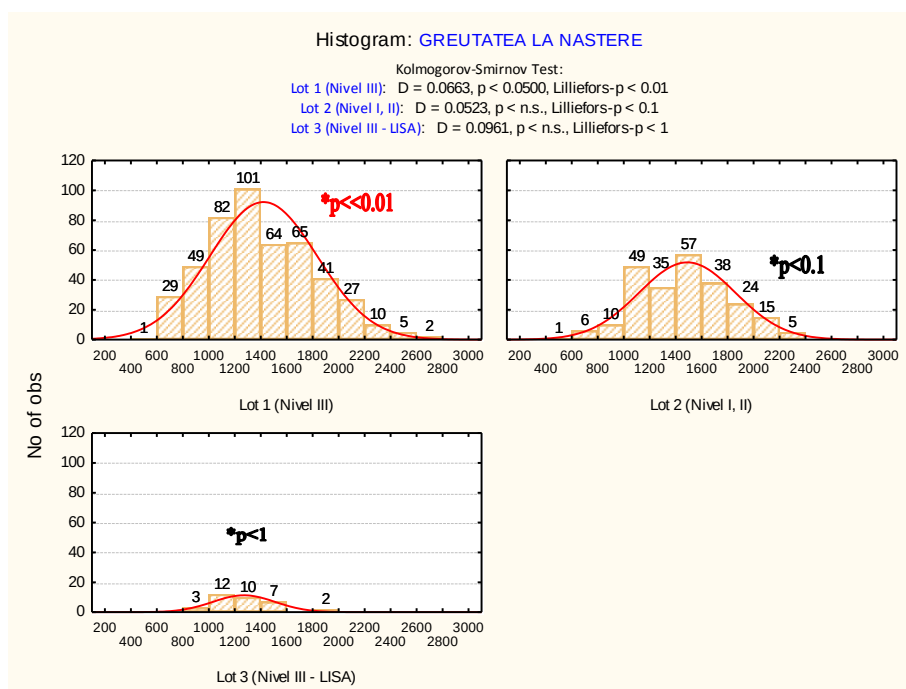


Figura 3.18. Histograma valorilor greutateii la naștere în loturile de studiu

Scorul Apgar este un criteriu care reflectă subiectiv starea generală a copilului în primele minute după naștere, dar este relevant în vederea eficacității metodelor de reanimare aplicate pentru a stabili nou-născutul imediat după naștere. Valorile mici ale acestui scor (mai puțin de 3 puncte în primul minut de viață) indică suferința intrauterină severă a fătului, dar nu reprezintă un factor de prognostic vital pentru nou-născut, precum și valoarea mai mare de 7 puncte a scorului Apgar nu este un indicator de 100% pentru viabilitate. Acest scor se estimează în complex cu starea generală a copilului și evoluția în dinamică. Necesitatea de a efectua măsurile primare de resuscitare a copiilor prematuri este invers

proporțională cu termenul de gestație și masa corporală. În dependență de conduita obstetricală a nașterii premature, de acordarea măsurilor primare de resuscitare în sala de naștere au nevoie 30-60% dintre copiii cu masa mai mică de 1500 g și 50-80% dintre nou-născuții cu masa mai mică de 1000 g [10].

Prognosticul vital și sănătatea copilului prematur născut în stare de asfixie depind de vârsta de gestație, greutatea lui la naștere și măsurile de resuscitare aplicate în sala de naștere. O importanță cu valoare de prognostic este dinamica stării copilului în primele minute de viață. În caz de restabilire a funcțiilor vitale pe fondul măsurilor de resuscitare efectuate, prognosticul este pozitiv. Valoarea mică a scorului Apgar la 5 minute după naștere presupune un prognostic negativ pe termen scurt. Mortalitatea în perioada neonatală precoce, paralizia cerebrală infantilă, retardul mental la prematurii cu scorul Apgar mic la 5 minute după naștere depășește de 10 ori acești indici în comparație cu nou-născuții prematuri care au avut scorul Apgar mai mare de 3 puncte. Cel mai nefavorabil prognostic pentru viața copilului este nașterea prematură în asfixie cu evoluția șocului [10].

A fost stabilită valoarea medie a scorului Apgar la 1 minut și la 5 minute de viață în dependență de nivelul maternității. Astfel, în lotul 2 s-au obținut valori minime ale scorului Apgar în primul minut de viață 5.9 ± 1.3 puncte, cu variație de la 5.7 la 6.1, în lotul 1 – 6.1 ± 1.1 puncte și în lotul 3 – 6.2 ± 0.6 puncte. Valoarea minimă a mediei scorului Apgar în grupul copiilor născuți la nivel terțiar în primul minut de viață a fost 6.0 puncte ($p=0.07$). La minutul 5 de viață valorile scorului Apgar au crescut în toate cele trei loturi. La acest moment valoarea medie a scorului Apgar a constituit 6.9 ± 1.2 puncte în lotul 2; 7.0 ± 0.9 puncte în lotul 1 și 7.1 ± 0.5 puncte în lotul 3 ($p=0.09$, 95% CI) [Tabelul 3.5].

Tabelul 3.5. Indicatorii statistici ai scorului Apgar în loturile de studiu

	Media Apgar	Media -95% +95%		Dev. std	Er. std	Min	Max	Q25	Mediana	Q75
Apgar 1 min.		F=2.667646, p=0.070099								
Nivel III	6.1	6.0	6.2	1.1	0.1	1.0	8.0	6.0	6.0	7.0
Nivel I, II	5.9	5.7	6.1	1.3	0.1	1.0	8.0	5.0	6.0	7.0
Nivel III –LISA	6.2	6.0	6.4	0.6	0.1	5.0	7.0	6.0	6.0	7.0
Apgar 5 min.		F=2.331813, p=0.097849								
Nivel III	7.0	7.0	7.1	0.9	0.0	3.0	9.0	7.0	7.0	8.0
Nivel I, II	6.9	6.7	7.0	1.2	0.1	1.0	9.0	6.0	7.0	8.0
Nivel III –LISA	7.1	6.9	7.3	0.5	0.1	6.0	8.0	7.0	7.0	7.0

A fost evaluată distribuția scorului Apgar în primul minut de viață în dependență de nivelul maternității. Rezultatele obținute evidențiază o frecvență înaltă a valorilor scorului Apgar de 6 și 7 puncte în primul minut de viață în toate loturile studiate ($p=0.07$, 95%CI) [Figura 3.19].

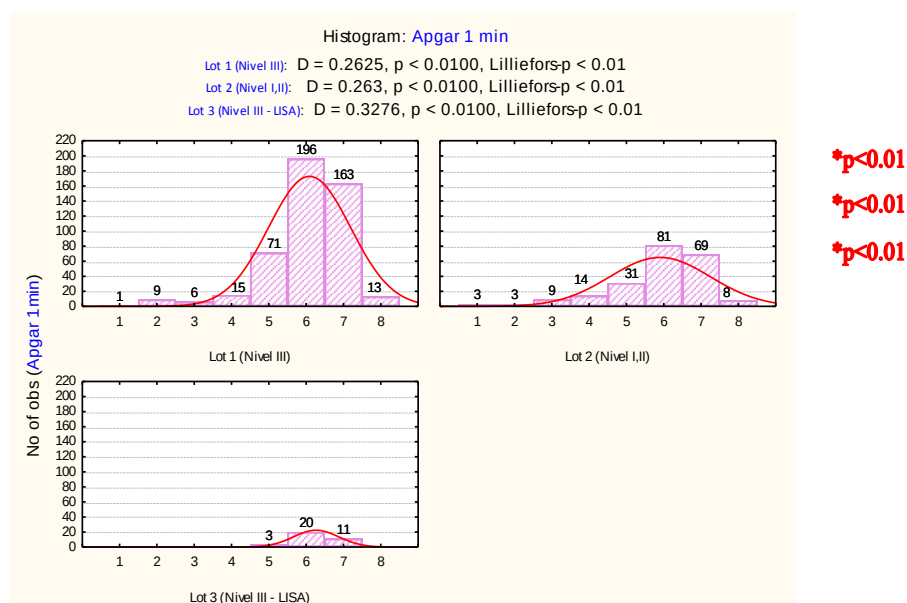


Figura 3.19. Histograma valorilor scorului Apgar la 1 minut în loturile de studiu

Pentru a evalua dinamica stării copilului în perioada imediată după naștere s-a stabilit scorul Apgar la 5 minute. Valorile histogramei au înregistrat creșteri semnificative ale scorului Apgar în comparație cu valorile înregistrate la 1 minut. La 5 minute de viață, în toate grupele, valorile scorului Apgar de 7 și 8 puncte au avut frecvența cea mai înaltă ($p=0.09$, 95% CI) [Figura 3.20].

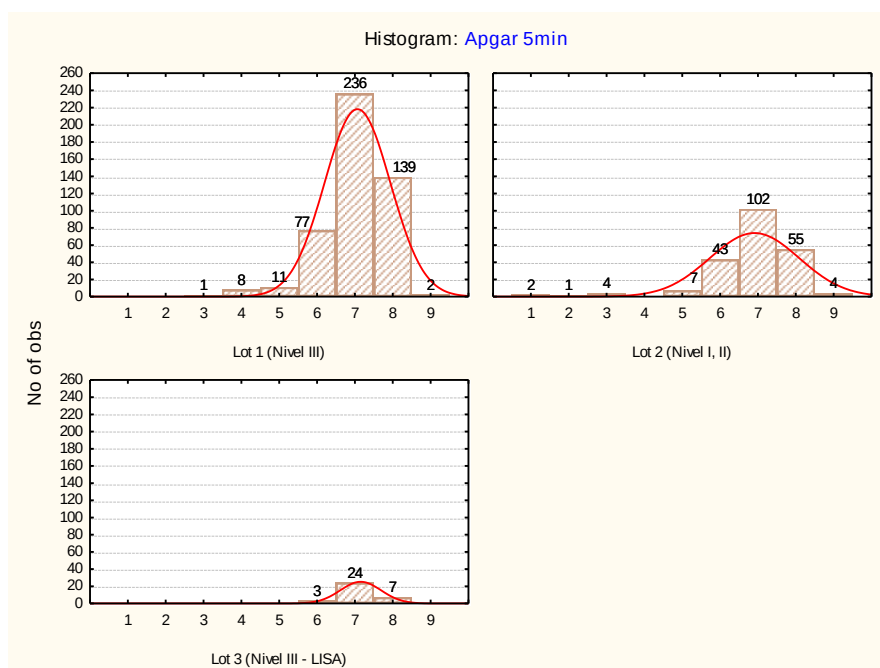


Figura 3.20. Histograma valorilor scorului Apgar la 5 minute în loturile de studiu

A fost evaluat gradul de semnificație a diferenței scorului Apgar la 1 minut și la 5 minute între cele 3 loturi și nu au fost găsite diferențe semnificative ($F_{\text{Apgar 1 min.}}=2.66$, $p=0.07$, $F_{\text{Apgar 5 min.}}=2.33$, $p=0.097$, $95\%CI$) [Figura 3.21].

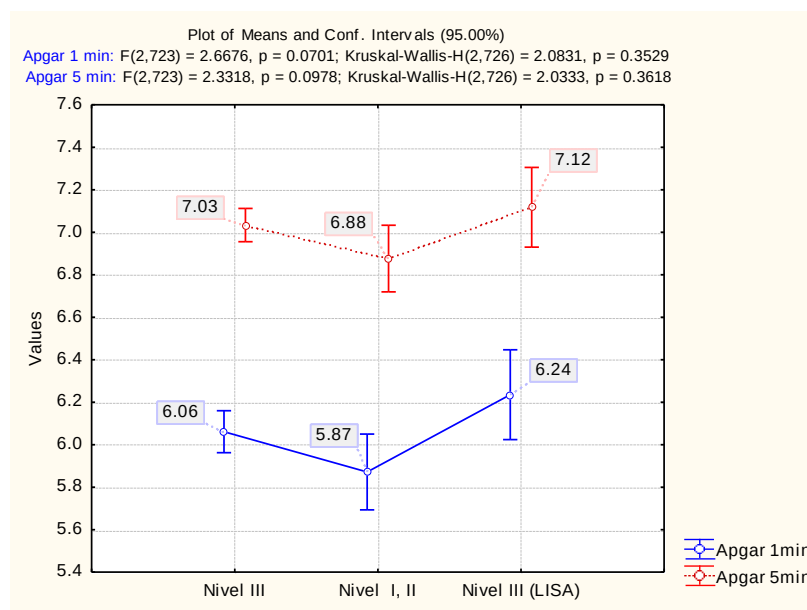


Figura 3.21. Valorile medii ale scorului Apgar la 1 minut și la 5 minute în loturile de studiu

Cel mai frecvent evaluarea scorului Apgar la nou-născuții prematuri la primul și al 5-lea minut de viață se notează cu 4-6 puncte. Acesta indică formele medii de suferință fetală hipoxică. Au fost evaluate valorile scorului Apgar la 1 minut și la 5 minute în dependență de nivelul maternității. Astfel, în lotul 1 scorul Apgar în primul minut a fost notat cu 0-3 puncte în 16 (3.36%) cazuri, cu 4-6 puncte în 284 (59.66%) de cazuri, ≥ 7 în 176 (36.97%). La 5 minute un copil (0.21%) a avut scorul Apgar mai mic de 3 puncte, 98 (20.59%) au avut 4-6 puncte și a crescut până la 377 (79.2%) numărul copiilor care au avut scorul Apgar ≥ 7 în al 5-lea minut. În lotul 2, a scăzut numărul copiilor care au avut scor Apgar la naștere 0-3 puncte, de la 15 (6.25%) în primul minut la 7 cazuri (2.92%) în al 5-lea minut și numărul copiilor care au avut scorul Apgar 4-6 puncte de la 148 (61.67%) în primul minut la 72 de cazuri (30.0%) în al 5-lea minut, iar frecvența valorilor mai mari de 7 puncte ale scorului Apgar a crescut de la 77 (32.08%) în primul minut până la 161 (67.08%) în al 5-lea minut. În lotul 3 frecvența valorilor scorului Apgar s-a micșorat de la 23 (67.65%) în primul minut până la 3 (8.82%) în al 5-lea minut, fără valori mai mici de 3 puncte, iar frecvența valorilor mai mari de 7 ale scorului Apgar s-a majorat de la 11 (32.35%) în primul minut până la 31 (91.18%) cazuri la 5 minute. Creșterea valorilor scorului Apgar în al cincilea minut ne vorbește despre un management corect al nou-născuților prematuri mai mici de 34 s.g. în sala de naștere [Tabelul A3.16, Figura 3.22].

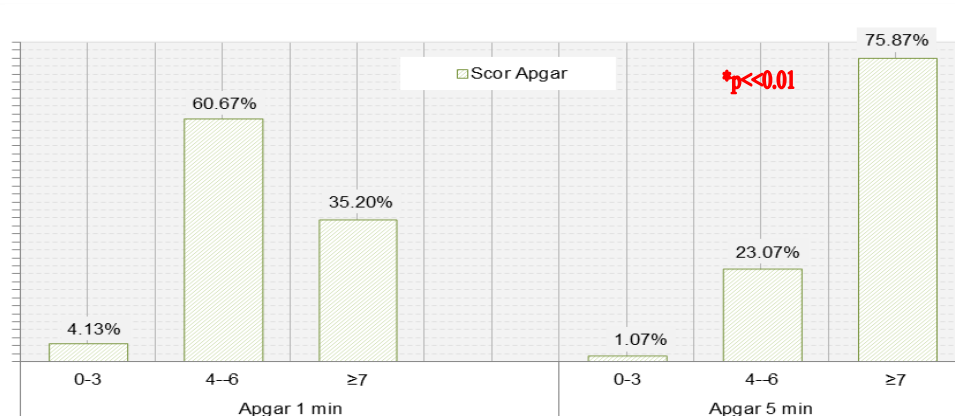


Figura 3.22. Scorul Apgar în lotul analizat

A fost efectuată analiza calitativă a scorului Apgar la 1 min. ($\chi^2=6.25$, $p=0.181$), care nu a evidențiat diferențe semnificative între loturile analizate în funcție de clasificarea scorului Apgar. De menționat că analiza scorului Apgar la minutul 5 între cele 3 loturi studiate a remarcat diferențe semnificative ($\chi^2=24.785$, $p<<0.01$, 95%CI). Astfel, în lotul nou-născuților proveniți din maternități de 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 LISA nou-născuți 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 [Figura 3.23]. Aceste rezultate denotă faptul că metodele de resuscitare sunt inegale.

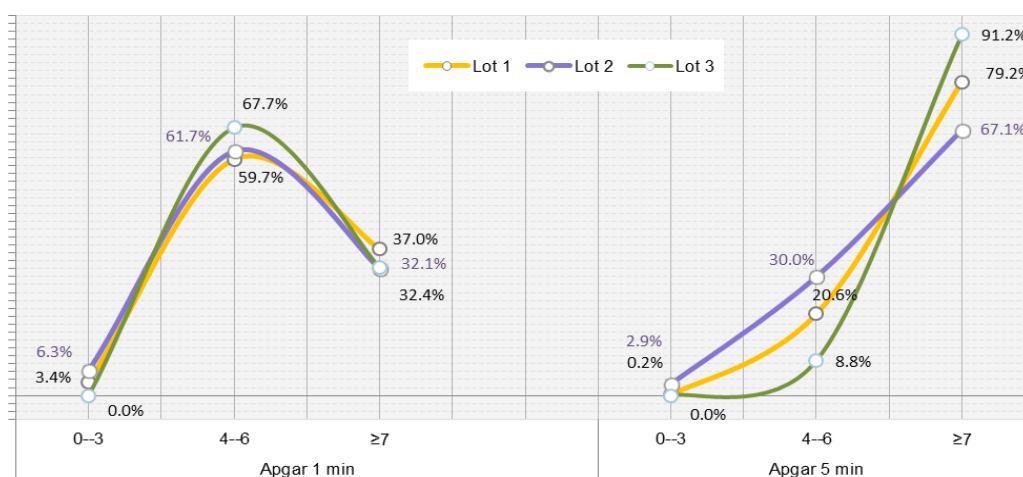


Figura 3.23. Scorul Apgar la 1 minut și 5 minute în loturile de studiu

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 până la 34 săptămâni nu au prezentat asfixie la naștere [Tabelul 3.6].

Tabelul 3.6. Asfixia în loturile studiate

Loturi de studiu	Lotul 1	Lot 2	Lotul 3	Total
Nivelul maternității	Nivel III	Nivel I, II	Nivel III – LISA	
Asfixie	Ușoară	430 90.34%	185 77.08%	34 100.00%
	Medie	24 5.04%	40 16.67%	0 0.00%
	Severă	9 1.89%	7 2.92%	0 0.00%
	Absentă	13 2.73%	8 3.33%	0 0.00%
	Total	476	240	34
				750

Rezultatele cercetării au demonstrat că există diferențe semnificative ($\chi^2=35.04$, $p<<0.01$, 95%CI) între gradul de asfixie al nou-născuților și nivelul maternităților. Astfel, 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. Forma medie de asfixie a fost de 3.03 ori mai mare în centrele de nivel I și II (16.67%) în comparație cu centrele de nivel III (5.04%). De menționat că toți nou-născuții care au beneficiat de LISA au prezentat forma ușoară de asfixie [Figura 3.24, Tabelul 3.7].

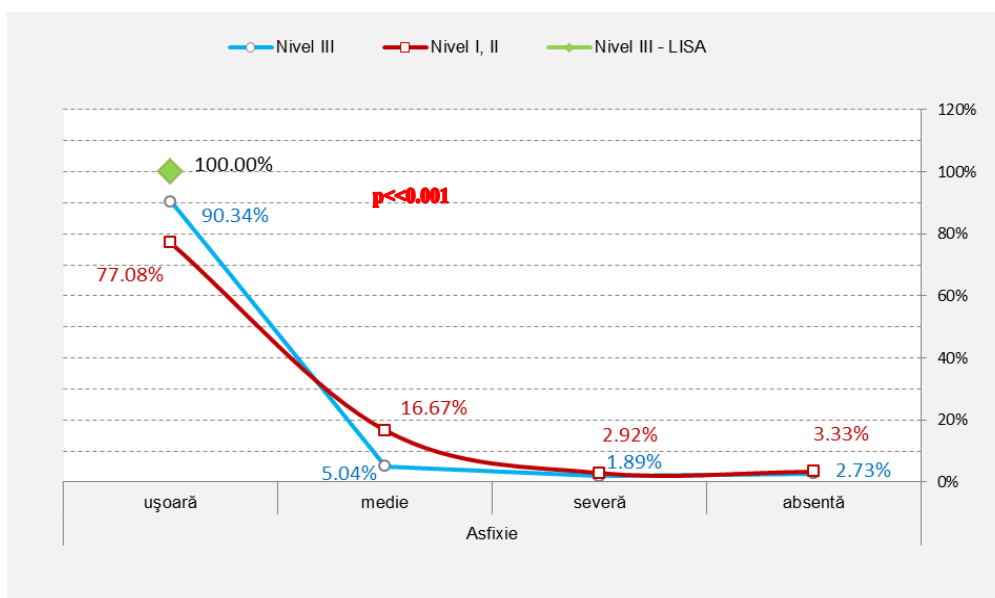


Figura 3.23. Asfixia în loturile studiate

Tabelul 3.7. Parametrii estimați în testarea asocierii asfixiei vs lot de studiu

df=6	Chi-pătrat χ^2	P
		95% interval de încredere
Pearson Chi-pătrat - χ^2	35.04133	p=.00000
M-L Chi-square	36.68026	p=.00000
Coeficient de corelație (Spearman Rank R)	3018353	p=.00105

Suferința respiratorie intrauterină și stresul postnatal impun aplicarea măsurilor de resuscitare neonatală prin ventilare cu presiune pozitivă. Dotarea tehnică a centrelor perinale de nivel primar și secundar permite aplicarea, la necesitate, a VPP cu balon și mască, iar la nivel terțiar – aplicarea VPP Neopuff. Sistemul Neopuff este un mecanism care asigură presiunea pozitivă dozată în căile respiratorii. Acesta are o supapă de control, care permite crearea valorilor necesare de CPAP sau PEEP. Avantajul Neopuff-ului constă în faptul că acesta poate genera un PIP mai consistent și împreună cu masca cu flux de oxigen este mult mai eficient în generarea unui PEEP consistent decât ventilatorul cu balon și mască [203].

În cercetarea noastră din totalul de 750 nou-născuți cu termen de gestație până la 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. La nivel primar și secundar 29.17% copii au avut nevoie de resuscitare cu utilizarea metodei de resuscitare cu balon și mască în 100% cazuri. În lotul 1 - 57.35% 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). Corelarea 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 (nivel I sau II) trebuiau să fie transportați la nivelul III [Tabelul A3.17, Figura 3.25].

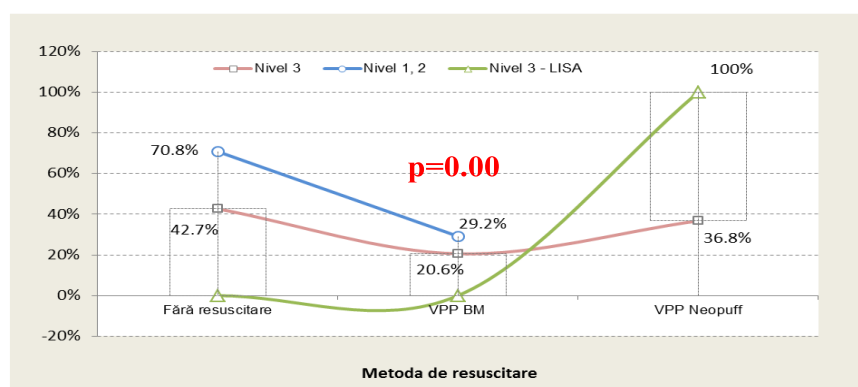


Figura 3.25. Metoda de resuscitare în loturile de studiu

3.10. Implicațiile administrării dexametazonului asupra incidenței sindromului de detresă respiratorie

Conform Consensului European în Managementul SDRDS 2016, administrarea antenatală a corticosteroizilor în cazul mamelor cu risc de naștere prematură îmbunătățește supraviețuirea, reduce riscul RDS, EUN și hemoragia intraventriculară și o singură doză nu pare a avea efecte adverse semnificative pe termen scurt pentru mamă sau făt. Terapia cu corticosteroizi este recomandată tuturor femeilor cu iminență de naștere prematură până la 34 s.g. În privința nou-născuților până la 26 s.g. sau în cazul sarcinilor gemelare la termen foarte mic sunt date limitate, deși există studii observaționale care susțin că administrarea antenatală a corticosteroizilor reduce mortalitatea chiar și la acești nou-născuți. La nașterile între 34 și 36 s.g., administrarea antenatală a corticosteroizilor reduce morbiditatea respiratorie pe termen scurt, dar nu reduce mortalitatea la acești nou-născuți și există date incerte asupra efectelor pe termen lung [67].

Efectul optim la administrarea corticosteroizilor este după 24 de ore după administrare, până la 7 zile. În caz de necesitate cura poate fi repetată, dar aceasta nu reduce riscul mortalității neonatale, dar reduce incidența SDRDS și complicațiile pe termen scurt. OMS recomandă repetarea dozei de corticosteroizi după 7 zile de la prima doză dacă se menține riscul de iminență de naștere prematură. Însă, în studiile efectelor pe termen lung s-a observat că nu se reduce rata decesului sau dizabilităților la vârsta școlară. Întrucât corticosteroizii sunt medicamente, administrarea acestora poate fi însoțită de efecte adverse precum întârzierea în creșterea intrauterină a fătului, apoptoza celulelor cerebrale și creșterea riscului infecției. Administrarea corticosteroizilor trebuie efectuată selectiv la gravidele cu iminență de naștere prematură.

Este recomandată administrarea corticosteroizilor gravidelor cu termenul până la 39 s.g., care urmează operație cezariană selectivă fără activitate de naștere [254]. În studiul efectuat s-a remarcat o incidență a administrării dexametazonului de 65.9% (494 cazuri), dintre care 309 (41.2%) au primit cura completă cu dexametazon, iar 176 (23.46) – cura incompletă. 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 dexametazon, 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 copii 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 formă severă se remarcă faptul că 9.1% din cazuri au urmat cură incompletă cu dexametazon, iar 5.3% nu au urmat terapia cu dexametazon [Tabelul A3.18, Figura 3.26]. Acest rezultat poate fi interpretat ca o potențială asociere între cura completă cu dexametazon și scăderea frecvenței cazurilor cu SDRDS formă severă.

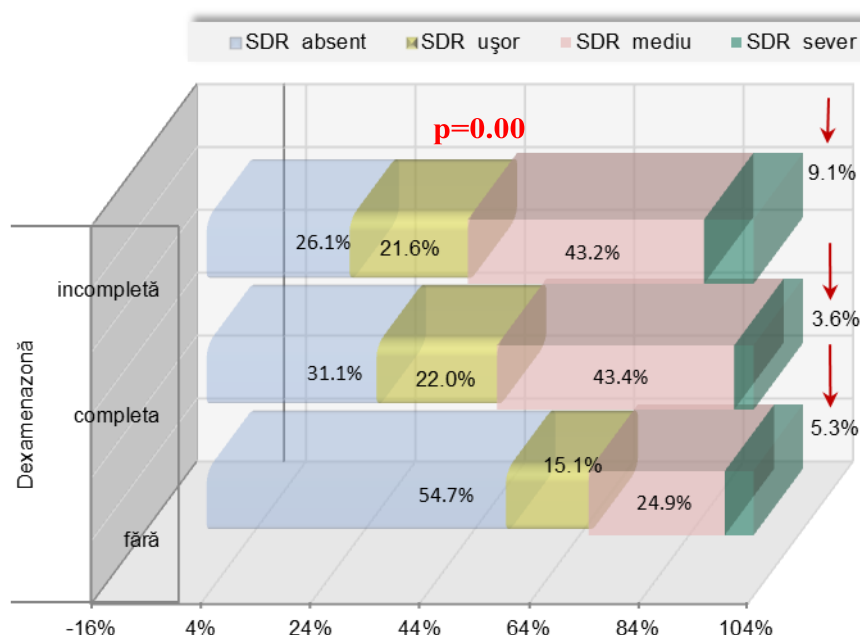


Figura 3.26. Cura cu dexametazon vs sindromul de detresă respiratorie

3.11. Corelația dintre gradul de severitate a SDRDS și vârsta de gestație

Deși alveolele au o structură imatură, pneumocitele de tip 2 care sunt implicate în sinteza surfactantului sunt foarte sensibile la factorii de stres. Pulmonii fetali 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.

Sinteza structurilor proteice și lipidice a surfactantului în alveolocite tip 2 se produce rapid, dar prelucrarea și depozitarea surfactantului și secreția ulterioară în spațiul alveolar are loc în câteva ore. Ciclul de la etapele inițiale ale sintezei surfactantului până la atingerea concentrației maxime în alveole durează aproximativ 3 zile. Pornind de la aceasta, nou-născutul cu SDRDS are nevoie de cel puțin 3 zile pentru sinteza necesară de surfactant. Este relevant faptul că o parte din componentele surfactantului, lipide și proteine, sunt reabsorbite de către pneumocitele de tip II și sunt reutilizate pentru secreția ulterioară a surfactantului. Terapia cu surfactant suplinește cantitatea alveolară de surfactant alveolar, acest surfactant exogen devine un substrat metabolic pentru surfactantul endogen. Administrarea profilactică a surfactantului în sala de naștere reduce semnificativ riscul

dezvoltării SDRDS și severitatea acestuia. În acest fel s-a reușit să fie oprită dezvoltarea patologiei la unii nou-născuți. Însă evoluarea patologiei la unii copii demonstrează faptul că patologia este multifactorială. Incidența și gradul de severitate a 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 – 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 terapia 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.) ($p=0.000$, 95% CI).

Vârsta de gestație a prezentat valori semnificativ mai mici în cazul formelor severe de detresă respiratorie, valorile medii fiind cuprinse între 27.2 ± 1.8 și 29.6 ± 2.8 . În formele moderate de detresă respiratorie vârsta de gestație a prezentat valori medii între 29 ± 1.6 și 30.5 ± 2.4 [Tabelul A3.19, Figura 3.27, Tabelul 3.8].

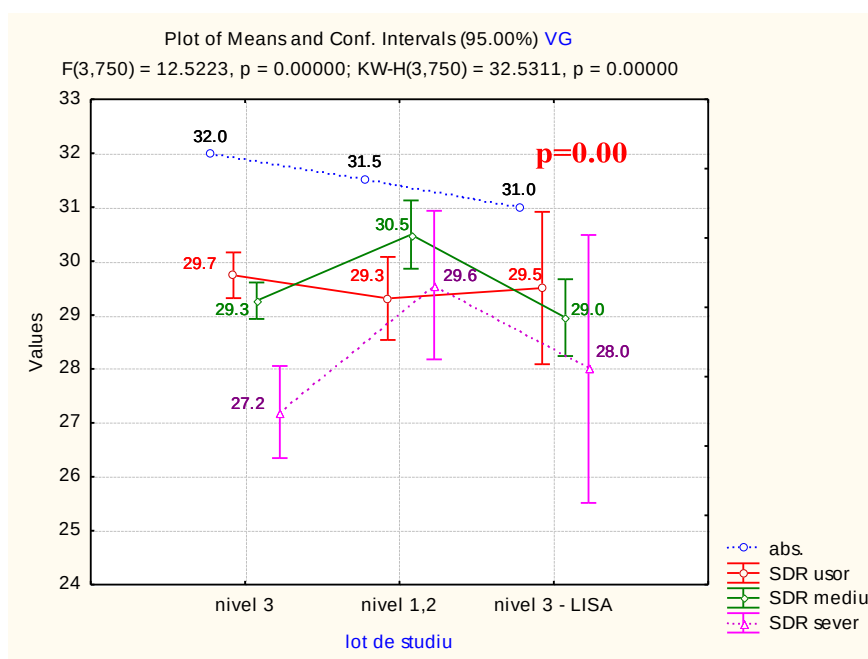


Figura 3.27. Valorile medii ale VG în loturile de studiu vs SDRDS

Tabelul 3.8. Testul pentru compararea valorilor VG în loturile studiate vs SDRDS

Test	95% interval de confidență	p
Levene Test of Homogeneity of Variances	6.518527	0.000
Kruskal-Wallis Test	32.5311	0.000

3.12. Incidența displaziei bronhopulmonare în dependență de termenul de gestație

Unul din cele mai importante semne este greutatea extrem de mică la naștere (400-1000 g). Mai mult, la majoritatea acestor copii s-a efectuat terapia antenatală cu corticosteroizi și terapia postnatală cu surfactant, iar semnele SDRDS erau ușoare sau de gravitate medie. Ei pot necesita ventilație artificială a pulmonilor cu presiune joasă la inspir și concentrații mici ale oxigenului pentru tratamentul SDRDS, pneumoniei, apneii. Scăderea concentrației oxigenului până la concentrația aerului de cameră se produce în câteva zile. De obicei, în această perioadă prematurii se află la VAP, deși necesarul lor de oxigen este minimal. Abia după câteva zile se dezvoltă semne de progresare a suferinței respiratorii. Aceasta este cauzată de asocierea infecției bacteriene și/sau persistența ductului arterial semnificativ funcțional. În această fază are loc cronicizarea procesului pulmonar (la 7 zile). Odată cu apariția „Noii DBP”, s-a modificat și tabloul imagistic în direcția înlocuirii zonelor de fibroză și emfizem până la zone difuze de hiperecogenitate până la zone de hiperinflație, cu țesut pulmonar neuniform și apariția indurațiilor fine sau dure, care se răspândesc până la periferia plămânului. Acești copii necesită aflare la ventilație mecanică perioade îndelungate.

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 displazie bronhopulmonară 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 ($H_{KW}=9.41$, $p=0.0022$, 95% CI) [Tabelul 3.20, Figura 3.28].

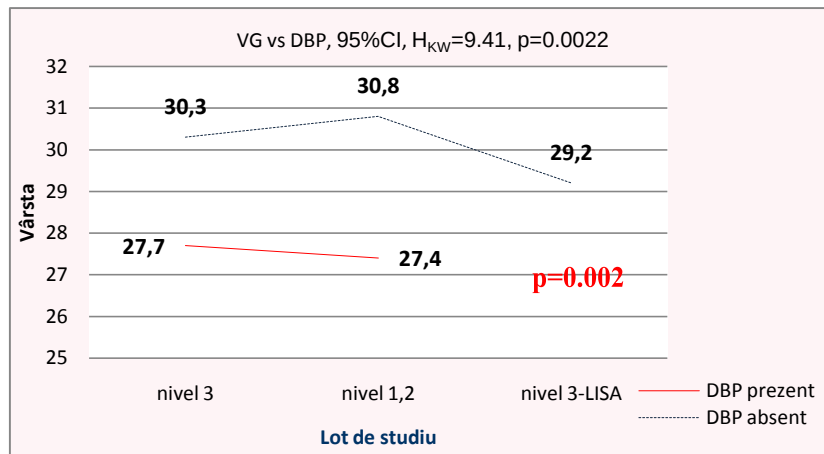


Figura 3.28. Valorile medii ale VG în loturile de studiu vs DBP

3.13. Incidența retinopatiei prematurului în dependență de termenul de gestație

Deși etiopatogenia ROP este multifactorială, asupra dezvoltării ei în primul rând influențează factorul de imaturitate a retinei și nivelul oxigenării sângelui arterial în retină. În faza fetală precocă, retina nu este vascularizată. În măsura avansării termenului de gestație apar vase retiniene noi și concresec în jurul nervului optic de la centru spre periferie. Dezvoltarea vaselor retinei începe la aproximativ 16 s.g. și, de regulă, atinge apogeul la 36 s.g. Copiii adânc prematuri, cu GFMN și GEMN, au retina insuficient vascularizată și partea externă a retinei este mai mult expusă leziunilor. După nașterea prematură inducerea ROP este în relație cu fazele dezvoltării retinei. În prima fază are loc încetinirea creșterii și distrugerea vaselor retiniene sub influența hiperoxiei. În faza a doua are loc inhibarea neovascularizării induse de hipoxie. În cazul hipercapniei și hiperoxiei are loc dilatarea vaselor și ca rezultat crește fluxul sangvin și impregnarea retinei. Acest fenomen induce procesul de reglare inversă și inhibă sinteza VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), precum și reținerea procesului normal de vascularizare a retinei.

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. la nivelul 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 posibil argumentat prin aplicarea măsurilor non-invasive de suport respirator la nivelul 3 [Tabelul 3.9, Figura 3.29].

Tabelul 3.9. Indicatorii statistici ai VG în loturile de studiu vs ROP

Lot	DBP	Media VG	Media		Dev. std	Er. Std	Min	Max	Q25	Mediana	Q75
			-95%	+95%							
Nivel III	Prezent	25.3	24.4	26.3	1.2	0.4	24.0	28.0	25.0	25.0	26.0
	abs.	30.3	30.1	30.5	2.4	0.1	23.0	34.0	28.0	31.0	32.0
Nivel I, II	Prezent	27.0	27	28	1.1	0.2	27.0	28.0	27.0	27.0	27.0
	abs.	30.8	30.5	31.1	2.4	0.2	24.0	34.0	29.0	31.0	33.0
Nivel III –	Prezent	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
LISA	abs.	29.1	28.6	29.7	1.6	0.3	26.0	32.0	28.0	29.0	30.0

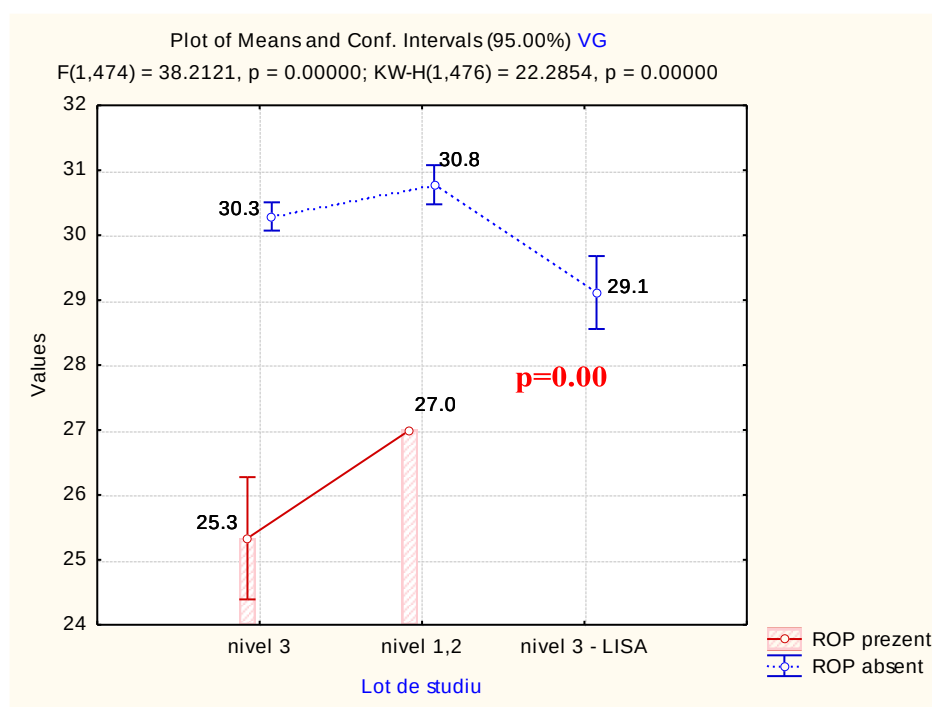


Figura 3.29. Valorile medii ale VG în loturile de studiu vs ROP

3.14. Corelația dintre termenul de gestație și apariția hemoragiei intra- / periventriculare

Hemoragia intra- și periventriculară este o cauză foarte comună a prematurității. Cele mai frecvent HIV și HPV apar la nou-născuții < 32 s.g. În acest proces sunt implicate proeminența matricei germinative, colecții celulare și vasculare mari ale celulelor precursor neurogliale în creierul în curs de dezvoltare, de unde își au originea majoritatea hemoragiilor. Acest loc al hemoragiilor în matricea germinativă tinde să se modifice cu creșterea termenului de gestație. La copiii mai mici de 28 s.g. hemoragia apare în special în matricea corpurilor nucleului caudal, dar la nou-născuții mai maturi, locul primar al hemoragiilor îl constituie capul nucleului caudat la nivelul foramenului Monro.

Copiii prematuri născuți la maternitate de nivelul III la t.g. de 30.2 ± 2.5 (de la 30.0 până la 30.5 s.g.) nu au dezvoltat hemoragii intra- și periventriculare; hemoragia periventriculară (HPV) ca o comorbiditate a SDRDS a fost diagnosticată la t.g. medie de 31.4 ± 1.5 s.g. (de la 31.0 până la 31.9); hemoragie intraventriculară (HIV) au manifestat prematurii cu v.g. medie 28.5 ± 2.0 (de la 27.8 până la 29.2). La nivelul primar și secundar vârsta medie pentru dezvoltarea hemoragiilor intra- și periventriculare este mai mare; HPV la 31.8 ± 1.5 s.g. (de la 31.2 până la 32.4 s.g.), HIV – 29.7 ± 2.7 s.g. (de la 28.2 s.g. la 31.2 s.g.), la v.g. medie de 30.7 ± 2.4 (de la 30.4 până la 31.0) nu au fost înregistrate. La nivelul 3 – LISA s-a dezvoltat doar HIV la vârsta medie de gestație 28.5 ± 0.5 s.g. (de la 27.9 s.g. până la 29.1 s.g.). Vârsta de gestație prezintă valori semnificativ mai mici la nou-născuții ce au prezentat hemoragii intraventriculare ($H_{KW}=7.976$, $p < 0.01$, 95%CI), iar în cazul nou-născuților prematuri proveniți din maternitatea de nivel III VG prezintă valori medii semnificativ mai mici comparativ cu lotul 2 de studiu 28.5 ± 2 (lotul 1 și 3), respectiv 29.7 ± 2.7 (lot 2) ($p=0.00$) [Tabelul A3.21, Figura 3.30]. În cazul nou-născuților care au prezentat hemoragie periventriculară sunt remarcate valori ale vârstei de gestație semnificativ mai mari.

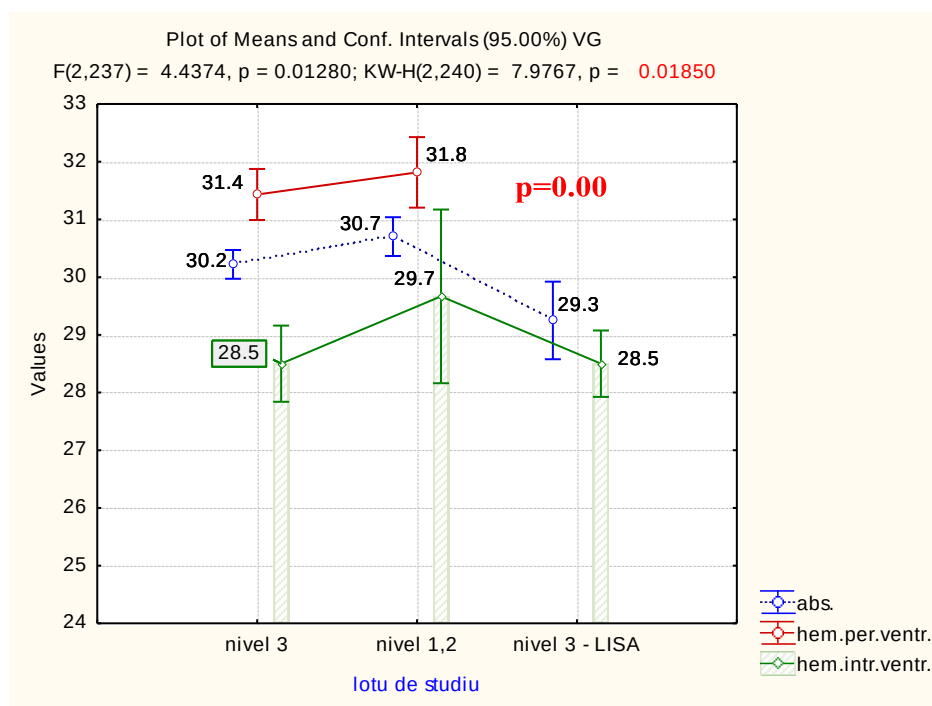


Figura 3.30. Valorile medii ale VG în loturile de studiu vs HIV/HPV

3.15. Implicarea asfexiei în apariția hemoragiei intra- / periventriculare

Studiul asocierii gradului de asfexie cu apariția hemoragiei intraventriculare sau periventriculare a demonstrat faptul că în formele severe de asfexie riscul pentru apariția

hemoragiei intraventriculare este semnificativ. În urma studiului s-au obținut incidențe diferite ale HIV în dependență de gradul asfixiei.

Riscul relativ de a dezvolta hemoragie intraventriculară este de 3.9 ori mai mare la copiii care au prezentat forme severe de asfixie în comparație cu nou-născuții care nu au prezentat asfixie severă (HR=3.987; 95%CI →2.56-5.07). Însă asocierea dintre hemoragia periventriculară și gradul de asfixie nu a putut fi demonstrată, rezultatele nu au indicat o corelație semnificativă în acest caz [Tabelul 3.10, 3.11, 3.12, Figura 3.31].

Tabelul 3.10. Implicarea asfixiei în apariția hemoragiei intra-/periventriculare

ASFIXIE	Hemoragie intra-/periventriculară			Total
	Absentă	Hem. periventriculară	Hem. intraventriculară	
Absentă	16	3	2	649
%	76.19%	14.29%	9.52%	
Ușoară	541	63	45	64
%	83.36%	9.71%	6.93%	
Medie	52	4	8	16
%	81.25%	6.25%	12.50%	
Severă	11	1	4	21
%	68.75%	6.25%	25.00%	
Total	620	71	59	750

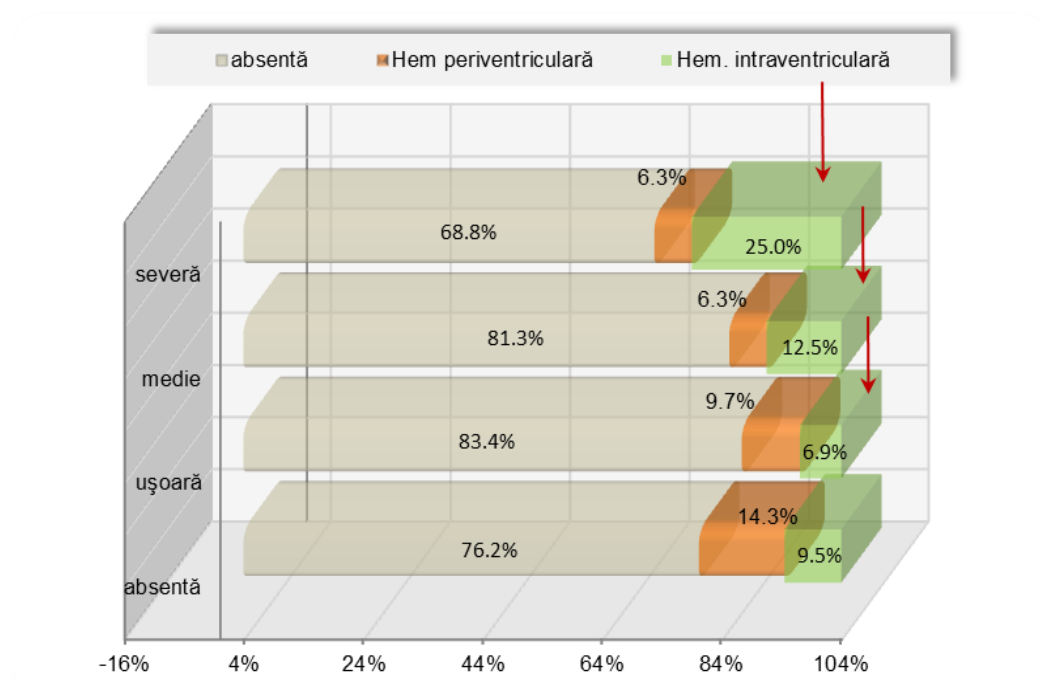


Figura 3.31. Implicarea asfixiei în apariția hemoragiei intra- /periventriculare

Tabelul 3.11. Parametrii estimați în testarea asocierii asfixiei în apariția hemoragiei intra-/periventriculare

df=6	Chi-pătrat χ^2	P 95% interval de încredere
Pearson Chi-pătrat - χ^2	24.47220	p=.010614
M-L Chi-square	23.10239	p=.023071
Coeficient de corelație (Spearman Rank R)	.554075	p=.012951

Tabelul 3.12. Riscul asfixiei în apariția hemoragiei intraventriculare la nou-născutul prematur

Asfixie	B	S.E.	Wald	Sig.	Hazard Ratio (HR)	95% CI for EXP(β)	
				p-value	Exp(β)	Lower	Upper
Ușoară	0.214	0.001	0.271	0.4571	1.113	0.908	3.712
Medie	0.681	0.002	1.664	0.0562	2.514	1.843	6.877
Severă	1.983	0.001	8.971	0.0051	3.987	2.561	5.072

CI – interval de confidență, HR – rata hazardului (risc), S.E. – eroare standard

3.16. Supraviețuirea nou-născuților în dependență de nivelul maternității

Rata mortalității crește odată cu scăderea vârstei gestaționale, copiii născuți prematur și având o greutate corporală mai mică decât în mod normal prezintă un risc și mai înalt. Copiii născuți până la 32 de săptămâni de gestație reprezintă aproximativ 16% din totalul nașterilor premature. În toate regiunile, ratele de mortalitate și morbiditate sunt cele mai ridicate anume în acest grup, cu toate că îmbunătățirea îngrijirii medicale a condus la îmbunătățirea supraviețuirii și a rezultatelor pe termen lung printre copiii extrem de prematuri, în mod semnificativ, în țările cu venituri ridicate. În toate regiunile ponderea înaltă a deceselor se datorează copiilor care sunt născuți prematur, în special în țările cu venituri mici, în care de multe ori chiar lipsește asistența de bază.

A fost evaluată rata de supraviețuire în dependență 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, 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 ($\chi^2=12.39$, $p=0.034$, $r=-0.543$, 95%CI) [Tabelul A3.22, 3.13 Figura 3.32].

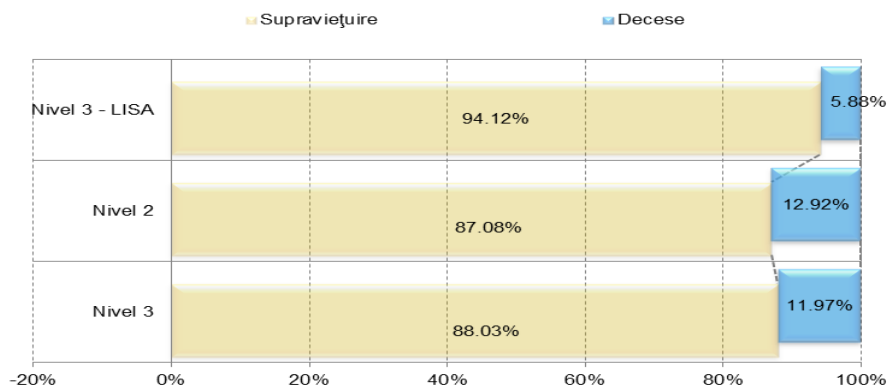


Figura 3.32. Evoluția nou-născuților în maternitate

Tabelul 3.13. Parametrii estimați în testarea asocierii evoluției în maternitate a nou-născuților prematuri vs loturile de studiu

df=2	Chi-pătrat χ^2	P 95% interval de încredere
Pearson Chi-pătrat - χ^2	12.396250	p=.0349752
M-L Chi-square	11.636777	p=.0344115
Coeficient de corelație (Spearman Rank R)	-.5437	p=.0388183

Metoda Kaplan-Meier este o tehnică statistică neparametrică ce determină probabilitățile de supraviețuire în timp, acceptă lucrul cu date cenzurate și permite introducerea de noi cazuri în perioada de cercetare. Curba Kaplan-Meier reprezintă evoluția probabilității de supraviețuire în timp. Ca metodă de calcul într-un mod de exprimare vag, aceasta reprezintă numărul de cazuri în viață raportat la numărul total de cazuri de la începutul studiului.

Curba de supraviețuire arată cum variază proporția de pacienți în viață (sau care nu au realizat evenimentul predefinit (deces etc.) în timp. Astfel, se pornește de la 100% supraviețuitori la începutul studiului, acest număr scăzând pe măsură ce timpul trece. Curbele de supraviețuire afișează grafic supraviețuirea procentuală în funcție de timp; timpul 0 nu este o dată specificată din calendar sau ziua în care a început studiul, ci este momentul în care fiecare pacient este înrolat în studiu.

Pentru a construi curba de supraviețuire trebuie să ne imaginăm că am inclus toți pacienții în același moment, la $t=0$. Pe axa absciselor (axa timpului) se consideră mai multe intervale corespunzătoare perioadelor consecutive, momentul $t = 0$ fiind considerat, pentru toți pacienții, momentul începerii tratamentului. La timpul $t=0$, toți pacienții sunt în viață, astfel că $Y=100\%$. Apoi, decesul fiecărui pacient este vizibil ca o treaptă în jos de-a lungul curbei. Dacă studiul (și astfel axa X) se întinde destul, Y poate atinge valoarea 0. După

trecerea a t intervale de timp se poate calcula (și reprezenta grafic) proporția pacienților care au supraviețuit cel puțin durata t . Deci, variabila timp este o durată (perioadă) de timp, dar nu o dată calendaristică. Ea reprezintă numărul de perioade de timp de la data inițială.

Există două metode prin care se pot efectua curbe de supraviețuire: (1) metoda actuarială, în care axa X este divizată în intervale regulate (de ex., luni sau ani) și supraviețuirea este calculată pentru fiecare interval, și (2) metoda Kaplan-Meier, prin care supraviețuirea este recalculată de fiecare dată când moare un pacient. Metoda din urmă este cea preferată. În metoda Kaplan-Meier, pentru a calcula fracțiunea de pacienți care a supraviețuit la sfârșitul unui interval de timp, se divide numărul de pacienți vii la sfârșitul acelui interval la numărul de supraviețuitori la începutul intervalului (excluzând „cenzurații” și de la numărător, și de la numitor).

Comparații între funcții de supraviețuire. Dacă sunt mai multe grupuri de date care reprezintă funcții diferite de supraviețuire, atunci acestea pot fi comparate prin teste statistice ca:

- Log Rank (Mantel-Cox)
- Cox'sF-Test.

Aceste teste reprezintă statistici de tip Chi-pătrat (χ^2), pentru care se poate calcula nivelul de semnificație (p) pentru un anumit interval de confidență. 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. În cazul nou-născuților prematuri din maternitatea de nivel III rata de supraviețuire scade semnificativ după 78 de zile postnatal, ajungând la 23.47% la 109 zile. Acest aspect poate fi explicat de patologia complexă a acestor nou-născuți. După 78 de zile postnatal în lotul 2 de studiu rata de supraviețuire se menține la 78.9%, fără a mai înregistra scăderi [Tabelul A3.23, 3.14, Figura 3.33].

Datorită faptului că durata de supraviețuire nu prezintă o distribuție neomogenă și nu este normală, compararea timpului de supraviețuire s-a realizat pe baza valorilor mediane.

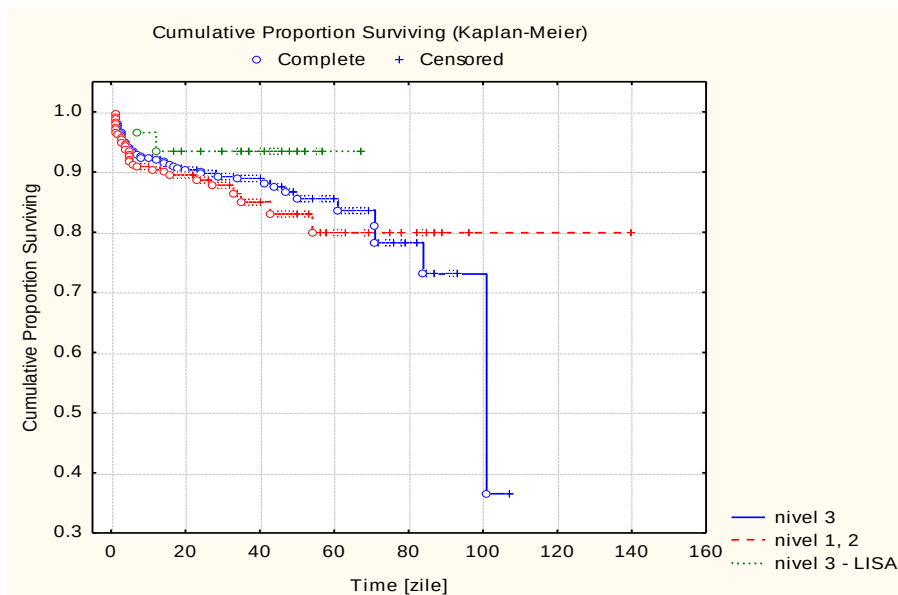


Figura 3.33. Curbele de supraviețuire Kaplan-Meier vs lotul de studiu

Tabelul 3.14. Rezultatul comparației supraviețuirii Kaplan-Meier în funcție de lotul de studiu

F (95% interval de confidență)			P
Cox'sF-Test	T1 = 56.31788 T2 = 3.682118	F = 10.863358	p = 0.012169
Log-Rank Test	WW = 1.6413 Sum = 57.739 Var = 3.2267	Test statistic = 7.9137233	p = 0.036086

Timpul de supraviețuire a fost semnificativ mai mare ($H_{\text{Kruskal-Wallis}}=15.93$, $p<<0.01$) în lotul nou-născuților prematuri proveniți din maternitate de nivel III cu LISA (39.4 ± 13.5) [Tabelul 3.15, 3.16, Figura 3.34].

Tabelul 3.15. Indicatorii statistici ai duratei de supraviețuire în loturile de studiu

Lot	Media Timp suprav.	Media		Dev. std.	Er. std.	Min	Max	Q25	Mediana	Q75
		-95%	+95%							
Nivel III	16.1	9.9	22.2	23.2	3.1	1.0	101.0	2.0	5.0	18.0
Nivel I, II	10.5	5.4	15.6	13.9	2.5	1.0	54.0	1.0	5.0	14.0
Nivel III – LISA	9.5	-22.3	41.3	3.5	2.5	7.0	12.0	7.0	9.5	12.0

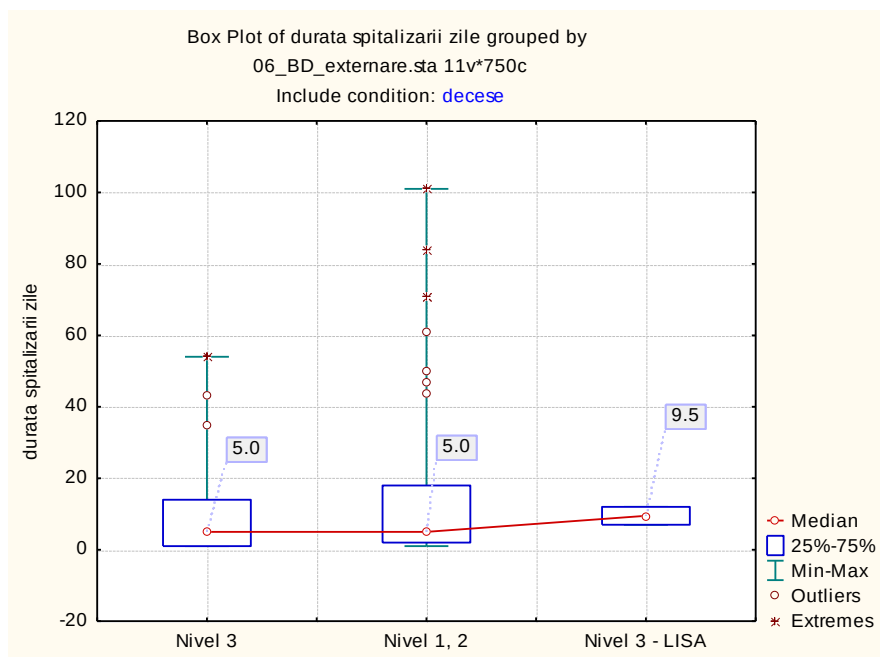


Figura 3.34. Valorile medii ale timpului de supraviețuire în lotul de studiu

Tabelul 3.16. Testul pentru compararea valorilor medii ale timpului de supraviețuire

Test	95% interval de confidență	P
Levene Test of Homogeneity of Variances	3.175715	0.007619
Kruskal-Wallis Test	15.9393	0.000000

3.17. Mortalitatea prematurilor în dependență de termenul de gestație

În urma studierii valorilor vârstei de gestație la nou-născuții supraviețuitori și decedați s-a observat că vârsta medie de gestație la copiii supraviețuitori la nivelul 3 a reprezentat 30.5 ± 2.3 s.g. (cu valori de la 30.3 s.g. până la 30.8 s.g.), la nivelul I și II a fost de 30.9 ± 2.2 s.g. (cu valori de la 30.6 s.g. până la 31.2 s.g.), la nivelul III cu LISA – 29.2 ± 1.6 (cu valori de la 28.6 s.g. până la 29.8 s.g.).

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) [Tabelul A3.24, 3.17, Figura 3.35].

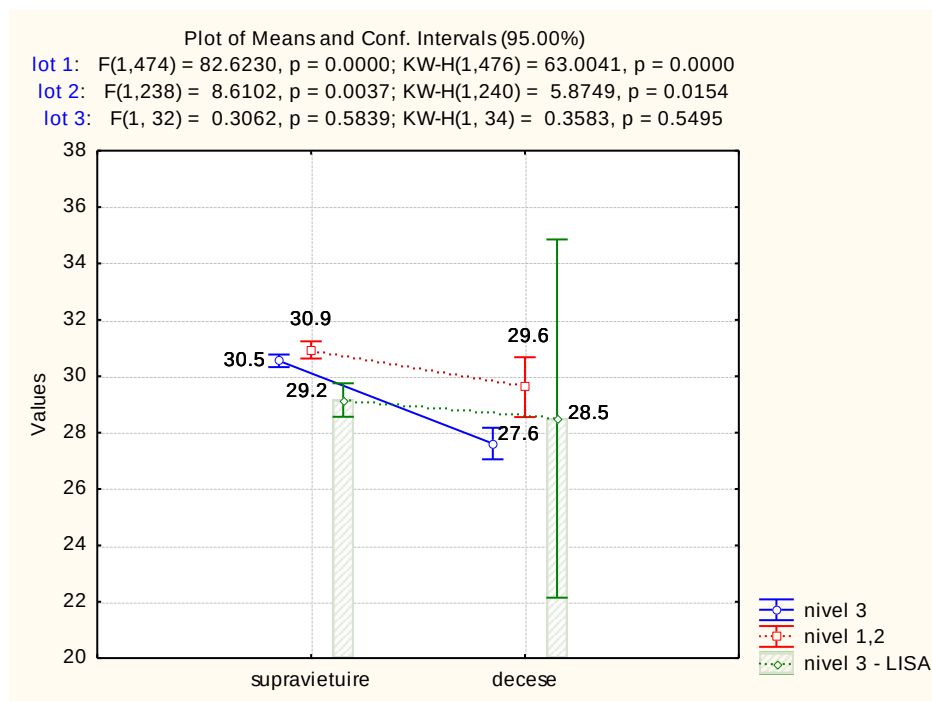


Figura 3.35. Valorile medii ale vârstei de gestație în lotul de studiu

Tabelul 3.17. Testul pentru compararea vârstei de gestație vs supraviețuirea

Test	95% interval de confidență	P
Levene Test of Homogeneity of Variances	3.773988	0.002212
Kruskal-Wallis Test	22.46461	0.000000

3.18. Mortalitatea prematurilor în dependență de gradul de detresă respiratorie

Dificultățile de respirație sunt cele mai comune probleme care se întâlnesc la copiii prematuri. Datorită progreselor rapide în știința medicală și evoluției tehnologiilor medicale, majoritatea copiilor primesc asistență medicală complexă, cu diferit nivel de suport respirator în secția de terapie intensivă neonatală.

Cea mai frecventă formă de suport respirator folosită în primele minute de viață în sala de naștere este T-piece, care poate asigura un PEEP potrivit pentru recrutarea pulmonară a nou-născutului prematur și menținerea unei capacități reziduale pulmonare adecvate. Această metodă însă poate fi limitată de gradul înalt de suferință respiratorie.

Dacă există semne de suferință respiratorie în progresie, este cel mai bine să fie utilizat cât mai devreme CPAP și să nu se aștepte ca starea copilului să se deterioreze. Aceasta a fost asociată cu reducerea semnificativă a necesarului de intubație. Studiile recente au sugerat că utilizarea CPAP (recomandabil 5-7 cm H₂O) este superioară folosirii aerului de cameră. CPAP se asociază cu insuficiența respiratorie mai redusă și mortalitatea mai mică. Cu toate acestea, utilizarea CPAP în sala de naștere poate eșua la sugarii cu GEMN, aproximativ 34-83% din acest grup de nou-născuți necesită intubare endotraheală

cu ventilație mecanică. Acest lucru poate fi probabil explicat prin întârzierea terapiei cu surfactant la acești copii. În studiul nostru aproximativ 23% de nou-născuți au necesitat ventilație mecanică în urma eșecului aflării la suport respirator CPAP. O parte din ei – 12% au necesitat suport respirator cu frecvență înaltă (HFOV). Este îmbucurător faptul că chiar în cazul agravării stării acestor copii, care implică necesitatea administrării suportului respirator mai agresiv, ei au răspuns pozitiv la măsurile din urmă, având o dinamică pozitivă.

Ventilația cu frecvență înaltă este un tip de ventilație non-invazivă care administrează respirații cu frecvență înaltă folosind spații mici de volume Tidal și inflarea pas cu pas. Beneficiile HFOV includ menținerea frecvenței respiratorii și MAP și reduc reținerea CO₂. Alegerea regimurilor de ventilație și menținerea lor este o provocare. Studiile au arătat că folosirea HFOV reduce atelectaziile în 24 de ore după eșecul CPAP. Conform Consensului European de Management al Sindromului de Detresă Respiratorie a nou-născuților prematuri, suportul respirator în forma ventilației mecanice poate salva viața, dar poate provoca leziuni pulmonare și protocoalele clinice ar trebui direcționate spre evitarea ventilării mecanice unde este posibil, prin folosirea suportului respirator non-invaziv precum CPAP [67].

A fost evaluată supraviețuirea nou-născuților cu termen de gestație mai mic de 34 de săptămâni în dependență de severitatea SDRDS. Din totalul copiilor examinați, 463 au prezentat SDRDS de diferită severitate: ușoară – 19.5%, medie – 36.8% și gravă – 5.5%. De menționat că severitatea patologiei influențează rata de supraviețuire și deces. Astfel, rata de supraviețuire a fost cea mai înaltă la 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 [Tabelul A3.25, 3.18, Figura 3.36].

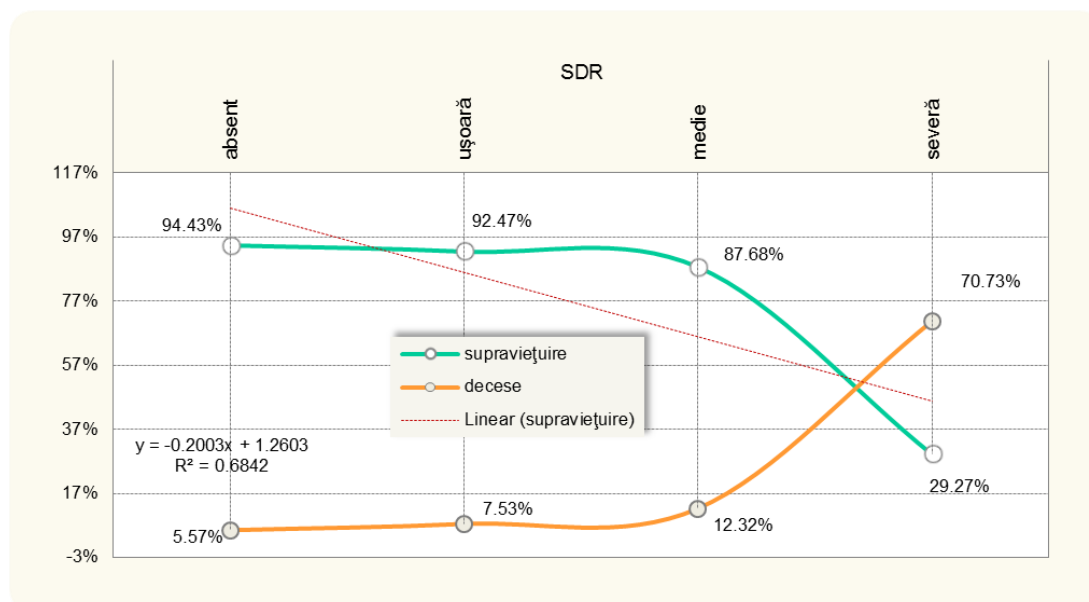


Figura 3.36. Severitatea SDRDS în loturile studiate vs decese

Tabelul 3.18. Parametrii estimați în testarea asocierii gradului sindromului de detresă respiratorie vs decese

df=3	Chi-pătrat χ^2	P 95% interval de încredere
Pearson Chi-pătrat - χ^2	147.9295	p=0.0000
M-L Chi-square	93.28579	p=0.0000
Coeficient de corelație (Spearman Rank R)	.5810946	0.000

3.19. 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. Pentru acest studiu s-a aplicat metoda *ENTER*, în care toți predictorii au fost incluși într-un singur pas, rezultatele testului Hosmer-Lemeshow ($\chi^2 = 6.51$, $df=6$, $p=0.314$, $95\%CI$) au indicat faptul că modelul este corespunzător. Valoarea R^2 Nagelkerke egală cu 0.679 sugerează faptul că modelul a fost predictibil, contribuția explicativă a variabilelor în predicție a avut semnificație statistică, iar mărimea efectului a fost mare [Tabelul 3.19]. Valoarea coeficientului de corelație $R=0.761$ indică o corelație mare între variabilele predictor simultan și variabila independentă (resuscitare). Valoarea lui R^2 (0.579) denotă faptul că în 57.9% din cazuri supraviețuirea a fost semnificativ influențată de variabilele independente introduse în studiu [Tabelul 3.20].

Tabelul 3.19. Testul pentru verificarea validității modelului (metoda ENTER)

HosmerandLemeshow Test			
Step	Chi-square (Testul χ^2)	df (grade de libertate)	Sig.p (nivel de semnificație)
1	6.517	6	0.3147

Tabelul 3.20. Rezultatul verificării puterii de predicție a modelului

Model Summary				
	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	0.761	0.5791	0.607	0.00217

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 ($HR=2.901 \rightarrow 95\%CI: 2.31-4.05$), 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 [Tabelul A3.26, Figura 3.37].

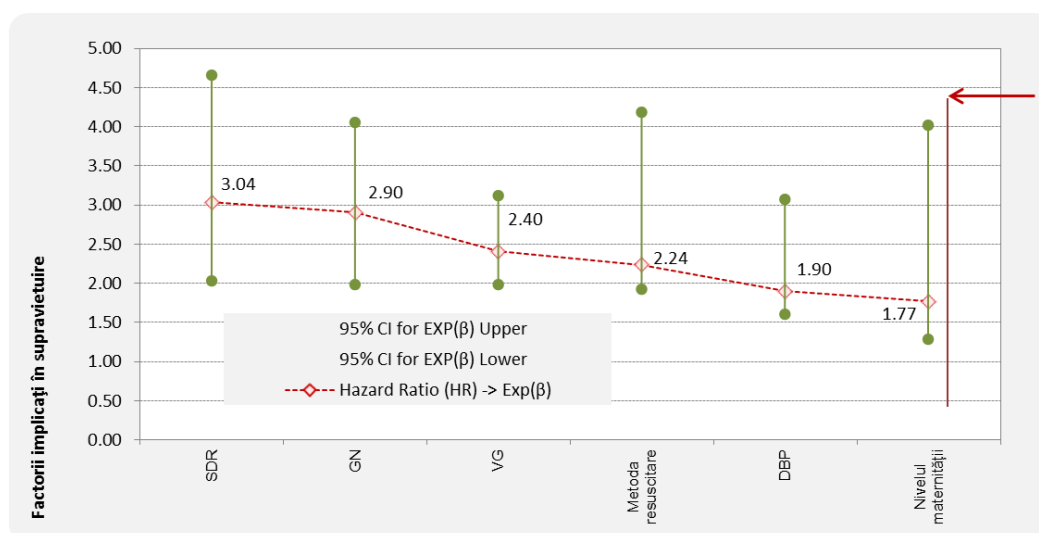


Figura 3.37. Valorile Hazard Ratio (HR) în cadrul analizei multivariate privind factorii de risc în decesul nou-născutului prematur

3.20. Concluzii la capitolul 3

1. 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 a asistenței perinatale.

În perioada 2004-2012 numărul copiilor cu GFMN și GEMN transportați *in utero* la nivel terțiar a crescut semnificativ, în special această majorare s-a observat în grupul copiilor ≤ 999 g – de la 1% (3 copii) în anul 2004 până la 18,3% (53 de copii) în 2012. Numărul copiilor cu masa la naștere 1000-1499 g s-a dublat.

2. Patologia maternă a înregistrat o creștere continuă: ITU de la 42% la 65.2%, preeclampsia de la 8% la 27%, sarcina multiplă de la 6.7% la 16.2%, operația cezariană de la 14% la 31,9%.

3. Evaluarea morbidității și mortalității nou-născuților cu GFMN și GEMN transportați *in utero* vs transport postnatal, în perioada 2004-2012, a evidențiat o diferență semnificativă între aceste 2 grupe de copii. La copiii care au fost transportați postnatal s-a constatat o incidență mai mare a următoarelor patologii: hipoglicemia (20.7 vs 12.9, $p < 0.001$), hipotermia (3.1 vs 0.6, $p < 0.001$), IIU (35.9 vs 22.5, $p < 0.001$), 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 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 mai frecvent s-a întâlnit hemoragia pulmonară (3.7 vs 1.3, $p < 0.001$), 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.

4. Diagnosticul și gradul de severitate a SDRDS se pot modifica în dependență de strategia suportului respirator în sala de naștere și vârsta de gestație a nou-născutului. Vârsta de gestație a prezentat valori semnificativ mai mici în cazul formelor severe de detresă respiratorie, valorile medii fiind cuprinse între 27.2 ± 1.8 și 29.6 ± 2.8 . În formele moderate de detresă respiratorie vârsta de gestație a prezentat valori medii între 29 ± 1.6 și 30.5 ± 2.4 ($p = 0.000$).

5. Unul dintre cei mai importanți factori de risc în dezvoltarea DBP în era surfactantului este masa extrem de mică la naștere. Vârsta de gestație prezintă valori medii semnificativ mai mici în cazul DBP la copiii din lotul 1 – 27.0 ± 2.8 , în comparație cu lotul 2 – 27.4 ± 0.5 și lotul 1 – 28 ± 0.07 ($H_{KW} = 9.41$, $p = 0.0022$, 95%CI).

6. În revista literaturii a fost descrisă relația invers proporțională dintre vârsta de gestație și incidența ROP. Vârsta de gestație prezintă valori semnificativ mai mici în cazul prezenței ROP în lotul 1 – 25.3 ± 1.2 s.g. în comparație cu lotul 2 – 27.0 ± 1.1 s.g. ($H_{KW} = 22.28$, $p = 0.00$, 95%CI). De remarcat este faptul că printre nou-născuții care au urmat

terapia LISA nu s-a înregistrat nici un caz de ROP, ceea ce posibil este argumentat prin aplicarea măsurilor non-invazive de suport respirator la nivelul III.

7. Hemoragia intra- și periventriculară este o cauză foarte comună a prematurității. Cel mai frecvent HIV și HPV apar la nou-născuții < 32 s.g. S-a depistat o incidență maximă a hemoragiei periventriculare (HPV) la vârsta medie de gestație de 31.4 ± 1.5 s.g. (de la 31.0 până la 31.9), iar a hemoragiei intraventriculare (HIV) la vârsta medie de 28.5 ± 2.0 (de la 27.8 până la 29.2), la nivelul III ($p < 0.01$).

8. O treime din nașterile premature decurg cu RPPA, cauza principală fiind infecția intrauterină, confirmată prin modificări histopatologice ale placentei care au fost prezente cel mai mult la nivelul III: în lotul 1 de studiu – 50.1% și în lotul 3 – 23.5% (nivel III – LISA). În lotul 2 (nivel I sau II) frecvența cazurilor ce au prezentat aceste schimbări în placentă a fost de 2.1%, valoare semnificativ mai mică în comparație cu celelalte loturi ($\chi^2=166.61$, $p < 0.01$, 95%CI). Administrarea antibioticului intrapartum a prezentat frecvență scăzută în lotul 2, ceea ce demonstrează asocierea semnificativă între aceste două aspecte ($\chi^2=89.63$, $p < 0.01$, 95%CI).

9. Operația cezariană de urgență este cea mai comună cale de finisare a nașterii premature, care 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 lotul 2. Asocierea felului nașterii cu lotul de studiu a fost semnificativă ($\chi^2=55.6$, $p < 0.01$, $r=-0.308$, 95%CI). În lotul II nu au fost cazuri de operație cezariană planificată.

10. Cura cu dexametazon – una din cele 3 verigi principale în conduita nașterii premature – a prezentat frecvența maximă la nivelul III (80.5% – lotul 1 și 76.5% – lotul 3) în comparație cu nivelul I și II (lotul 2) – 31.7% ($\chi^2=167.2$, $p < 0.01$, 95%CI).

11. Scorul Apgar este folosit pentru aprecierea stării copilului la naștere și volumului măsurilor de resuscitare. Nu s-a constatat o diferență semnificativă între loturile analizate la 1 minut ($\chi^2=6.25$, $p=0.181$), dar există diferențe semnificative în minutul 5 ($\chi^2=24.785$, $p < 0.01$, 95%CI), cu valori mai mari la copiii născuți la nivelul III, ceea ce denotă superioritatea folosirii resuscitatorului T-piece în sala de naștere, cu crearea presiunii pozitive continue în căile respiratorii. Stabilirea scorului Apgar la 5 minute are valoare mai puțin diagnostică și mai ales de confirmare a eficacității măsurilor de resuscitare efectuate imediat după naștere.

12. Supraviețuirea nou-născuților poate fi influențată de nivelul de acordare a asistenței medicale, care a fost semnificativ mai mare în cazul nou-născuților din maternitate de nivel III care au urmat terapie LISA. Pentru aceștia s-a estimat o rată de supraviețuire de 93.3% la 78 zile de viață, 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 de la maternități de nivel I și II. Timpul de supraviețuire a fost semnificativ mai mare ($H_{\text{Kruskal-Wallis}}=15.93$, $p<0.01$) în lotul 3 al nou-născuților, care au primit surfactant prin metoda LISA (39.4 ± 13.5).

13. 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 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) ($p=0.00$, 95%CI).

14. Severitatea SDRDS a prezentat o corelație semnificativă cu decesele înregistrate în loturile de studiu, prezentând o pondere de 70.73% ($p=0.000$, 95% CI).

15. 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 ($HR=2.901 \rightarrow 95\%CI: 2.31-4.05$), 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 vârsta de gestație mai mică de 34 săptămâni.

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

Sindromul de detresă respiratorie este una din cele mai frecvente patologii ale prematurității, al cărei diagnostic poate fi stabilit în baza tabloului clinic începând din primele ore de viață din sala de naștere. Conform recomandărilor Institutului Național de Sănătate a Copiilor și Dezvoltare din SUA (*National Institute of Child Health and Human Development*), SDRDS se stabilește în prezența respirației aspre, retracțiilor costale/intercostale/ subcostale, respirației paradoxale cu/fără implicarea aripilor nazale în respirație și cianozei sau necesitatea administrării oxigenului în primele 24 de ore.

Este demonstrat că SDRDS evoluează în câteva stadii. Astfel, în primele 24-36 de ore după naștere, se recomandă introducerea surfactantului și administrarea suportului respirator minim sub forma CPAP sau, în cazurile mai severe, ventilație mecanică – VAP. În urma aplicării CPAP precoce din sala de naștere și introducerea surfactantului prin metoda non-invazivă (LISA) s-a redus necesitatea intubării nou-născuților cu GFMN și GEMN, scăzând esențial numărul complicațiilor în urma procedurii invazive.

Stadiul ulterior al SDRDS poate fi în următoarele 48-72 de ore în condițiile lipsei de administrare a surfactantului. În acest stadiu pot surveni multiple complicații la copiii cu GFMN și GEMN: barotraume, persistența circulației fetale, EUN, HIV și decesul nou-născutului prin hipoxie și hipercapnie. La a 4-a – a 5-a zi după naștere la copiii prematuri se instalează faza ameliorării cu îmbunătățirea parametrilor clinici și paraclinici, fapt care permite micșorarea parametrilor principali ai suportului respirator: FiO₂, presiunea medie în căile respiratorii la inspir (Pmean) [141].

Analiza nou-născuților prematuri mai mici de 34 s.g. incluși în studiu în dependență 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

Tabelul 4.1. SDRDS în loturile studiate

Loturi de studiu		Lotul 1	Lot 2	Lotul 3	
Nivelul maternității		Nivel III	Nivel I, II	Nivel III – LISA	
SDRDS	Prezent	315	116	34	$\chi^2=37.31$
		66.18%	48.33%	100%	
	Absent	161	124		$p<<0.01$
		33.82%	51.67%		
Total		476	240	34	$r=-079$

(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) [Tabelul 4.1].

Astfel, 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 (maternitatea 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 a SDRDS cu nivelul maternității a fost semnificativă ($\chi^2=46.91$, $p<0.01$, $r=-0.79$, 95%CI) [Tabelul A4.1, Figura 4.1].

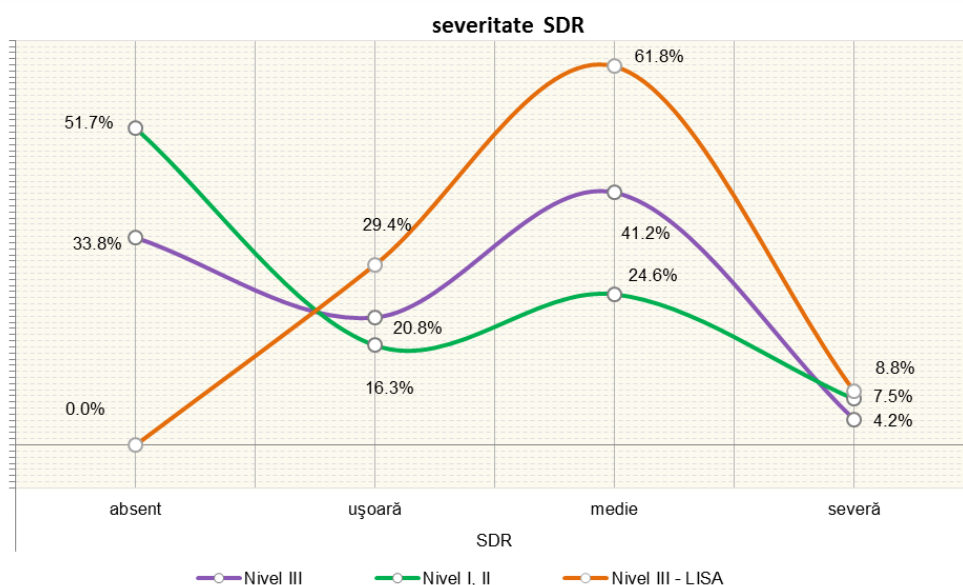


Figura 4.1. Severitatea SDRDS în loturile studiate

Este demonstrat că terapia cu surfactant are un rol crucial în managementul nou-născuților prematuri cu SDRDS. Datorită proprietăților sale chimice și biofizice, surfactantul corectează complianța pulmonară prin stabilizarea suprafeței alveolare și preîntâmpinarea colabării acestora. Conform Consensului European de Management al SDRDS, surfactantul este indicat tuturor prematurilor care prezintă semne de suferință respiratorie, în scopul evitării ventilației mecanice și reducerii timpului de aflare la VAP [67].

Analiza evoluției SDRDS în dinamică în primele 7 zile după naștere a evidențiat că deja la a doua zi frecvența SDRDS la nou-născuții prematuri mai mici de 34 s.g. s-a redus semnificativ în toate loturile studiate: în lotul 1 – de la 44.96% până la 5.46%; în lotul 2 – de la 30.83% până la 3.33%; în lotul 3 de la 64.71% la 2.94%. De menționat că dinamica SDRDS la nou-născuții prematuri mai mici de 34 s.g. a fost diferită în funcție de loturile studiate. Astfel, la a 7-a zi după naștere, semnele SDRDS la nou-născuții prematuri mai mici

de 34 s.g. din lotul 1 s-au redus la 0, în lotul 2 semnele au fost prezente la 1.25%. S-a observat că în lotul 3 (nivelul III – LISA) numărul copiilor cu SDRDS s-a redus la 0 deja după 3 zile de viață ($\chi^2=9.14$, $p=0.01$, $r=-0.513$, 95%CI). Evoluția mai îndelungată a SDRDS la copiii prematuri mai mici de 34 s.g. din lotul 2 are o explicație probabilă prin degradarea stării nou-născutului în timpul transportului [Tabelul A4.2, Figura 4.2].

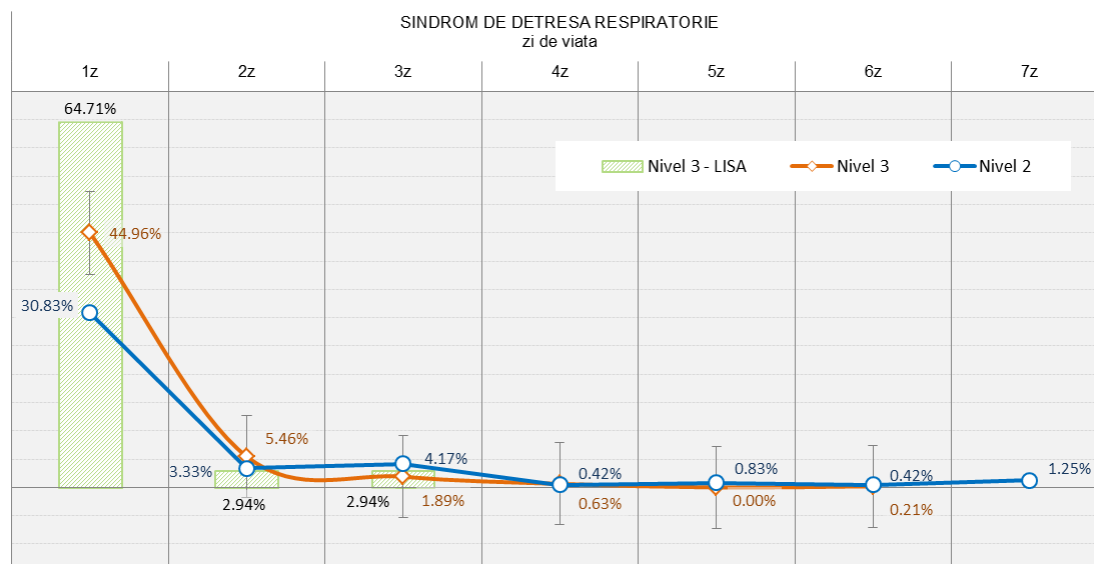


Figura 4.2. Sindromul de detresă respiratorie în evoluție vs loturile de studiu

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%), a *atelectaziei* (2.94% vs 4.83% în lotul 1), nu au fost întâlnite *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 antibioticoprofilaxiei conform protocolului clinic de prevenire a nașterii premature. 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 4.2].

Tabelul 4.2. Patologiile pulmonare asociate SDRDS

Lot de stud.	Lot 1	Lot 2	Lot 3		Lot 1	Lot 2	Lot 3	
Nivelul maternității	Nivel III	Nivel I, II	Nivel III-LISA	Total	Nivel III	Nivel I, II	Nivel III-LISA	Total
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	31	13	1	45	6.51%	5.42%	2.94%	6%

postaspirat.								
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				

Pneumonia postaspiratorie este una din complicațiile pulmonare la nou-născuții prematuri ≤ 34 s.g. Analiza frecvenței pneumoniei postaspiratorii în funcție de nivelul maternității a notat o frecvență mai mare în lotul 1 și lotul 2 (6,51% vs 5,42%), în timp ce în lotul 3 acest indice a fost semnificativ mai mic ($\chi^2=8.93$, $p=0.0067$, $r=-0.312$, 95%CI). [Tabelul A4.3, Figura 4.3].

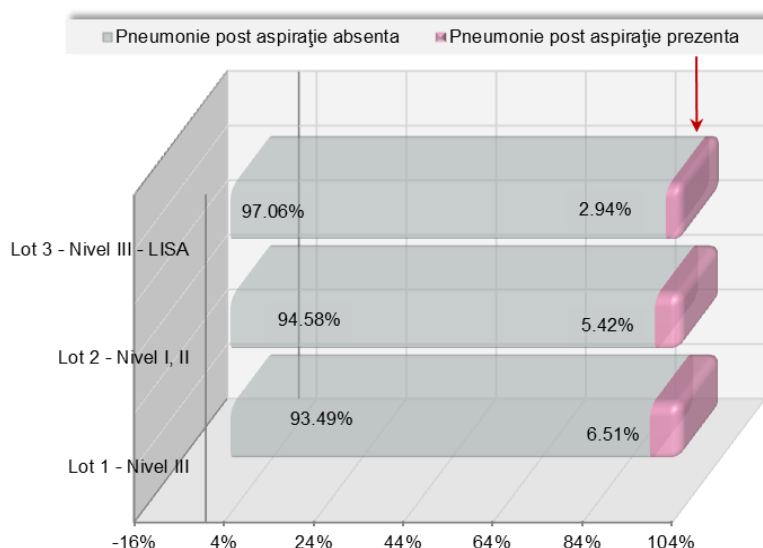


Figura 4.3. Frecvența pneumoniei postaspiratorii în loturile studiate

Evaluarea frecvenței pneumoniei postaspiratorii a fost efectuată și la a patra zi postnatal. Astfel, în lotul nou-născuților prematuri la nivel III care au primit terapie LISA nu au fost identificate cazuri de pneumonie postaspiratorie. Se poate remarca că după a 7-a zi de viață frecvența pneumoniei postaspiratorii scade semnificativ: în lotul 1 s-a redus de la 3.15% la 0.42% și în lotul 2 – de la 2.5% până la 0.42%. Asocierea dintre pneumonia postaspirație la nou-născuții prematuri și nivelul maternității asociate cu terapia LISA a fost semnificativă ($\chi^2=13.95$, $p=0.036$, $r=-0.306$, 95%CI) [Tabelul A4.4, Figura 4.4].

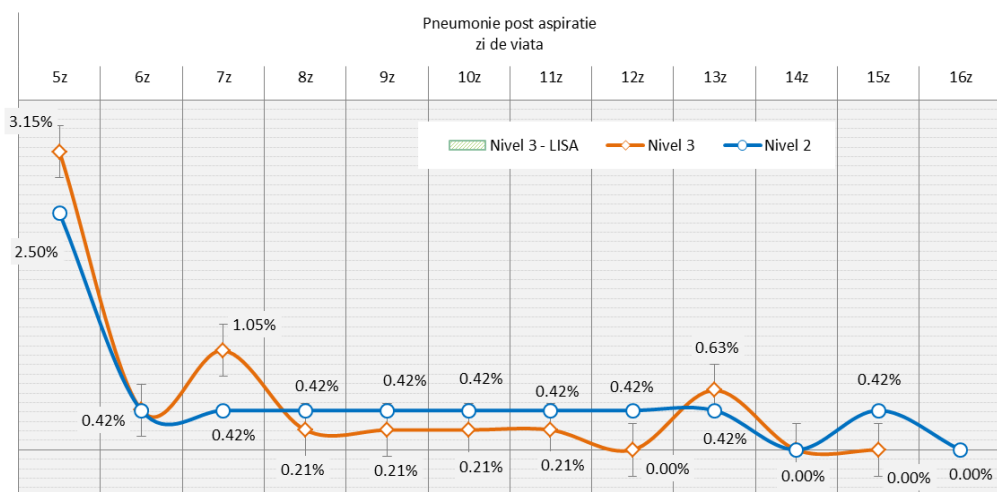


Figura 4.4. Pneumonia postaspiratorie în evoluție la nou-născutul prematur vs loturile de studiu

În figura 4.5 este prezentată analiza frecvenței bronhopneumoniei congenitale la copiii mai mici de 34 s.g. care demonstrează o pondere semnificativ mai mare a bronhopneumoniei congenitale la copiii din lotul 2 (14.58%) în comparație cu lotul 1 și lotul 3 (9.66% vs 5.88%) [$\chi^2=9.89$, $p=0.0338$, $r=-0.45$, 95%CI] [Tabelul 4.4, Figura 4.5].

Tabelul 4.3. Bronhopneumonia în loturile studiate

Loturi de studiu		Lotul 1	Lot 2	Lotul 3
Nivelul maternității		Nivel III	Nivel I, II	Nivel III – LISA
Bronho-pneumonie	Prezent	46 9.66%	35 14.58%	2 5.88%
	Absent	430 90.34%	205 85.42%	32 94.12%
Total		476	240	34

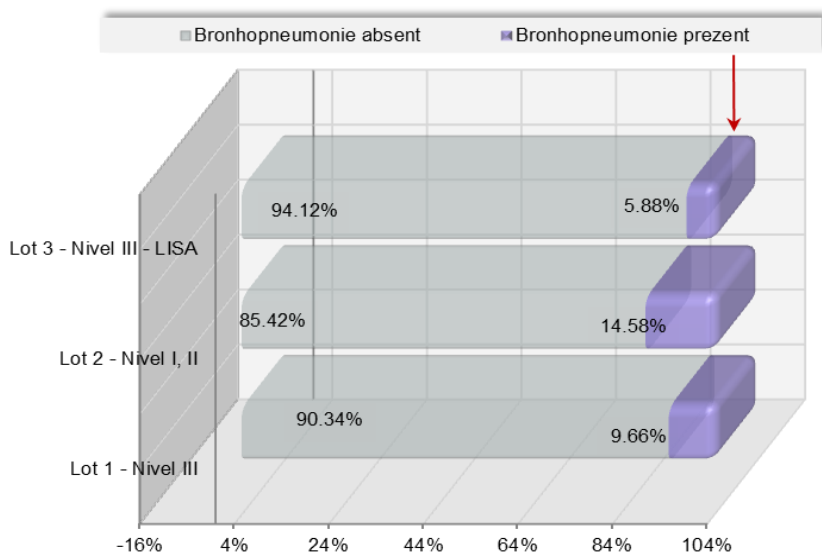


Figura 4.5. Bronhopneumonia în loturile studiate

Tabelul 4.4. Parametrii estimați în testarea asocierii bronhopneumoniei / lotul de studiu

df=2	Chi-pătrat χ^2	P 95% interval de încredere
Pearson Chi-pătrat - χ^2	9.895963	p=.038647
M-L Chi-square	9.861782	p=.038796
Coeficient de corelație (Spearman Rank R)	-.451648	p=.017124

Pneumotoraxul este o complicație relativ rar întâlnită la nou-născuți prematuri, dar poate apărea spontan sau ca barotraumă în urma suportului ventilator. Este demonstrat că administrarea surfactantului scade necesitatea suportului ventilator mecanic și poate micșora frecvența pneumotoraxului la prematuri. Analiza prezenței pneumotoraxului la nou-născuții prematuri mai mici de 34 s.g. a evidențiat că în lotul 3 acest indice a fost cel mai mare (5.88%), în lotul 2 (nivel I, II) frecvența pneumotoraxului a fost de 5.83%, în timp ce în lotul 3 rata copiilor cu pneumotorax a fost de 4.20%. Diferențele dintre cele trei loturi studiate nu au fost semnificative ($\chi^2=1.02$, $p=0.600$, $r=-0.036$, 95%CI) [Tabelul A4.5, Figura 4.6].

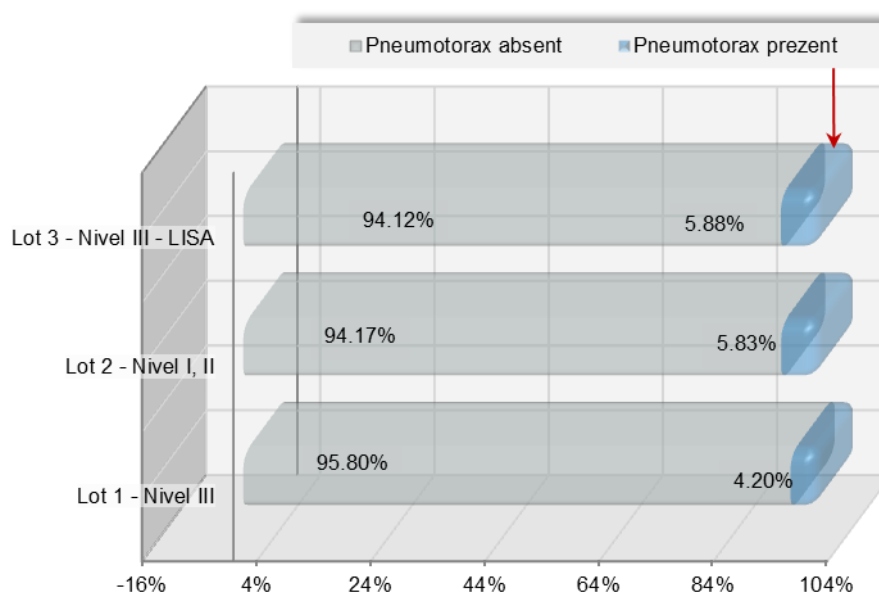


Figura 4.6. Pneumotoraxul în loturile studiate

Totodată, a fost analizată frecvența pneumotoraxului în primele 3 săptămâni postnatal. Astfel, s-a determinat că în lotul 3 cazurile de pneumotorax la copiii prematuri mai mici de 34 s.g. au fost rezolvate în primele 48 de ore de viață, fără reapariție în dinamică. În lotul 1, a fost menționată o frecvență relativ constantă a pneumotoraxului pe toată perioada de supraveghere (1.05%), s-a observat o scădere a frecvenței

pneumotoraxului începând cu ziua a șasea (0.21%), fapt care confirmă rezolvarea problemei într-o perioadă scurtă după naștere. De menționat că în lotul 2 a fost necesară o perioadă mai îndelungată de rezolvare a pneumotoraxului (7 zile). Aceste rezultate indică o asociere semnificativă între nivelul maternității și ($\chi^2=12.23$, $p=0.032$, $r=0.312$, 95%CI) frecvența pneumotoraxului la copiii prematuri mai mici de 34 s.g. [Tabelul A4.6, Figura 4.7].

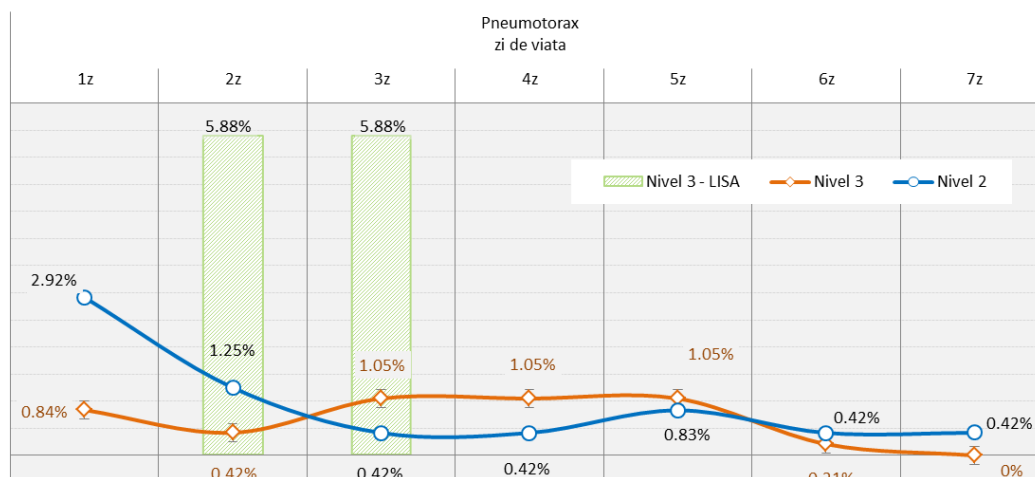


Figura 4.7. Pneumotoraxul în evoluție la nou-născutul prematur vs loturile de studiu

Hemoragia pulmonară, numită și „edem pulmonar hemoragic”, este o formă de edem pulmonar fulminant și reprezintă capătul extrem al spectrului de edem pulmonar al nou-născutului. Până la introducerea surfactantului hemoragia pulmonară a fost descrisă primar la nou-născuții la termen, care erau diagnosticați cu sepsis, asfixie, hipotermie, incompatibilitate după Rh factor, RDIU, insuficiență cardiacă sau coagulopatie. Incidența hemoragiei pulmonare este mai mare de 11% la nou-născuții cu masa mai mică de 1500 g care au fost tratați cu surfactant și 5-7% la nou-născuții cu GMN care prezintă SDRDS. Hemoragia pulmonară apare de cele mai multe ori acut la nou-născuții care se află la ventilație mecanică între 2 și 4 zile de viață. În literatura de specialitate se menționează că mortalitatea nou-născuților cu GFMN prin hemoragie pulmonară este de aproximativ 50% [178], iar mortalitatea nou-născuților de 23 s.g. cauzată de hemoragie pulmonară alcătuiește ~ 18%.

Analiza cazurilor de hemoragie pulmonară la copiii prematuri mai mici de 34 s.g. a notat o frecvență mai mare în lotul 1 (3.15%), în lotul 2 a fost determinată la 4 copii (1.67%) și doar la 1 copil în lotul 3. De menționat că hemoragia pulmonară nu a prezentat o asociere semnificativă cu nivelul maternității ($\chi^2=1.36$, $p=0.505$, $r=-0.36$, 95%CI) [Tabelul A4.7, Figura 4.8].

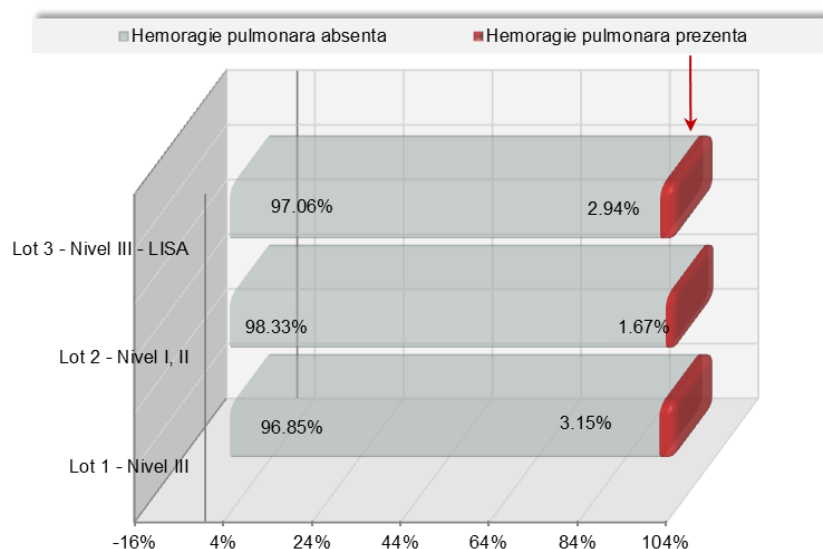


Figura 4.8. Hemoragia pulmonară în loturile studiate

Supravegherea în dinamică a cazurilor cu hemoragie pulmonară a evidențiat o evoluție inconstantă. Astfel, cel mai frecvent hemoragia pulmonară apare la nou-născuții prematuri mai mici de 34 s.g. aflați la VAP timp îndelungat, care a fost caracteristică pentru lotul 1. La copiii din acest grup hemoragiile pulmonare s-au dezvoltat și după 21 de zile de viață (2 cazuri – 0.42%) în comparație cu lotul 2, unde nu a apărut niciun caz după 15 zile de viață și lotul 3 – după 10 zile.

Analiza în dinamică a frecvenței cazurilor copiilor cu hemoragie pulmonară nu a evidențiat o asociere semnificativă cu nivelul maternității ($\chi^2=3.55$, $p=0.169$, $r=-0.191$, 95%CI) [Tabelul A4.8, Figura 4.9].

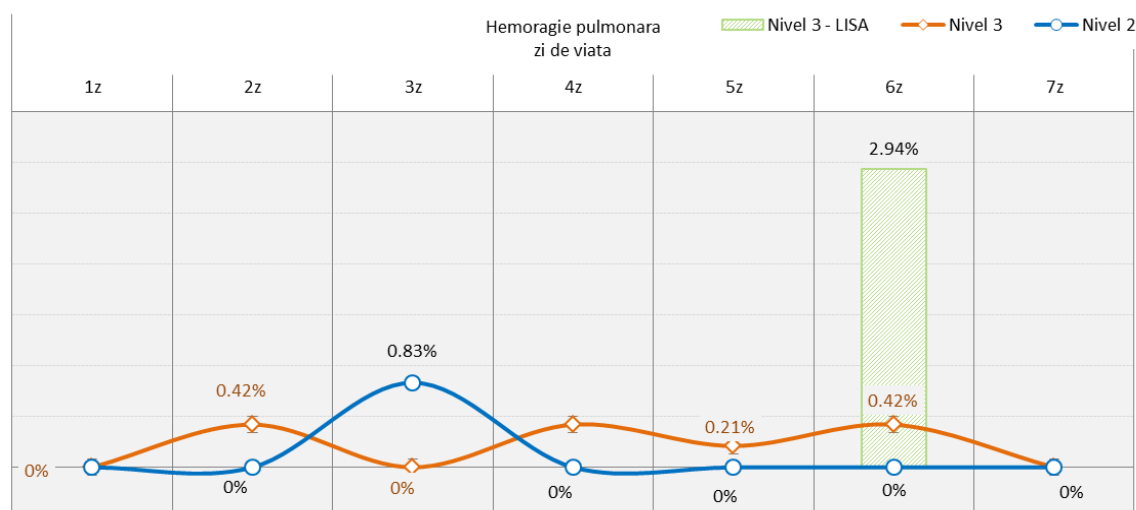


Figura 4.9. Hemoragia pulmonară în evoluție la nou-născutul prematur vs loturile de studiu

O altă complicație a copiilor prematuri mai mici de 34 s.g. cu SDRDS este pneumomediastinul, care a fost mai frecvent în lotul 3 (5.88%), în comparație cu lotul 2 (4.17%) și 1 (2.73%), fără diferențe semnificative [Tabelul A4.9, Figura 4.10].

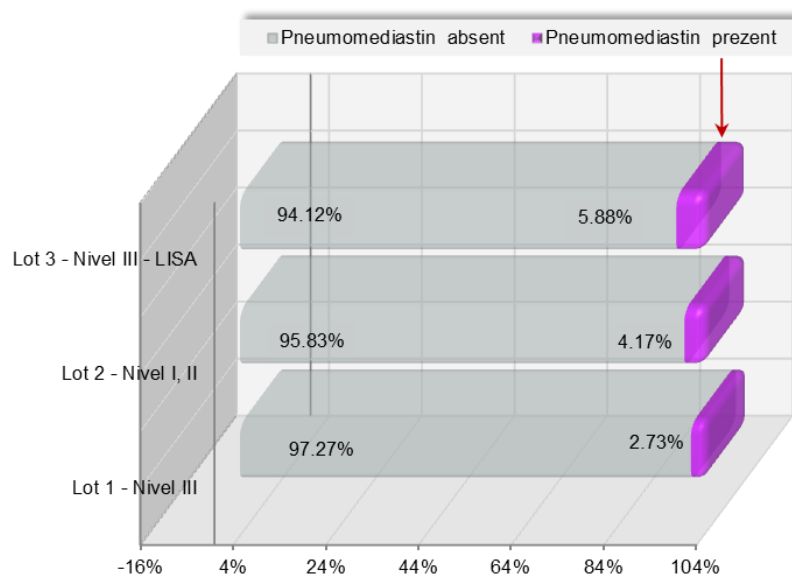


Figura 4.10. Pneumomediastinul în loturile studiate

Evaluarea frecvenței pneumomediastinului în dinamică (în primele 21 de zile postnatal) a identificat o frecvență mai mare în lotul 1 în primele 11 zile, în lotul 2 în primele 6 zile, în timp ce în lotul III (nivelul III – LISA) au fost doar cazuri sporadice la a doua și a 14-a zi (2.94% – câte 1 caz). Aceste rezultate demonstrează o asocieră semnificativă între prezența pneumomediastinului și nivelul maternității ($\chi^2=10.28$, $p=0.011$, $r=0.283$, 95%CI) [Tabelul A4.10, Figura 4.11].

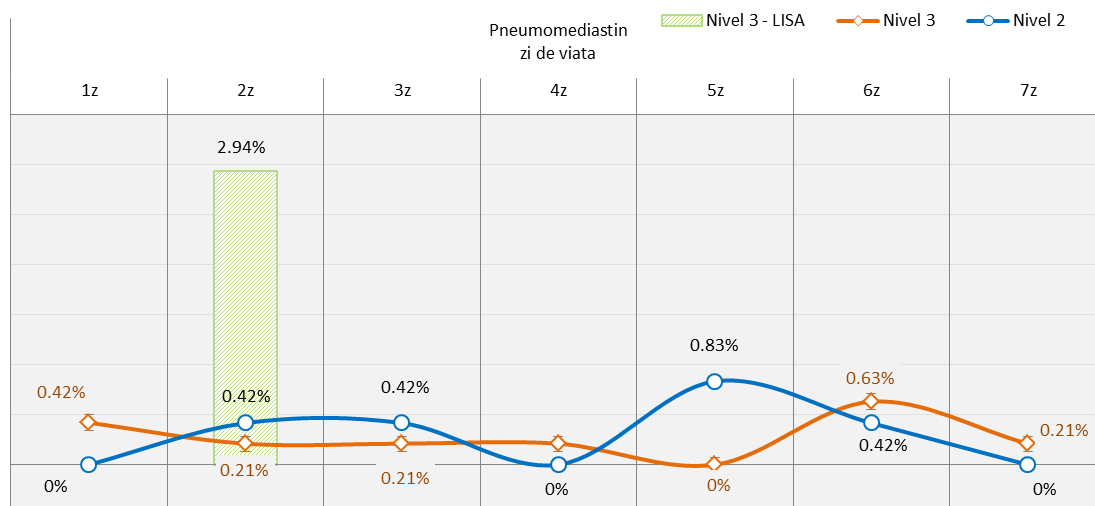


Figura 4.11. Pneumomediastinul în evoluție la nou-născutul prematur vs loturile de studiu

O altă complicație pulmonară la copiii prematuri mai mici de 34 s.g. este atelectotrauma, care poate apărea în urma repetării ciclice a colapsului și reexpansiunii alveolare și este legată fie de folosirea presiunii la sfârșitul expirului mai jos decât nivelul critic, fie prin excesul de zone atelectaziate, care afectează neuniform pulmonul.

În studiul nostru, atelectazia a avut o frecvență mai mică în lotul 2 (1.67%). Frecvența atelectaziei în funcție de terapia cu surfactant la nou-născuții prematuri de la nivelul III care au urmat terapia LISA (lotul 3) a fost semnificativ mai joasă (2.94%) în comparație cu lotul 1, care nu a beneficiat de terapia LISA (4.83%) [Tabelul A4.11, Figura 4.12].

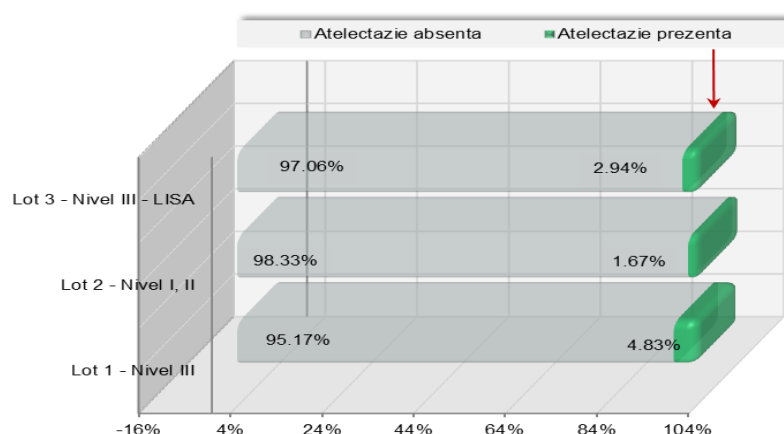


Figura 4.12. Atelectazia în loturile studiate

Suportul ventilator de durată crește frecvența atelectaziilor în dinamică. Astfel, s-a depistat o frecvență semnificativ mai mare a atelectaziilor la nou-născuții prematuri ≤ 34 s.g. în lotul 1, cu o evoluție ondulantă pe toată perioada de evaluare. Este de menționat faptul că în lotul 3 (nivelul III – LISA) nu au fost determinate cazuri de atelectazie în primele 7 zile, iar în lotul 2 acestea au fost constatate după 13 zile ($\chi^2=6.42$, $p=0.04$, $r=-0.402$, 95%CI) [Tabelul A4.12, Figura 4.13].

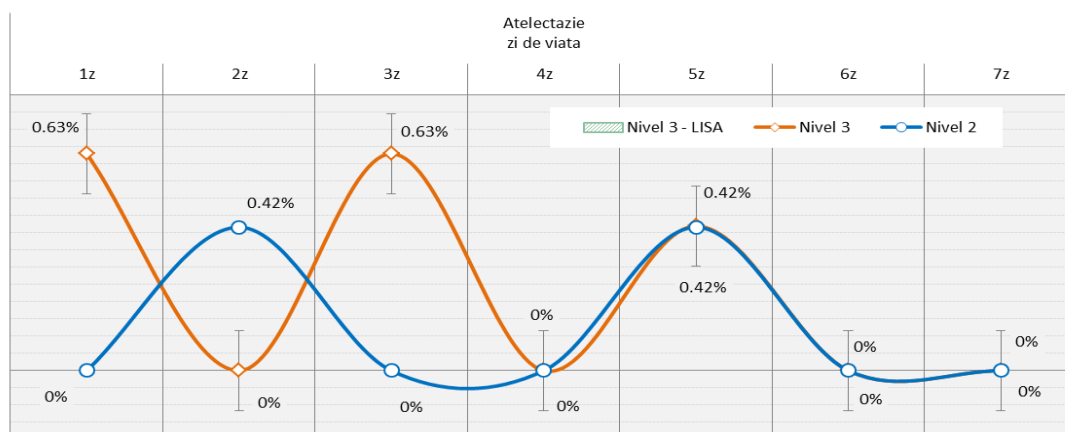


Figura 4.13. Atelectazia în evoluție la nou-născutul prematur pe loturi de studiu

Ca urmare a subdezvoltării alveolelor la copiii prematuri, ruptura lor poate provoca emfizemul pulmonar interstițial. Aerul liber rezultat din ruptura alveolelor poate pătrunde în țesutul interstițial și deregla circulația vasculară pulmonară și procesele de ventilație.

Analiza cazurilor prezenței emfizemului la nou-născuții prematuri mai mici de 34 s.g. a determinat o pondere mai mare a emfizemului în lotul 3 (5.88%) [$\chi^2=8.62$, $p=0.032$, $r=0.311$, 95%CI]. În funcție de nivelul maternităților, numărul copiilor cu emfizem pulmonar a demonstrat diferențe semnificative [Tabelul A4.13, Figura 4.14].

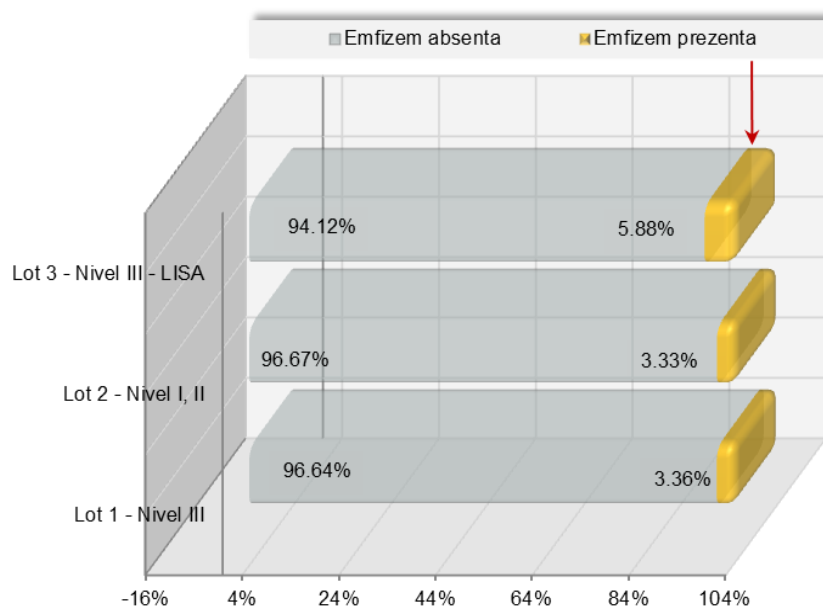


Figura 4.14. Emfizem în loturile studiate

A fost determinat că emfizemul se poate rezolva spontan, dar poate persista câteva săptămâni sau chiar luni. Aplicarea metodei HFOV la copiii prematuri mai mici de 34 s.g. poate ameliora evoluția în timp a acestor nou-născuți. În studiul nostru nou-născuții au fost evaluați 21 de zile postnatal și s-a constatat că în lotul 1 emfizemul a fost prezent până în ziua a 8-a (doar un caz în a 15-a zi). Evoluția emfizemului la copiii din lotul 2 a determinat rezolvarea emfizemului în primele 4 zile, dar cu instalarea emfizemului în ziua a 10-a și a 13-a. Studiarea cazurilor de emfizem în lotul 3 a identificat doar 2 cazuri instalate în a 3-a și a 15-a zi. În funcție de locul nașterii, nu a fost semnalată o diferență semnificativă între cele trei loturi analizate în dinamică ($\chi^2=1.72$, $p=0.42$) [Tabelul 4.5].

Tabelul 4.5. Emfizemul la nou-născutul prematur în evoluție vs loturile de studiu

	EMFIZEM					
	Nivel III (n=476)	Nivel 2 (n=240)	Nivel III – LISA (n=34)	Nivel III	Nivel 2	Nivel III – LISA
zi de viață	%			N		
1 zi	0.21%	1.25%	0.00%	1	3	0
2 zile	0.63%	0.42%	0.00%	3	1	0
3 zile	0.63%	0.42%	2.94%	3	1	1

EMFIZEM						
	Nivel III (n=476)	Nivel 2 (n=240)	Nivel III – LISA (n=34)	Nivel III	Nivel 2	Nivel III – LISA
zi de viață	%			N		
4 zile	0.42%	0.42%	0.00%	2	1	0
5 zile	0.42%	0.00%	0.00%	2	0	0
6 zile	0.42%	0.00%	0.00%	2	0	0
7 zile	0.00%	0.00%	0.00%	0	0	0
8 zile	0.42%	0.00%	0.00%	2	0	0
9 zile	0.00%	0.00%	0.00%	0	0	0
10 zile	0.00%	0.42%	0.00%	0	1	0
11 zile	0.00%	0.00%	0.00%	0	0	0
12 zile	0.00%	0.00%	0.00%	0	0	0
13 zile	0.00%	0.42%	0.00%	0	0	0
14 zile	0.00%	0.00%	0.00%	0	0	0
15 zile	0.21%	0.00%	2.94%	1	0	1
16 zile	0.00%	0.00%	0.00%	0	0	0
17 zile	0.00%	0.00%	0.00%	0	0	0
18 zile	0.00%	0.00%	0.00%	0	0	0
19 zile	0.00%	0.00%	0.00%	0	0	0
20 zile	0.00%	0.00%	0.00%	0	0	0
21 zile	0.00%	0.00%	0.00%	0	0	0
peste 21 zile	0.00%	0.00%	0.00%	0	0	0

Analiza cazurilor de pleurezie la copiii prematuri mai mici de 34 săptămâni de gestație născuți a evidențiat că această complicație a fost mai rară (doar la 14 copii). Analiza frecvenței pleureziei în funcție de nivelul maternității a notat că în lotul 1 s-au identificat 10 copii cu pleurezie, în lotul 2 – 4 copii, în timp ce în lotul 3 nu au fost cazuri de pleurezie. Apariția pleureziei la copiii prematuri ≤ 34 s.g. în funcție de nivelul maternității a fost semnificativă ($\chi^2=6.84$, $p=0.0406$, $r=-0.36$, $95\%CI$). Numărul mic de cazuri ce au prezentat pleurezie în lotul 1 de studiu (2.10%) și în lotul 2 (1.67%) nu a permis evaluarea gradului de asociere între nivelul maternității și prezența pleureziei la nou-născutul prematur cu vârstă de gestație mai mică de 34 săptămâni [Tabelul A4.14, Figura 4.15].

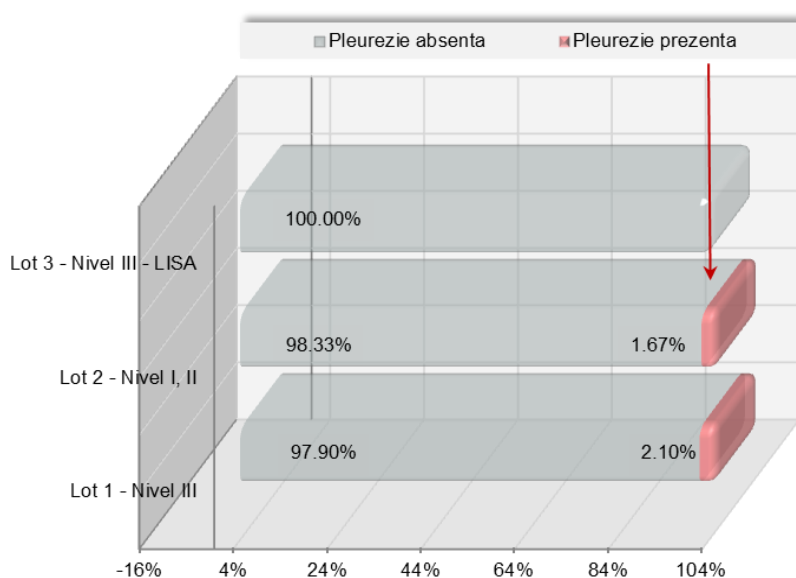
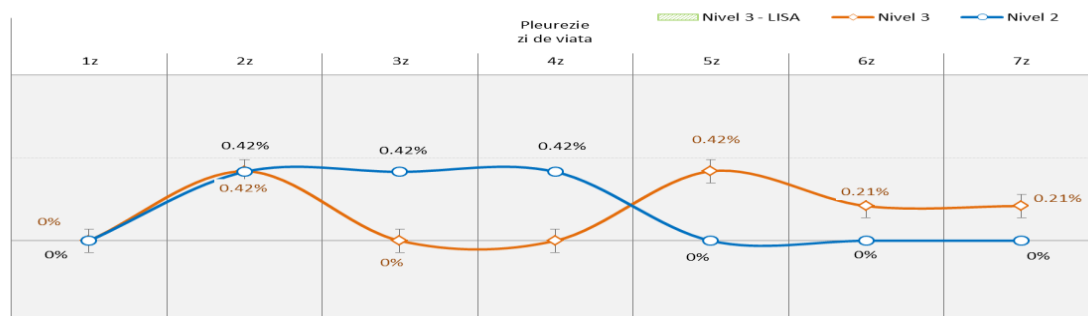


Figura 4.15. Pleurezia în loturile studiate

Evaluarea în dinamică a pleuriziei a remarcat că numărul copiilor cu pleurizie în lotul 2 a scăzut, în timp ce în lotul 1 au fost notate cazuri și peste 21 de zile postnatal. De remarcat că în lotul 3, copiii care au primit surfactant prin metoda LISA nu au dezvoltat pleurizie pe toată perioada de urmărire ($\chi^2=11.93$, $p=0.037$, $r=-0.352$, $95\%CI$) [Tabelul A4.15, Figura 4.16].



F

Figura 4.16. Pleurezia în evoluție la nou-născutul prematur vs loturile de studiu

DBP este patologie pulmonară cronică ce poate apărea la nou-născuții prematuri care au primit terapie de durată cu oxigen. Până la introducerea terapiei de substituție cu surfactant, DBP evolua grav, fulminant, cu invalidizare, deces. După introducerea surfactantului în managementul SDRDS la copiii prematuri, DBP devine o patologie mai controlabilă. Astfel, strategiile care protejează și sporesc supraviețuirea celulelor endoteliale, cu creșterea și funcționarea lor, pot fi o metodă nouă de management în DBP.

Analiza frecvenței DBP în funcție de metoda de administrare a surfactantului a identificat că în grupul copiilor născuți la nivel terțiar, la care s-a administrat surfactantului prin metoda non-invazivă LISA (lotul 3), nu au fost cazuri de DBP, pe când în lotul 1 de studiu (nivel III) frecvența cazurilor a fost de 2.73% (13 cazuri), iar în lotul 2 au fost identificate 4 cazuri (1.67%), diferența fiind semnificativă între loturile studiate ($\chi^2=9.13$, $p=0.0208$, $r=-0.211$, $95\%CI$) [Tabelul A4.16, Figura 4.17].

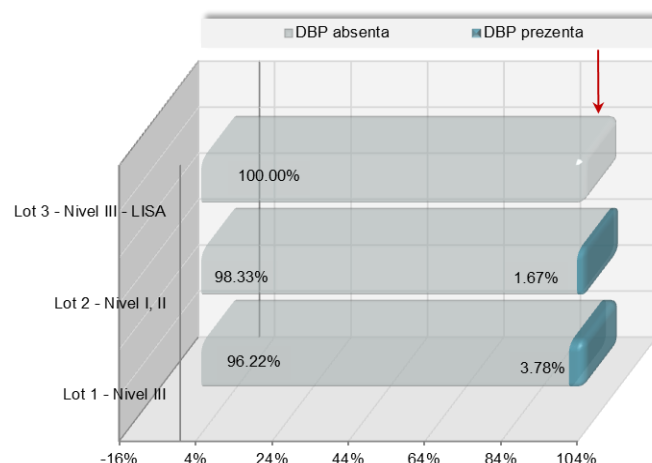


Figura 4.17. DBP în loturile studiate

Unul din motivele frecvenței mai mari a DBP la nivelul I și II poate fi lipsa profilaxiei antenatale cu glucocorticoستي, cu antibiotice la gravide cu risc de naștere prematură și absența măsurilor profilactice orientate spre prevenirea stresului oxidativ intrapartum și postpartum. O altă cauză a dezvoltării DBP poate fi administrarea tardivă a surfactantului.

De menționat că una din cauzele dezvoltării DBP poate fi corioamnionita progresivă, determinată în special de *ureoplasma spp.* Studiile au demonstrat că infecțiile cu *ureoplasma spp.* micsorează incidența SDRDS prin inducerea maturizării pulmonare, dar sporesc riscul dezvoltării DBP la copiii prematuri [60]. Evoluția în dinamică a DBP la copiii prematuri a demonstrat apariția DBP din ziua a 21-a de viață până în ziua a 29-a. În lotul 3 pe toată durata supravegherii nu au fost cazuri de DBP, cu diferență semnificativă între lotul 1 (nivel III) și lotul 2 ($\chi^2=7.59$, $p=0.02$, $r=-0.04$, 95%CI) [Tabelul A4.17, Figura 4.18].

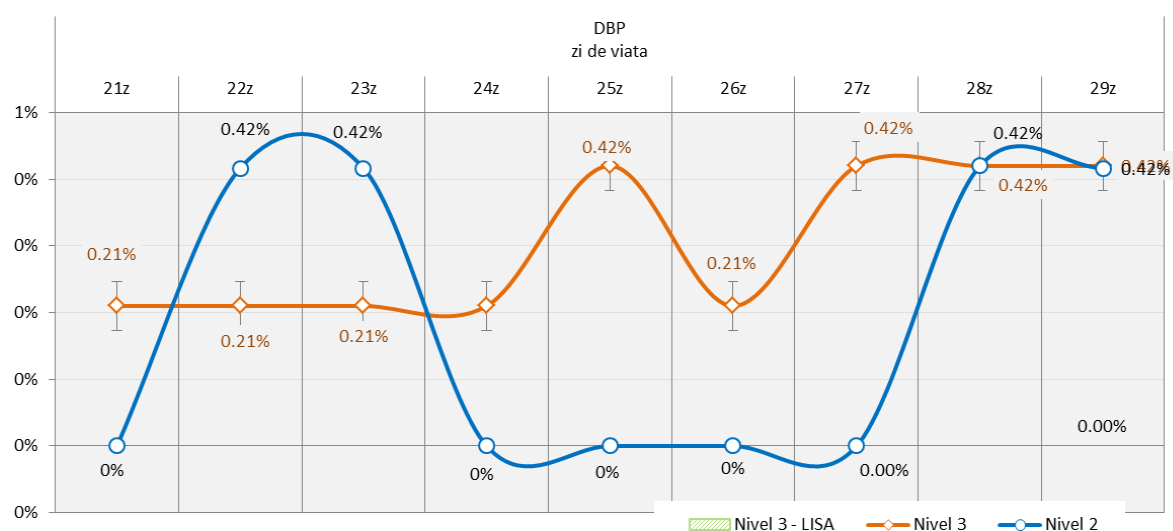


Figura 4.18. DBP în evoluție la nou-născutul prematur vs loturile de studiu

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 au fost întâlnite ROP (0 vs 1.89% în lotul 1 și 0.42% în lotul 2), însă s-a depistat 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 4.6].

Tabelul 4.6. 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	$\chi^2=8.002499$ $p=0.021049$

Una din cele mai frecvente complicații ale prematurității – icterul prematurului – se întâlnește cu o incidență mai mare în grupul nou-născuților la nivelul 3 de îngrijire perinatală. Aceasta se explică prin patologiile asociate ale sarcinii și particularitățile prematurului precum: hipoalbuminemia, tulburarea transportului bilirubinei către hepatocit, insuficiența funcțională enzimatică pentru metabolizarea intrahepatică a bilirubinei, stresul la frig, acidoza. Icterul prematurului are o incidență invers proporțională cu termenul de gestație, ceea ce explică incidența mai mare în grupul copiilor născuți la nivel terțiar. Hiperbilirubinemia și encefalopatia bilirubinemică tranzitorie sunt asociate cu creșterea frecvențelor de apnee. Mesner și coautorii au demonstrat influența hiperbilirubinemiei acute asupra profunzimii respirației, inhibând-o, precum și inhibând reacția la hipercapnie și

hipoxie. Aceste tulburări de control al respirației pot servi drept cauză pentru creșterea frecvenței apneei care a prezentat hiperbilirubinemie.

Este demonstrat că la prematuri vârsta de gestație este invers proporțională cu riscul dezvoltării enterocolitei ulceronecrotice. Astfel, dezvoltarea EUN la 25 s.g. se întâlnește mai frecvent în săptămâna a 4-a postnatal, la 27-29 s.g. – în săptămâna a doua postnatal, iar la cei mai aproape de termen – în prima săptămână postnatal. Conform studiului nostru, copiii născuți la termen de gestație ≤ 34 săptămâni, la centru de nivelul III (lotul 1) au dezvoltat semne clinice și paraclinice de EUN în 6.72% cazuri, de nivelul III – LISA – în 8.82% cazuri, iar cei transportați de la nivelul I și II (lotul 2) – în 7.50% cazuri. Frecvența EUN la nou-născuții prematuri incluși în loturile studiate nu a prezentat diferențe semnificative ($\chi^2=0.314$, $p=0.854$, $r=-0.01$, $95\%CI$) [Tabelul A4.18, Figura 4.19].

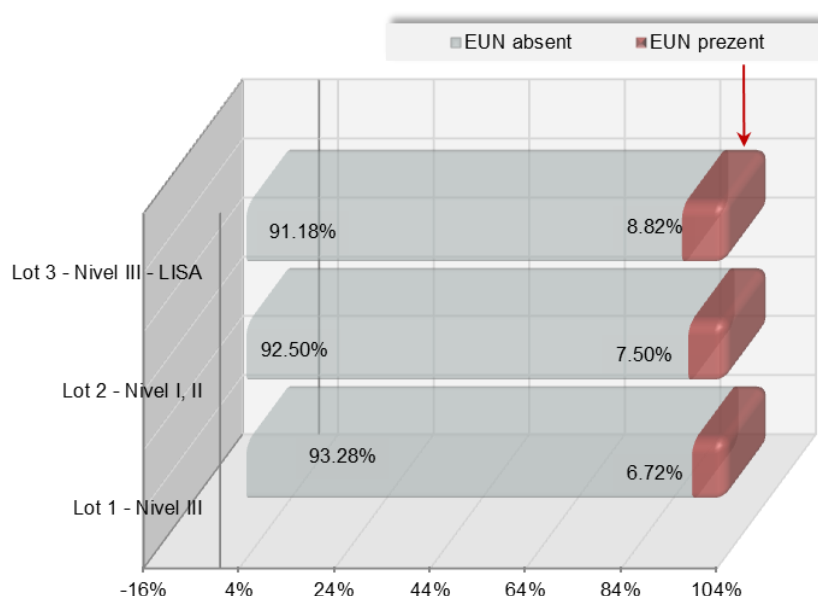


Figura 4.19. EUN în loturile studiate

Factorii care influențează dezvoltarea EUN sunt stresul perinatal care produce tulburări hemodinamice în rețeaua vaselor mezenteriale și ale peretelui intestinal, ischemia care micșorează funcția de protecție a mucoasei, imaturitatea sistemului imun cu deficiența factorilor de apărare imună locală, preparatele farmacologice cum sunt paracetamol și indometacin, care cauzează vasoconstricția vaselor mezenteriale și flora patogenă: e. coli, Klebsiella, clostridium, pseudomonas și alimentația artificială. Administrarea dexametazonului antenatal poate reduce incidența EUN [36].

S-a efectuat evaluarea comparativă a frecvenței EUN în cele trei loturi analizate în dependență de nivelul maternității și durata spitalizării. Debutul EUN a fost preponderent în ziua 3-4-6 de viață, însă nu a fost o asociere semnificativă între prezența EUN și nivelul

maternității unde s-au născut copiii ($\chi^2=0.582$, $p=0.7474$, $r=0.003$, $95\%CI$) [Tabelul A4.19, Figura 4.20].

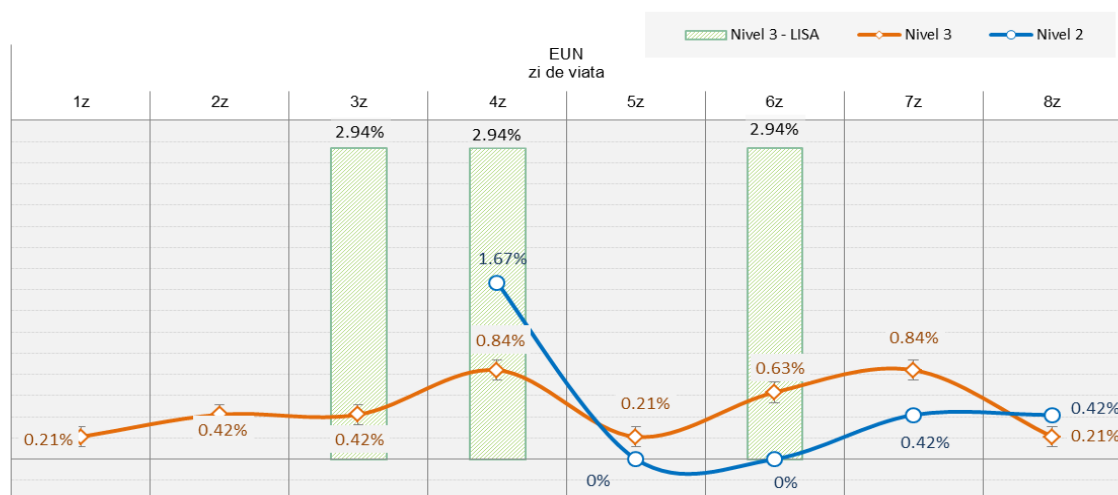


Figura 4.20. Frecvența EUN în evoluție la nou-născutul prematur vs loturile de studiu

Incidența înaltă a morbidității neonatale este reprezentată de SDRDS, EUN, hemoragiile neonatale, fiind corelată cu lipsa efectuării profilaxiei antenatale cu corticosteroizi, ceea ce explică incidența mai înaltă a acestor entități clinice la nivel primar și secundar, unde nu se efectuează cura profilactică cu dexametazon [28].

Studiul a scos în evidență lipsa **hemoragiei periventriculare** (HPV) la nou-născuții prematuri ≤ 34 s.g. născuți în maternitate de nivel III care au primit surfactant prin metoda LISA. Frecvența maximă a fost în lotul 2 (11.25%), iar în lotul 1 a fost de 9.24%. Asocierea prezenței HPV în lotul 2 a fost semnificativă ($\chi^2=9.47$, $p=0.0106$, $r=0.41$, $95\%CI$).

Hemoragia intraventriculară a prezentat o frecvență de 17.7% în lotul 3 (nivel III – LISA), 8.4% în lotul 1 (nivel III) și de 6.3% în lotul 2 (nivel I, II), dar nu a existat o corelație semnificativă între nivelul maternității și prezența HIV ($\chi^2=5.3$, $p=0.070$, $r<0.01$, $95\%CI$) [Tabelul A4.20, Figura 4.21].

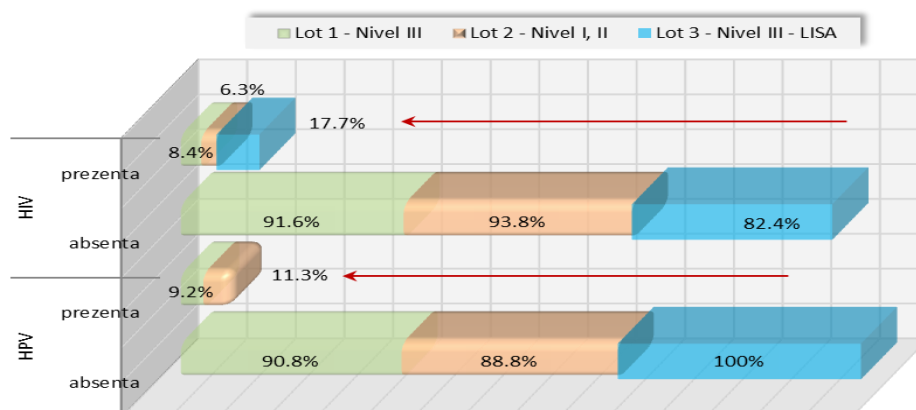


Figura 4.21. Hemoragia intra- și periventriculară în loturile studiate

Retinopatia prematurului a prezentat o frecvență crescută la nou-născuții proveniți din maternități de nivel III ce nu au beneficiat de terapie LISA, în acest caz incidența fiind de 1.89%. La nou-născuții proveniți din maternități de nivel I și II incidența retinopatiei a fost de 0.42%. Valorile mici rezultate în loturile de studiu comparativ cu literatura de specialitate demonstrează subevaluarea acestei patologii. Pentru prima dată cauza ROP a fost descrisă de Kate Campbell (Australia). Studiind folosirea oxigenoterapiei la nou-născuții prematuri în America, unde O₂ se folosea liber rezultând o incidență înaltă a ROP, și Anglia, unde O₂ se folosește în concentrații mici – cu o incidență joasă a ROP, K. Campbell a ajuns la concluzia că folosirea O₂ în concentrații mici are mai puține reacții adverse în raport cu concentrații înalte ale O₂. La începutul anului 1980, în conduita copiilor prematuri a fost introdus monitoringul transcutanat al oxigenului – pulsoximetria, ceea ce a determinat evitarea unui șir de complicații influențate de creșterea temperaturii în special la copiii extrem de prematuri care au pielea foarte sensibilă [28]. Conform unui studiu COCHRANE, incidența ROP scade la folosirea concentrațiilor mai mici de oxigen.

Sepsisul a prezentat o frecvență comparabilă, fără diferențe semnificative, în toate loturile analizate, aceasta variind între 11.25% (lot 2) și 11.76% lotul 3 (nivel III – LISA).

Icterul de prematuritate și apneea de prematuritate prezintă frecvențe semnificativ mai mari în lotul 3 (nivel III – LISA).

Cu o diferență semnificativ mai mare față de lotul 1 (7.35%) și 2 (5.83%), în lotul 3 de studiu intoleranța alimentară a prezentat o frecvență de 29.41%.

Apneea prematurului se întâlnește cu o frecvență mai înaltă la copiii cu greutate mică și extrem de mică la naștere, din cauza particularităților anatomice. Căile respiratorii superioare și medii sunt predispuse spre colabare, lipsa țesutului adipos pe fasciile superficiale ale gâtului care stabilizează căile respiratorii superioare, țesutul cartilaginos mai puțin elastic – toate acestea cauzează respirație superficială și aritmică. Drept cauză a apneei la copiii prematuri poate servi hipoxia și capacitatea funcțională reziduală scăzută în special în faza activă a somnului. În cele mai multe cazuri apneea cauzează obstrucția căilor respiratorii superioare. În cazul folosirii CPAP-ului, este preîntâmpinată colabarea repetată și reexpansionarea alveolelor. În CPAP scad pierderile de proteine, păstrând astfel calitatea surfactantului.

Apneea prematurului prezintă incidență maximă pentru VG mai mică de 25 săptămâni – 44.15%. Rezultatele sunt confirmate și în literatura de specialitate.

Tabelul 4.7. Apneea prematurului vs vârsta de gestație

	Apneea pr. prezentă	Apneea pr. Absentă	Total
VG [≤ 28 săpt.]	83	105	188
%	44.15%	55.85%	
VG [29-31 săpt.]	60	206	266
%	22.56%	77.44%	
VG [32-34 săpt.]	26	270	296
%	8.78%	91.22%	
Total	169	581	750

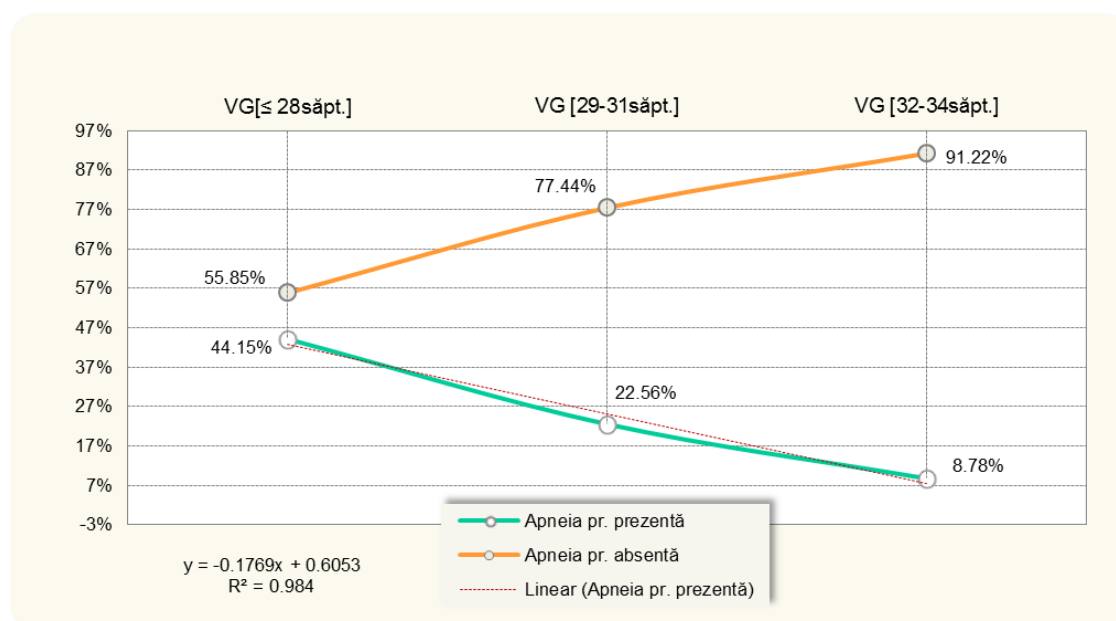


Figura 4.22. Apneea prematurului vs vârstă de gestație

4.4. Tratamentul cu surfactant în SDRDS la copiii mai mici de 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 acceptat că funcția surfactantului poate fi inhibată de edemul pulmonar, astfel creând o deficiență secundară a surfactantului în diferite situații, cum ar fi: aflarea îndelungată la suport respirator, sindromul aspirației de meconiu, DBP și sepsis/ pneumonie [32].

Introducerea surfactantului reprezintă cea mai 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 obisnuit, 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 [170].

Actualmente este nerezolvată 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 momentul dezvoltării insuficienței respiratorii avansate? În conformitate cu Consensul European pentru tratamentul SDRDS (2016), nou-născuții care au respirații de sine stătătoare sunt stabiliți în sala de naștere cu aplicarea CPAP. Intubarea va fi efectuată doar la copiii cu ventilație neeficientă [67].

VM poate fi evitată folosind metoda INSURE de administrare a surfactantului. În studiile clinice s-a arătat că aceasta reduce necesitatea VM și consecutivă a DBP. Cu cât mai devreme se ia decizia de a administra surfactant, cu atât este mai mare șansa de a evita ventilarea, chiar dacă se va administra o doză mai mare de surfactant. Limitarea acestei metode este dictată de necesitatea sedării, ceea ce poate crește riscul apneii. Pentru evitarea efectelor adverse cauzate de metodele invazive de suport respirator, s-a elaborat o nouă metodă, mai puțin invazivă – LISA.

Conform primului studiu comparativ între metodele invazive și non-invazive de administrare a surfactantului, în rândul nou-născuților care au fost tratați inițial prin metoda LISA s-a înregistrat un procent mai mic al copiilor care au necesitat intubare la mai puțin de 72 de ore (30% vs 45%, $p < 0.02$), o durată semnificativ mai scurtă de aflare la CPAP și ventilație mecanică și – cumva surprinzător – o rată mai mică a DBP (10% vs 20%, $p = 0,009$). Un alt studiu a arătat că valorile PaO_2 la nou-născuții care au avut respirație spontană și au primit surfactantul prin metoda LISA au fost semnificativ mai mari decât la cei care s-au aflat doar la CPAP și nu a fost o diferență semnificativă în valorile PaO_2 la nou-născuții intubați și ventilați mecanic, ceea ce indică faptul că administrarea surfactantului prin metoda LISA îmbunătățește oxigenarea sângelui.

În studiul nostru, surfactantul a fost administrat la 248 de copii (33%), din care la 148 de copii (59.7%) – profilactic, la 77 de copii (31%) – curativ precoce, și doar la 23 de copii (9.3%) – curativ tardiv. Prin metoda non-invazivă LISA, surfactantul a fost administrat profilactic la 88.24% dintre copiii prematuri mai mici de 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 curativ (7.5% precoce, și 6.67% tardiv). De menționat că 84.58% nou-născuți din lotul 2 nu au primit surfactant. 24.16% din lotul au

primit surfactant profilactic, 7.5% au primit surfactant curativ precoce și doar 0.63% – curativ tardiv. Analiza statistică a administrării surfactantului a indicat o asociere semnificativă între modul de administrare a surfactantului și nivelul maternității ($\chi^2=197.38$, $p<<0.01$, $r=-0.401$, $95\%_{CI}$) [Tabelul A4.21, Figura 4.23].

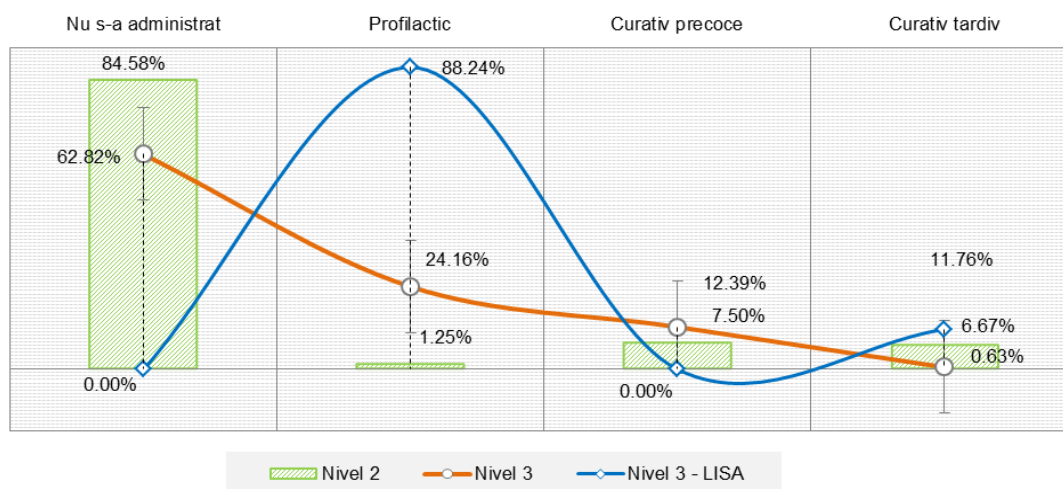


Figura 4.23. Indicația administrării surfactantului în loturile de studiu

Unul din factorii care influențează asupra dispersiei surfactantului în plămâni este metoda de administrare a acestuia. S-a demonstrat că administrarea imediată după naștere la nou-născuții prematuri este metoda cea mai eficientă prin faptul că surfactantul este mixat cu lichidul fetal, ceea ce mărește volumul suprafeței de acțiune și scade efortul respirator. În cazul ventilației pulmonare în regim IPPV, dispersarea surfactantului în alveole este neuniformă, deoarece acesta va interacționa cu substratul gazos din alveole. Esența biologică a administrării cât mai precoce a surfactantului constă în faptul că surfactantul are nevoie de lichidul pulmonar fetal pentru dispersionare și posibilitate de acțiune. Dacă prima doză de surfactant se dispersează insuficient, a doua doză va avea același grad de dispersie, astfel favorizând dezvoltarea zonelor de atelectazii pulmonare cu dereglarea hemodinamicii pulmonare și dereglarea schimbului gazos la nivelul alveolelor, cu creșterea riscului pneumotoraxului.

În studiul nostru, 248 de copii prematuri mai mici de 34 s.g. au primit surfactant. De menționat că metoda INSURE a fost aplicată la 214 copii (86.3%), dintre care: 177 de copii (82.7%) în lotul 1 și 37 de copii (17.3%) în lotul 2. Metoda LISA a fost aplicată doar în lotul 3 la 34 de copii ($\chi^2=787.7$, $p<<0.01$, $r=-0.463$, $95\%_{CI}$) [Tabelul A4.22, Figura 4.24].

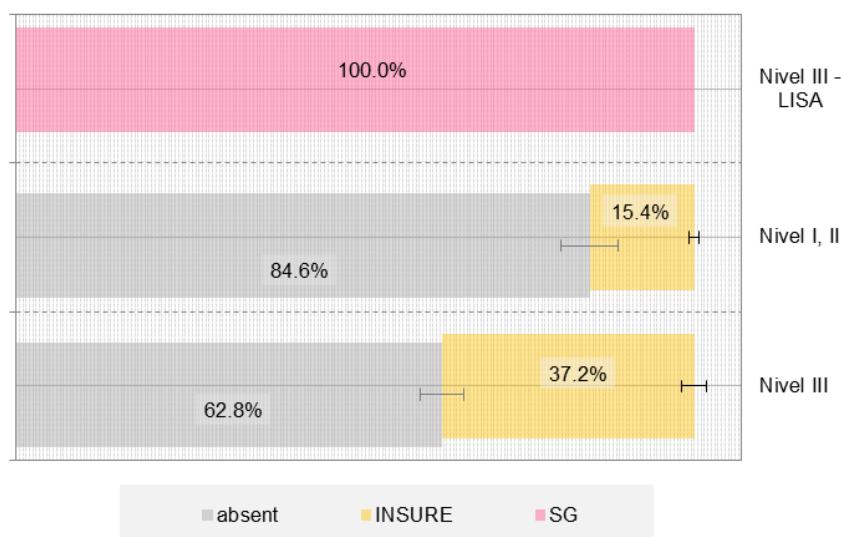


Figura 4.24. Modul de administrare a surfactantului în loturile de studiu

Metoda non-invazivă de administrare a surfactantului (LISA) este o metodă nouă de administrare a surfactantului la respirațiile spontane ale nou-născutului. Pentru această metodă sunt vizualizate corzile vocale prin laringoscopie directă, se introduce un cateter fin în trahee și surfactantul este instilat în timpul când copilul respiră spontan. Efectul principal al LISA este evitarea ventilației mecanice și întârzierea intubației. Datele studiilor observaționale încurajează potențialul acestor metode în reducerea displaziei bronho-pulmonare [124].

4.5. Metode de susținere respiratorie în sala de naștere și în dinamică

Plămânii prematurilor sunt extrem de vulnerabili la leziuni, în special imediat după naștere. Îmbunătățirea suportului respirator pentru prematuri în sala de naștere are potențial înalt de a îmbunătăți rezultatele pe termen lung și scurt. Este necesar de a evita intubația de rutină a nou-născuților cu GEMN în sala de naștere. Noile tehnici pentru monitorizare și evaluare a adaptării postnatale permit acest lucru și ajută la luarea deciziei de resuscitare și în timpul efectuării acesteia. Noile preparate sintetice și tehnicile non-invazive pentru administrarea surfactantului se consideră a avea rezultate mai bune decât ventilația pulmonară.

În prezent, când este posibilă administrarea surfactantului, în experiența medicală apare o dilemă – ce este mai bine de administrat: CPAP cu intubarea precoce pentru administrarea surfactantului și ventilație pe termen scurt sau CPAP și intubarea selectivă cu administrarea surfactantului și ventilație pe termen lung? Câteva grupuri de cercetători au raportat despre rezultatele din momentul trecerii de la strategia terapeutică de intubație la CPAP precoce. Ei descriu micșorarea morbidității și mortalității în grupul copiilor care au

primit CPAP precoce. Totuși, este necesar de efectuat mai multe cercetări, pentru a răspunde la întrebarea ce este prioritar – nCPAP sau intubația endotraheală în sala de naștere [67].

Scopul CPAP este de a crea în căile respiratorii presiune de susținere. Nu sunt stabilite valori exacte pentru presiunea optimă necesară în diferite stări ale nou-născutului. Sunt necesare mai multe studii pentru a stabili nivelul optim al presiunii în diferite stări, pentru a evita posibilele complicații cum este hemoragia intraventriculară [154].

Studiul metodelor respiratorii în sala de naștere a scos în evidență necesitatea ventilației mecanice la nou-născuții prematuri mai mici de 34 s.g. născuți la nivelul III (lotul 1) – 8.61% și la nou-născuții prematuri mai mici de 34 s.g. transportați de la 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).

Tabelul 4.8. Metoda de susținere respiratorie în sala de naștere vs loturile de studiu

	Nu necesită	CPAP	VAP	Canulă nazală	Total
Nivel III	133	138	41	164	476
%	27.94%	28.99%	8.61%	34.45%	
Nivel I, II	91	22	15	112	240
%	37.92%	9.17%	6.25%	46.67%	
Nivel III – LISA	0	34	0	0	34
%	0.00%	100.00%	0.00%	0.00%	
Total	224	194	56	276	750

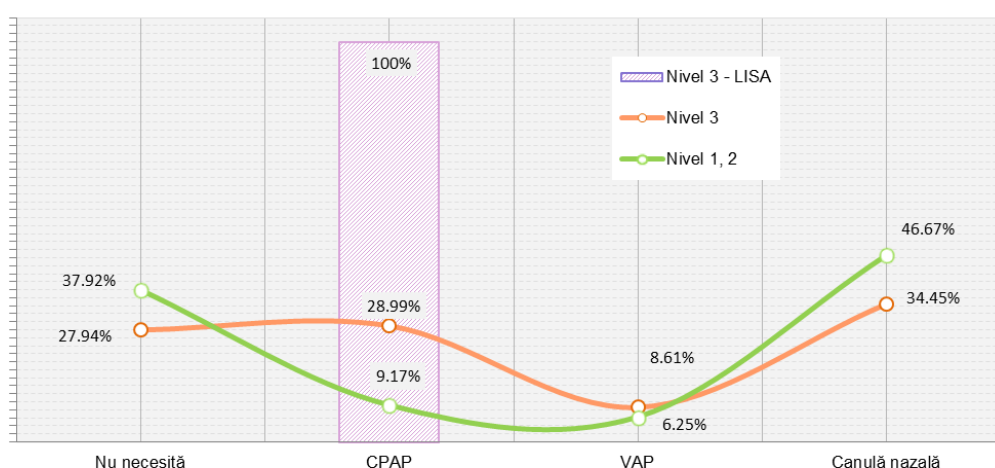


Figura 4.25. Metoda de susținere respiratorie în sala de naștere vs loturile de studiu

Dilema folosirii CPAP ca metodă alternativă de oxigenoterapie pentru nou-născuții prematuri care necesită suport respirator nu este atât de ușor de rezolvat, întrucât folosirea canulelor nazale, la fel, generează o presiune pozitivă în căile respiratorii. Locke și coautorii au demonstrat că folosirea amestecului oxigen-aer prin canulele nazale poate produce o presiune de 9,8 cm H₂O, care poate cauza barotrauma la copil [154].

Până în prezent nu există studii multicentrice randomizate care ar putea da răspuns la întrebarea: ce este mai bine pentru nou-născutul prematur – CPAP cu aer de cameră sau oxigen? Susținerea respiratorie rămâne o provocare pentru medicul reanimatolog începând de la alegerea măsurii optime de inițiere a suportului respirator, precum și modificarea acestuia în caz de necesitate. Creșterea necesarului de oxigen orientează managementul clinic către intubare și ventilare mecanică, uneori fiind necesară aplicarea ventilației mecanice cu frecvență înaltă. În pofida faptului că ventilația mecanică poate micșora mortalitatea neonatală, date cu privire la eficacitatea strategiei în diminuarea leziunilor pulmonare la nou-născuți sunt puține. Studiile pe animale au permis presupunerea că HFOV poate duce la micșorarea leziunilor pulmonare. Volumele respiratorii mici care reduc incidența volutraumelor prin recrutarea volumului respirator pot fi un argument pentru HFOV. Eliminarea CO₂ prin HFOV este mai eficientă decât în cadrul ventilației tradiționale, aceasta datorându-se micșorării volumului respirației și îmbunătățirii schimbului de gaze la nou-născuții prematuri. De asemenea, s-a demonstrat superioritatea folosirii HFOV în DBP. Totodată, experiența clinică sugerează că este mai important de selectat corect parametrii respiratorii decât regimul ventilației [32].

Analiza metodelor de susținere respiratorie în dinamică, a 750 de nou-născuți prematuri mai mici de 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 fost 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 reîntorși la VAP convențional și treptat plasați la CPAP [Tabelul A4.23, Figura 4.26].

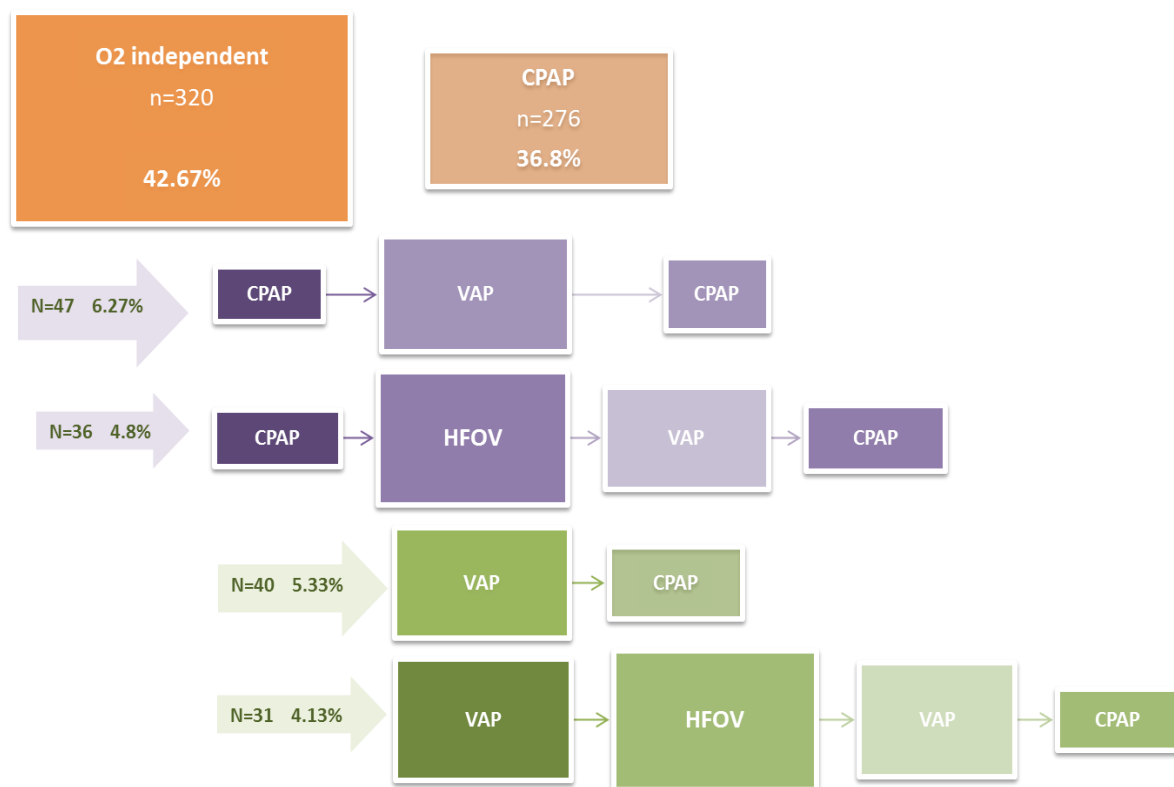


Figura 4.26. Metoda de susținere respiratorie în dinamică

A fost analizată metoda de susținere respiratorie în funcție de nivelul maternității. Astfel 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 și au necesitat administrarea surfactantului prin metoda LISA. De menționat 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 (copii care au manifestat complicații: pneumotorax, pneumomediastin și hemoragie pulmonară, cu rezolvare și reîntoarcere în dinamică la CPAP). Pe de altă parte, nou-născuții din loturile 1 și 2 care nu au primit surfactant prin metoda LISA au avut necesitate de 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 [48] [Tabelul A4.24, Figura 4.27].

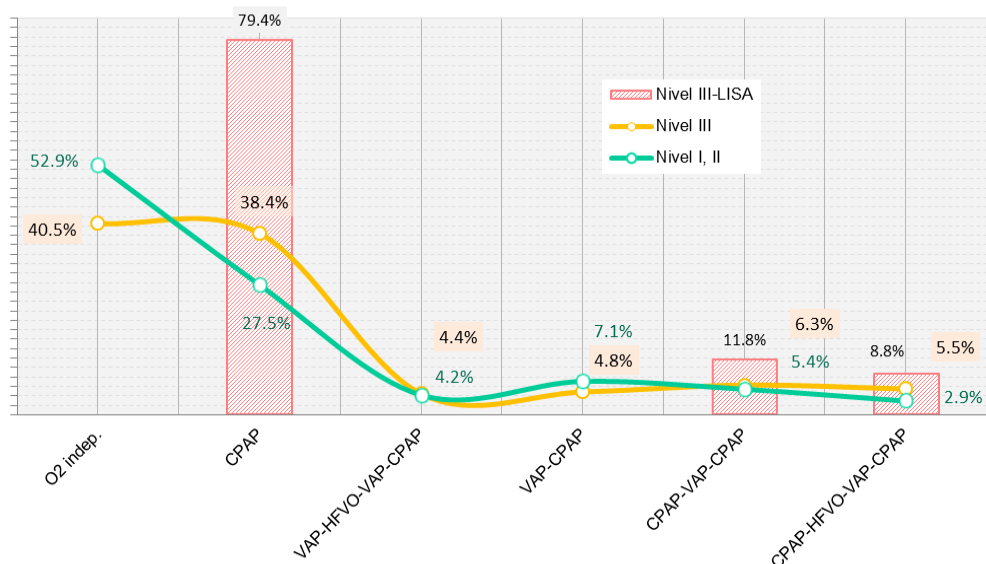


Figura 4.27. Metoda de susținere respiratorie în sala de naștere și în dinamică vs loturile de studiu

Diagnosticul și evoluția clinică a SDRDS se poate modifica în funcție de metoda de suport respirator selectată. Până recent, se considera că majoritatea copiilor prematuri cu masă mică la naștere nu sunt capabili de a efectua respirații de sine stătătoare și evoluează cu SDRDS grav. Studiile au demonstrat că prematurii din această grupă pot respira de sine stătător cu administrarea presiunii pozitive în căile respiratorii (CPAP). Faza clinică până la progresarea semnelor de insuficiență respiratorie reprezintă „faza de bunăstare”, adică acești nou-născuți au suficient surfactant pentru a respira de sine stătător imediat după naștere, apoi semnele de suferință respiratorie se agravează prin degradarea surfactantului endogen sau prevalarea consumului asupra sintezei lui în pulmonii. În concluzie, incidența formelor severe de SDRDS poate fi redusă prin aplicarea precoce a CPAP în sala de naștere. Experiența clinică a demonstrat că utilizarea unei singure doze de surfactant pe fond de CPAP până la agravarea semnelor de suferință respiratorie este mai benefică decât administrarea tardivă. Pe de altă parte, intubarea acestor copii și plasarea la VAP poate inactiva cantitatea mică de surfactant endogen și majora riscul leziunii pulmonare prin atelectotraumă [30, 32].

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 ± 2.2 s.g. (28.5 s.g. – 30.0 s.g.); cei care au urmat CPAP-VAP-CPAP au avut media 28.5 ± 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 ± 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 ± 2.2 s.g. (27.6 s.g. – 28.9 s.g.) ($H_{KW}=159.02$, $p < 0.01$, $95\%CI$). Aceste date sunt în concordanță cu datele literaturii [59] [Tabelul A4.25, Figura 4.28, Tabelul 4.9].

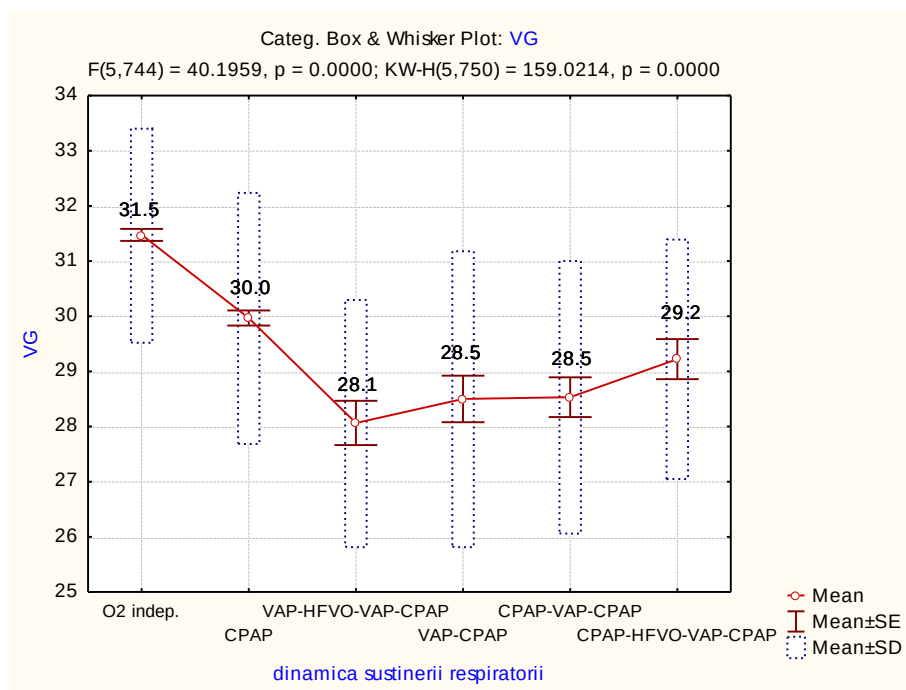


Figura 4.28. Valorile medii ale VG în loturile de studiu vs dinamica susținerii respiratorii

Tabelul 4.9. Testul pentru compararea valorilor VG în loturile studiate vs dinamica susținerii respiratorii

Test	95% interval de confidență	P
Levene Test of Homogeneity of Variances	4.033352	0.001284
Kruskal-Wallis Test	159.0214	0.000

Atât în cazul nou-născuților proveniți din maternități de nivel III, cât și în cazul nou-născuților proveniți din maternități de nivel I și II vârsta de gestație a fost semnificativ mai mică la cei ce au necesitat ventilație mecanică sau ventilație cu frecvență înaltă (HFVO).

De remarcat că vârsta medie de gestație influențează asupra alegerii metodei suportului respirator. Cea mai mică medie a vârstei de gestație în grupul copiilor care au primit terapie LISA au avut cei care s-au agravat în dinamică CPAP-VAP-CPAP 27.8 ± 1.3 s.g. (26.0 s.g. – 29.0 s.g.). Pentru comparație, copiii din loturile 1 și 2 care nu au urmat terapie LISA au avut vârsta de gestație semnificativ mai mică: 27.8 ± 2.2 s.g. (24.0 s.g. – 33 s.g) și 27.7 ± 2.6 s.g. (25.0 s.g. – 33 s.g.) în lotul 1; 28.7 ± 2.3 s.g. (25.0 s.g. – 32 s.g.) și

29.5±2.5 s.g. (26.0 s.g. – 33 s.g.) în lotul 2, ei au necesitat din start ventilație invazivă (VAP) [Tabelul A4.26, Figura 4.29, Tabelul 4.10].

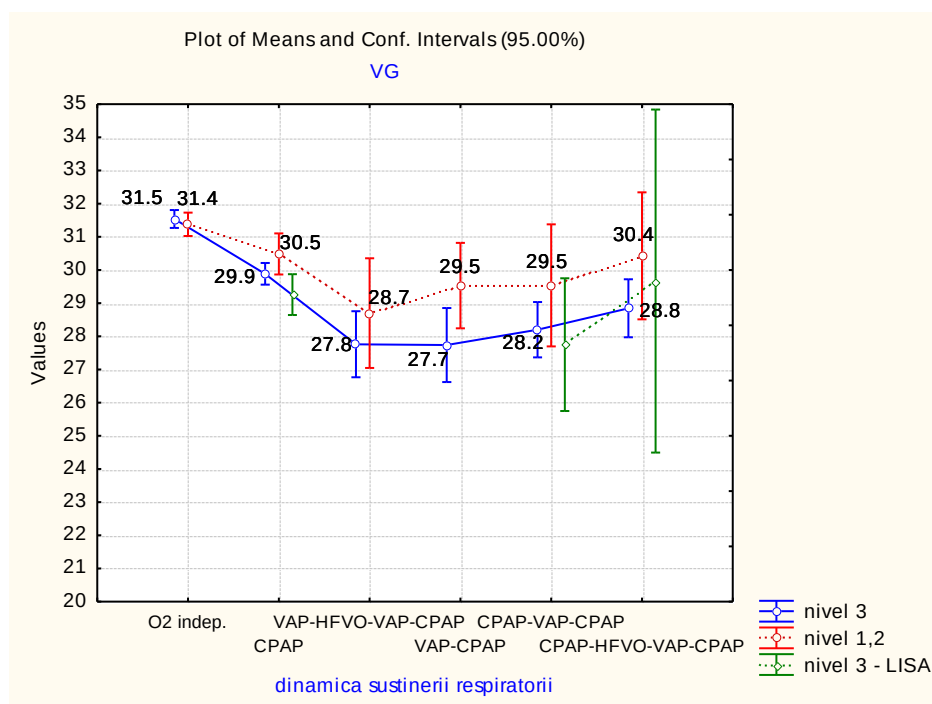


Figura 4.29. Valorile medii ale VG în loturile de studiu vs dinamica susținerii respiratorii

Tabelul 4.10. Testul pentru compararea valorilor VG în loturile studiate vs dinamica susținerii respiratorii

Test	95% interval de confidență	P
Levene Test of Homogeneity of Variances	1.939057	0.019992
Kruskal-Wallis Test	16.24740	0.00

Nu există criterii comune pentru stabilirea ineficacității CPAP. Necesitatea intubației nou-născutului reiese din necesitățile corectării parametrilor echilibrului acido-bazic și saturației sângelui cu oxigen. Unii specialiști recomandă intubația traheii când necesarul de oxigen depășește 35-40%, alții au indicat următoarele criterii ale ineficacității terapiei randomizate cu nCPAP în studiul COIN (*Continuous Pozitive Airway Pressure or Intubation at Birth*): $FiO_2 > 60\%$, $pH < 7.25$ cu $PCO_2 > 60\%$ sau este prezent mai mult de un episod de apnee într-o oră, care necesită stimulare. În acest caz cea mai bună metodă de tratament este intubarea nou-născutului cu plasarea la ventilație mecanică. Înainte de a considera eșecul nCPAP este important de a elimina cauzele ineficacității terapiei precum obstrucția căilor respiratorii cu secret sau mărimea neadecvată a canulelor nazale. Înainte de a concluziona că nCPAP nu a funcționat, este necesar de a micșora scurgerea de aer majoră prin guriță și de a încerca majorarea presiunii [153].

În studiul nostru s-a 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 cu VPP Neopuff, mai mult de jumătate (56.94%) au fost plasați la CPAP, 15.31% au fost plasați la VAP și în egală măsură au fost trecuți pe parcurs de la CPAP la VAP (15,31%). Din 168 de copii ventilați în sala de naștere cu balon și mască, 36.9% au fost plasați la CPAP, 17.26% – la VAP și 19% au trecut de la CPAP la metoda invazivă VAP [Tabelul A4.27, Figura 4.30, Tabelul 4.11].

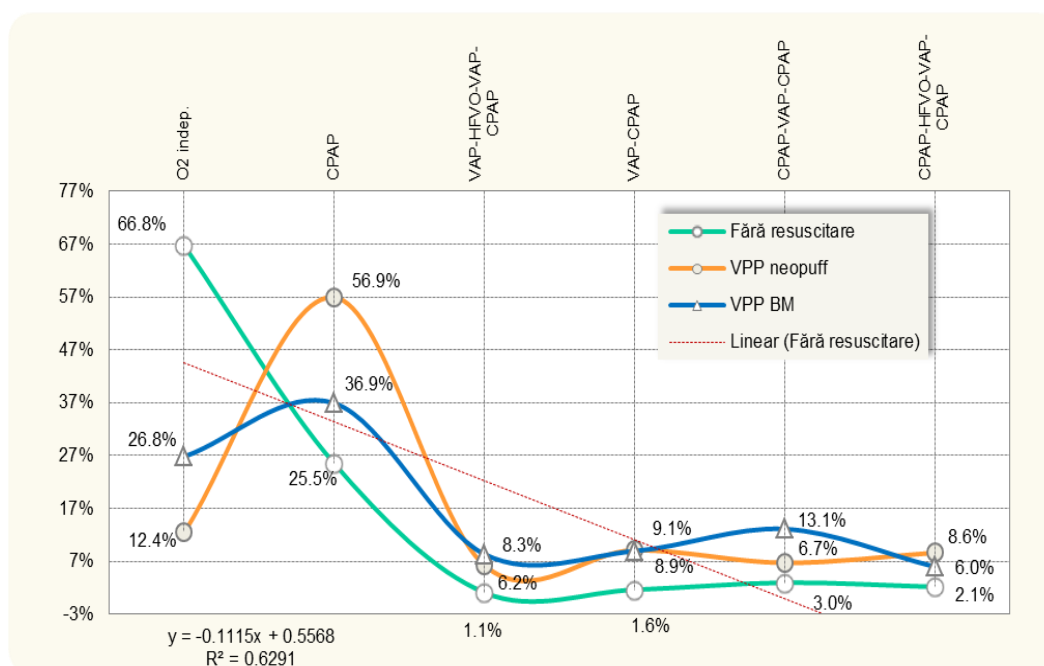


Figura 4.30. Metoda de susținere respiratorie în sala de naștere și în dinamică vs metoda de resuscitare

Tabelul 4.11. Parametrii estimați în testarea asocierii metodei de susținere respiratorie vs metoda de resuscitare

df=10	Chi-pătrat χ^2	P 95% interval de încredere
Pearson Chi-pătrat - χ^2	209.9811	0.000
M-L Chi-square	222.2113	0.000
Coeficient de corelație (Spearman Rank R)	.5483193	0.000

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%.

Evaluarea independenței respiratorii a nou-născuților prematuri a evidențiat faptul că, deși în prima zi de viață 52.9% din cazurile provenite 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-născuți proveniți din maternități de nivel III ($\chi^2=33.12$, $p<0.01$, $r=0.404$, 95%CI) [Tabelul A4.28, Figura 4.31].

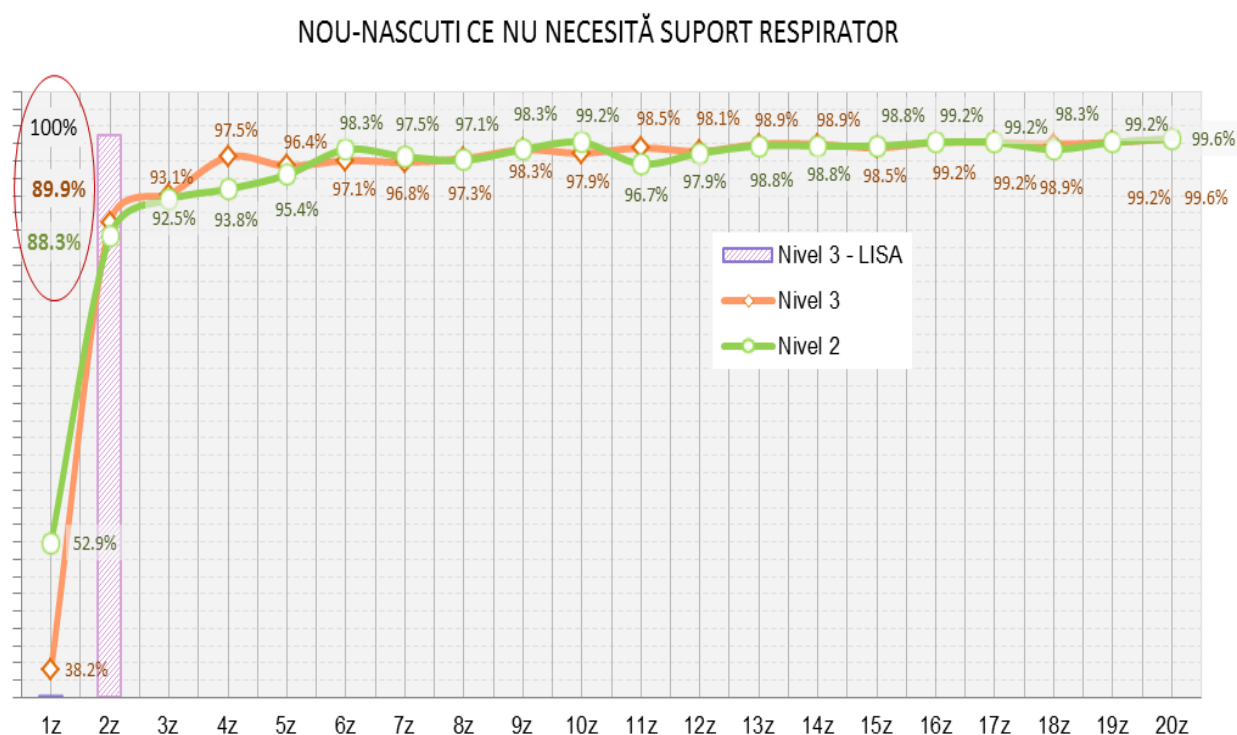


Figura 4.31. Evoluția în dinamică a cazurilor ce nu au necesitat suport ventilator vs loturile de studiu

În următoarea figură sunt demonstrate rezultatele analizei necesităților suportului respirator CPAP în dinamică pe parcursul a 20 de zile, în dependență de lotul de studiu. Susținerea respiratorie cu nCPAP a prezentat diferențe semnificative în dinamică între loturile de studiu. În cazul lotului 3 (LISA), aplicarea suportului respirator CPAP a fost necesară doar în prima zi de viață, la toți nou-născuții incluși în acest lot (100%). În lotul 1 și 2, CPAP în prima zi au necesitat 47.69% vs 34.17%. În a doua zi de viață necesitatea CPAP a scăzut în lotul 1 și 2 (17 copii în lotul 1 vs 15 copii în lotul 2). De menționat că la

20 zile de viață nou-născuții din grupul 1 și 2 mai necesită suport respirator CPAP (2 copii în lotul 1 vs 1 copil în lotul 2) [Tabelul A4.29, Figura 4.32].

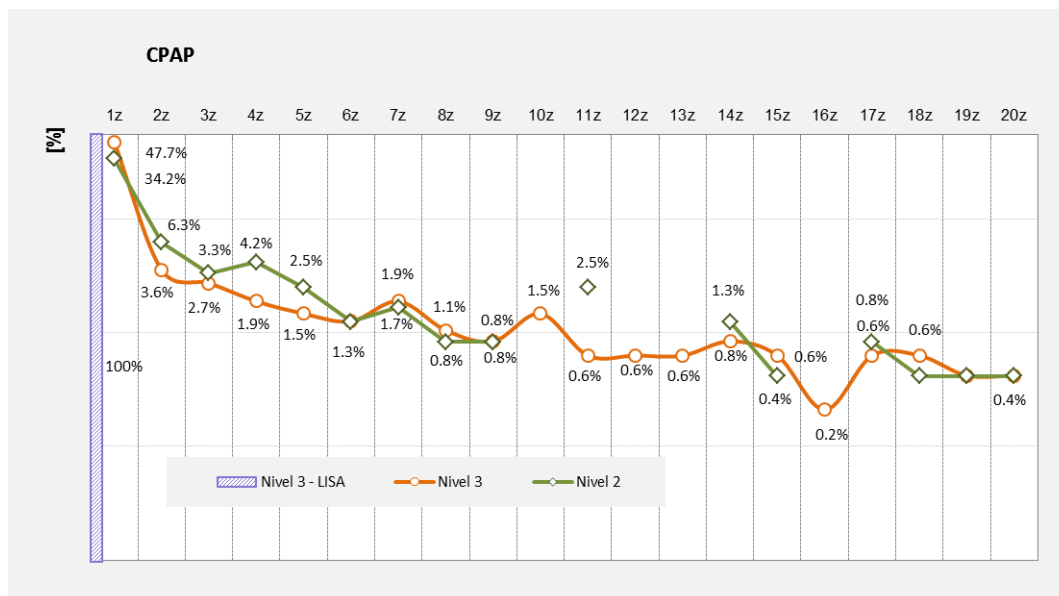


Figura 4.32. Susținerea respiratorie cu CPAP în dinamică vs loturile de studiu

În cazul nou-născuților proveniți 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 ridicate ale frecvenței cazurilor din lotul 2 care au necesitat CPAP s-au menținut pe tot parcursul perioadei postnatale analizate.

Presiunea optimă la aplicarea CPAP poate fi stabilită în dependență de starea copilului pe parcursul tratamentului. Sunt necesare cercetări ulterioare, orientate spre determinarea tacticii de creștere treptată a presiunii în CPAP în dependență de necesitățile organismului.

Regimul de ventilare pulmonară artificială în regim de ventilare sincronizată cu presiune pozitivă (SIPPV) s-a dezvoltat odată cu folosirea microsenzorilor și tehnologiilor senzoriale pentru controlul monitoringului gazelor sangvine. Superioritatea acestei metode constă în faptul că aparatul poate sincroniza respirațiile normale ale copilului și determina lipsa lor în momentul neexpansionării pulmonului la sfârșitul inspirului, cu posibilitatea efectuării respirațiilor artificiale (SIMV). Avantajul de bază al ventilației sincronizate a pulmonilor este preîntâmpinarea asincronizării între respirația spontană și lucrul aparatului de ventilație. În prezent această metodă este cea mai actuală, deoarece terapia cu ventilație mecanică s-a schimbat de la suportul total al respirației la suport de necesitate. Cercetătorii au descoperit avantajele ventilației sincronizate prin administrarea unui volum Tidal

constant. De asemenea, a fost demonstrat că SIMV reduce reacția la stres și fluctuațiile tensiunii arteriale și îmbunătățește oxigenarea, în comparație cu IMV [Tabelul A4.30, Figura 4.33].

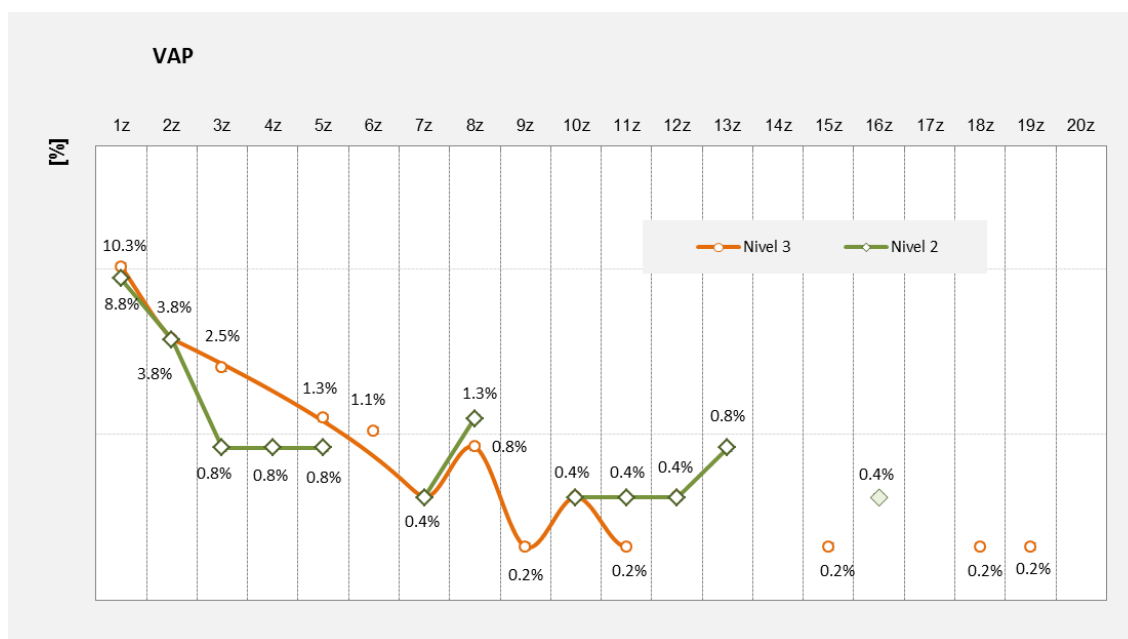


Figura 4.33. Sustinerea respiratorie cu VAP în dinamică vs loturile de studiu

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 ($\chi^2=25.83$, $p=0.0002$, $r=0.573$, $95\%CI$).

Realizările obținute în domeniul neonatologiei – atât suportul respirator, cât și măsurile de tratament în general sunt remarcabile. Totuși, datele clinice privind măsurile de prevenire a afectării țesutului pulmonar rămân insuficiente. Extinderea măsurilor de investigare pe grupe mari de nou-născuți cu patologie pulmonară au scos în evidență eficacitatea ventilației cu frecvență înaltă în diminuarea afectării pulmonare, prin administrarea volumelor mici de aer care permite corectarea volumului de oxigen administrat, optimizarea schimbului de gaze, îmbunătățind compoziția gazelor în sânge, în special eliminarea CO_2 în exces. În procesul ventilației cu HFOV eliminarea CO_2 este mai eficientă în comparație cu ventilația cu regim tradițional datorită micșorării minut-volumului. Aceste mecanisme explică în ce fel HFOV poate diminua afectarea pulmonară și dezvoltarea complicațiilor legate de presiunea înaltă cum ar fi barotrauma. Mecanismul responsabil pentru îmbunătățirea oxigenării în regim HFOV este datorat, probabil, micșorării șuntării intrapulmonare, în afară de aceasta, recrutarea volumului duce la ameliorarea capacității mecanice a pulmonilor, micșorând leziunea. Însă volumul trebuie recrutat cu atenție. Dacă în căile respiratorii este presiune înaltă, aceasta se reflectă asupra

venelor centrale și cord și poate micșora fracția de ejeție a cordului. Folosirea HFOV a dus la reducerea cazurilor când se administrează volum expander și preparate inotrope în comparație cu ventilarea convențională. Micșorarea presiunii în căile respiratorii a dus la creșterea fracției de ejeție a cordului.

Studiile multiple efectuate pe nou-născuții prematuri cu SDRDS ce au necesitat HFOV diferă prin aplicarea diverselor strategii și tehnici de ventilație pulmonară, efectuarea sau neefectuarea profilaxiei antenatale cu corticosteriozi și administrarea surfactantului. Noile tendințe de ventilație pulmonară – folosirea ventilației convenționale cu frecvență mai înaltă a ciclurilor respiratorii și hipercapnia permisibilă s-au dovedit a fi utile și prin aceasta au redus avantajele HFOV [214].

Din momentul inițierii folosirii diferitor metode de suport respirator în calitate de suport vital pentru nou-născuții prematuri, perfecționarea lor a contribuit la supraviețuirea a mii de nou-născuți cu sindromul de detresă respiratorie. Odată cu creșterea numărului nou-născuților cu GEMN care supraviețuise (grupul cu cea mai mare expunere la complicațiile respiratorii și neurologice) a sporit necesitatea folosirii metodelor non-invazive de ventilație, dar cu eficiență maximă. Accesul la tehnologiile contemporane a permis elaborarea noilor regimuri de ventilație, însă nu toate aceste metode au ajutat la tratamentul nou-născuților. Există o necesitate indispensabilă de îmbunătățire a acestor metode, pentru a interveni în suportul respirator al nou-născuților în diferite stadii ale dezvoltării patologiei pulmonare la nou-născuții prematuri [5] [Tabelul A4.31, Figura 4.34].

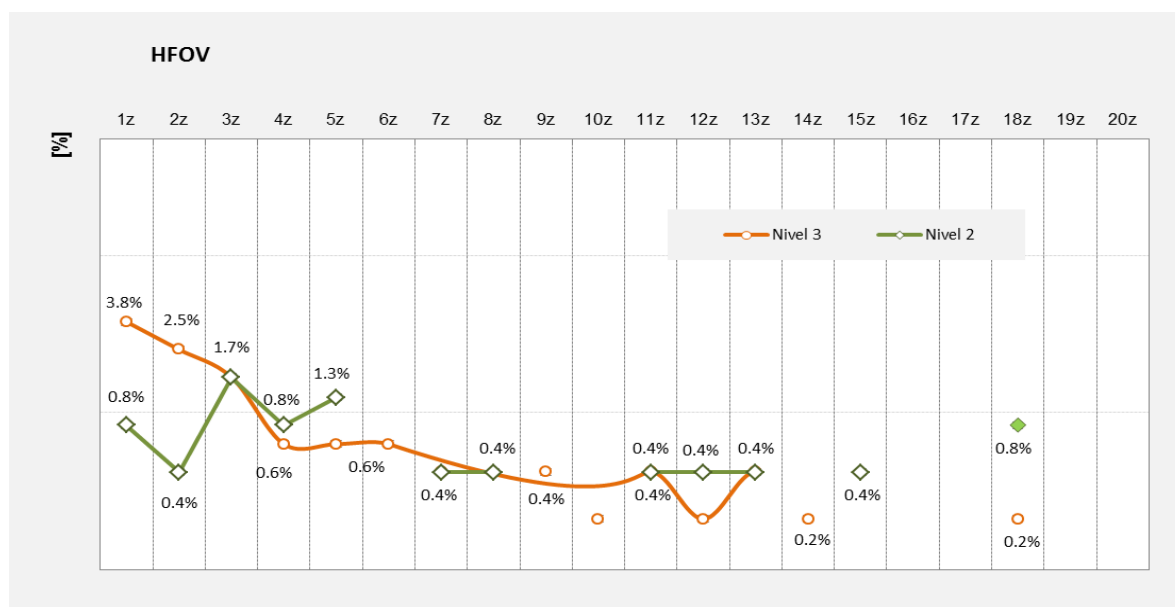


Figura 4.34. Susținerea respiratorie cu HFOV în dinamică vs loturile de studiu

Suportul respirator asigurat prin HFOV este frecvent întâlnit la nou-născuții proveniți din 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.

Susținerea respiratorie cu O₂ flux liber în dinamică

Administrarea O₂ 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 de nivel III se îngrijesc nou-născuții cu vârste de gestație mici [Tabelul A4.32, Figura 4.35, Tabelul 4.12].

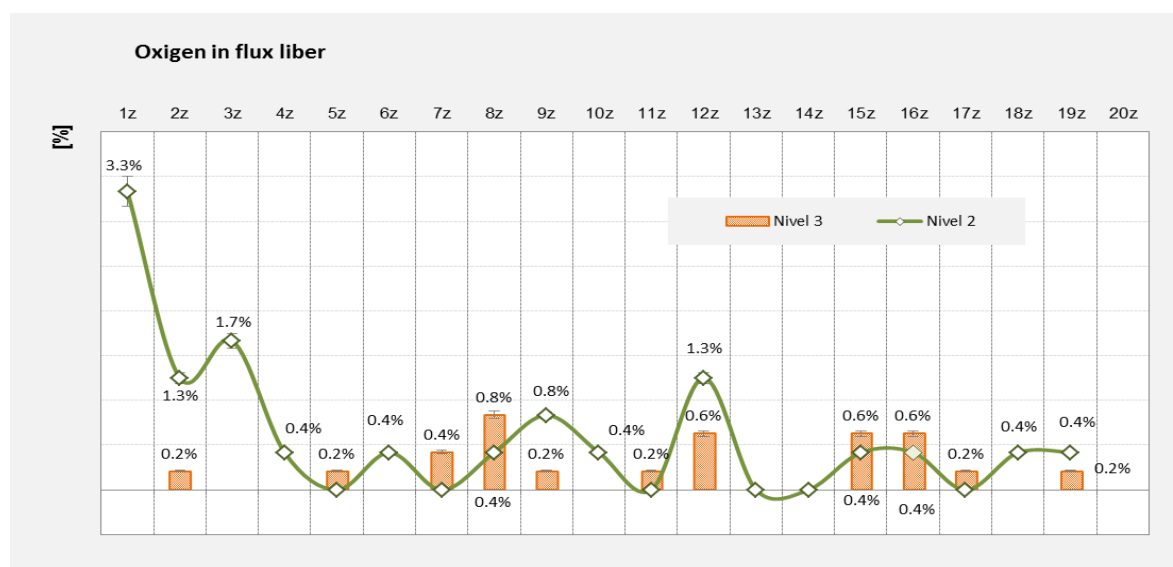


Figura 4.35. Susținerea respiratorie cu O₂ flux liber în dinamică vs loturile de studiu

Tabelul 4.12. Parametrii estimați în testarea asocierii metodei de susținere respiratorie O₂ în flux liber vs loturi de studiu

df=6	Chi-pătrat χ^2	P 95% interval de încredere
Pearson Chi-pătrat - χ^2	15.8355	p=.021142
M-L Chi-square	19.8783	p=.039171
Coeficient de corelație(Spearman Rank R)	.6241942	p=.00000

4.6. Corijarea parametrilor suportului respirator

Valorile fracției inspirate de oxigen – FiO₂ au fost evaluate în sala de naștere la 1 minut și 5 minute, în RTI NN sau transport neonatal și ulterior în dinamică.

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 în dependență de vârsta de gestație. Astfel, pentru nou-născuții cu t.g. până la 28 s.g. concentrația oxigenului trebuie să fie 30%, iar pentru 38-31 s.g. – 21-30%. Creșterea

sau scăderea concentrației oxigenului se efectuează în dependență de valorile pulsoximetriei [48]. Variații majore ale FiO_2 se permit atunci când valorile MAP-ului sunt maximal admisibile. În cazul excluderii nou-născutului de la suportul respirator VAP, inițial trebuie micșorat MAP, apoi CO_2 , cu scopul reducerii substanțiale a FiO_2 .

În studiul nostru media FiO_2 în primul minut a fost $27.4\% \pm 11.23$ (26.03% - 28.95%) și a crescut semnificativ ($H_{KW}=23.28$, $p=0.00004$) în minutul 5 postnatal $29.8\% \pm 16.3$ (27.56% - 32.15%) [Tabelul A4.33, Figura 4.36, Tabelul 4.13].

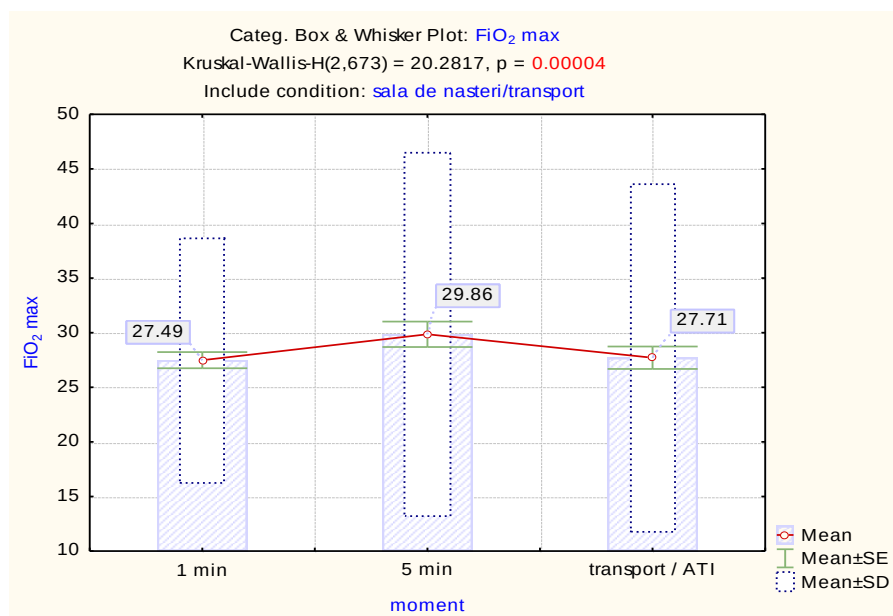


Figura 4.36. Valorile medii ale FiO_2 în sala de naștere / transport/ ATI NN

Tabelul 4.13. Testul pentru compararea valorilor FiO_2 în sala de naștere / transport /ATI NN

Test	95% interval de confidență	P
Levene Test of Homogeneity of Variances – F	8.947985	0.000146
Kruskal-Wallis Test – H	20.28	0.00004

În studiu au fost evaluate valorile FiO_2 în sala de naștere și la internarea în secție în dependență de loturi. S-au înregistrat valori maxime ale FiO_2 în lotul 2 în minutul 5 de viață – $40.3\% \pm 16.74$, iar valorile minime au fost înregistrate la nou-născuții ce au beneficiat de metoda LISA – $22.18\% \pm 2.77$ (21.20% - 23.16%). Diferențele au fost semnificative ($H_{KW}=3.407$, $p=0.0007$) [Tabelul A4.34, Figura 4.37, Tabelul 4.14].

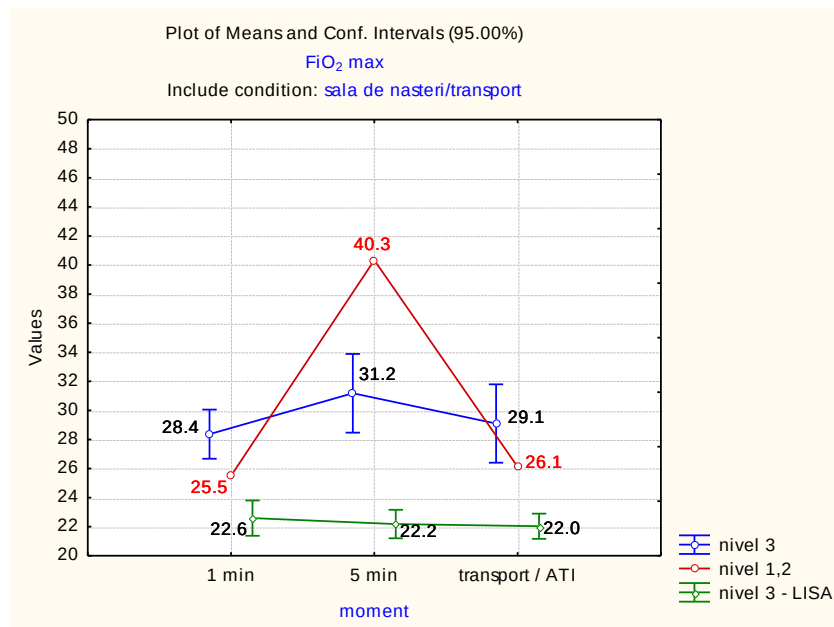


Figura 4.37. Valorile medii ale FiO₂ în sala de naștere / transport/ATI vs lotul de studiu

Tabelul 4.14. Testul pentru compararea valorilor FiO₂ în sala de nașteri / transport/ATI vs lotul de studiu

Test	95% interval de confidență	P
Levene Test of Homogeneity of Variances – F	8.361439	0.000000
Kruskal-Wallis Test – H	3.407403	0.000755

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 – $27.56\% \pm 12$ (25.88% - 29.24%), în minutul 5 – $28.72\% \pm 14.87$ (26.46 % - 30.98%), la internarea în secție – $26.88\% \pm 13.97$ (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 [Tabelul A4.35, Figura 4.38, Tabelul 4.15].

Figura 4.38. Valorile medii ale FiO₂ în sala de naștere / transport/ATI vs lotul studiu

Tabelul 4.15. Testul pentru compararea valorilor FiO₂ în sala de naștere / transport/ATI vs lotul de studiu

Test	95% interval de confidență	P
Levene Test of Homogeneity of Variances – F	9.367718	0.000000
Kruskal-Wallis Test – H	2.544373	0.019202

Au fost analizate valorile FiO₂ în dependență de loturile de studiu și metoda de resuscitare la diferite perioade de timp. Cei mai buni indicatori ai FiO₂ au fost în lotul 3 (nivelul III – LISA), unde s-a efectuat resuscitarea folosind VPP Neopuff, care a constituit în primul minut 22.6%±3.5 (21.4% - 23.8%), în minutul 5 – 22.2%±2.8 (21.2% - 23.2%), iar cea mai mică medie s-a înregistrat la momentul internării în secție – 22.0%±2.4 (21.2% - 22.9%).

În cazul resuscitării VPP cu balon și mască în lotul 1 (nivel III) și lotul 2 (nivel I, II) de studiu sunt remarcate valori maxime ale FiO₂ de 100% (H_{KW}=3.24, p=0.0002). Astfel a fost demonstrată superioritatea VPP Neopuff, care a permis menținerea unor valori optime ale FiO₂ [Tabelul A4.36, Figura 4.39, Tabelul 4.16].

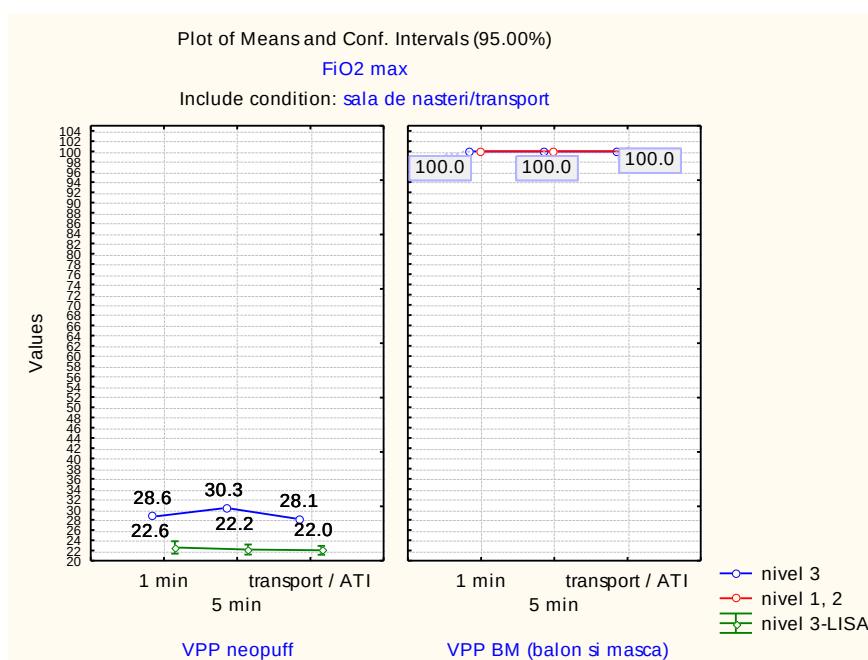


Figura 4.39. Valorile medii ale FiO₂ în sala de naștere / transport/ATI vs lotul studiu / metoda de reanimare

Tabelul 4.16. Testul pentru compararea valorilor FiO₂ în sala de naștere / transport/ATI vs lotul de studiu / metoda de reanimare

Test	95% interval de confidență	P
Levene Test of Homogeneity of Variances – F	3.248814	0.000246
Kruskal-Wallis Test – H	9.981483	0.000000

Necesitatea modificărilor tipului de suport respirator reiese din variațiile FiO₂. În studiul nostru valorile medii ale FiO₂ au crescut semnificativ în dinamică începând cu ziua a doua de viață (H_{KW}=12.83, p<0.01) de la valori de 50.1±29.72 (42.65% - 57.50%) până la valori de 65.4±37.64 (35.33% - 100%) în a 13-a zi. Creșterea necesarului de FiO₂ este

determinată de trecerea la ventilație invazivă în cazul avansării insuficienței respiratorii și apariției complicațiilor [Tabelul A4.37, Figura 4.40, Tabelul 4.17].

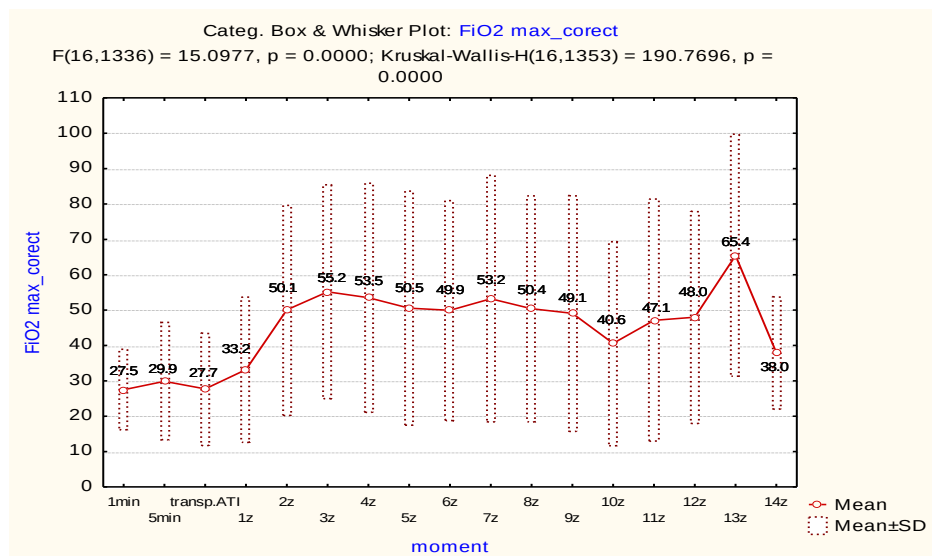


Figura 4.40. Valorile medii ale FiO₂ în dinamică

Tabelul. 4.17. Testul pentru compararea valorilor FiO₂ în dinamică în loturile studiate

Test	95% interval de confidență	P
Levene Test of Homogeneity of Variances – F	18.45292	0.00
Kruskal-Wallis Test – H	12.83387	0.00

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 care au primit 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% $\pm$ 36.3 (25% - 100%) în a treia zi. În lotul 1 s-au înregistrat valori intermediare [Tabelul A4.38, Figura 4.41, Tabelul 4.18].

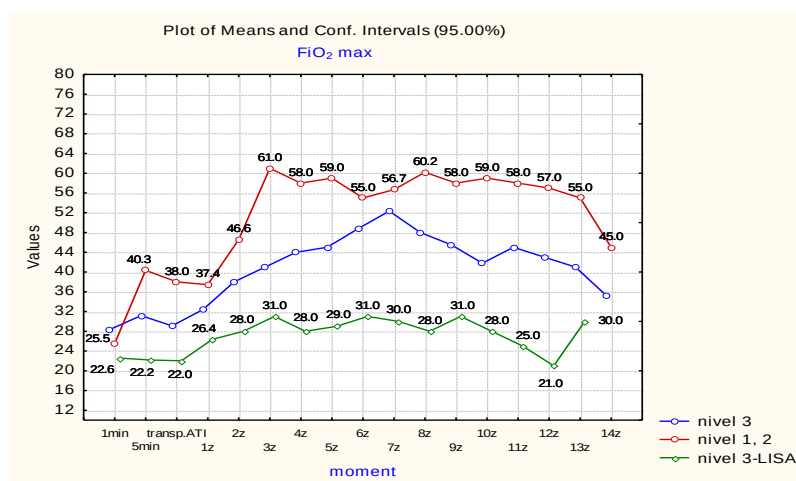


Figura 4.41. Valorile medii ale FiO₂ în dinamică vs loturile de studiu

Tabelul 4.18. Testul pentru compararea valorilor FiO₂ în dinamică în loturile studiate

Test	95% interval de confidență	P
Levene Test of Homogeneity of Variances – F	10.05485	0.00
Kruskal-Wallis Test – H	6.314655	0.00

Un alt parametru care caracterizează suportul respirator este frecvența respiratorie. Aceasta reflectă cât de des un volum de gaz din sistem este administrat nou-născutului și se exprimă în respirații pe minut. O rată crescută a FR la un plămân slab inflat poate cauza leziune pulmonară datorată capcanelor de aer. FR are efect major asupra minut-volumului acționând pe PCO₂. Parametrii FR pentru inițierea suportului respirator sunt între 40 și 60 r./min., în dependență de necesitatea individuală a nou-născutului. Valorile FR = 60-70 r./min. se consideră mari.

Frecvența a fost estimată la nou-născuții care au avut ca suport respirator ventilație cu frecvență înaltă și ventilație mecanică. Așadar, aceasta a putut fi evaluată începând cu prima zi de viață, când nou-născutul s-a aflat în secția de reanimare și terapie intensivă neonatală.

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 40.0 ± 20.6 la valori de 10 ± 12.2 demonstrează o conduită favorabilă în managementul nou-născuților prematuri până la 34 s.g. cu SDRDS [Tabelul A4.39, Figura 4.42, Tabelul 4.19].

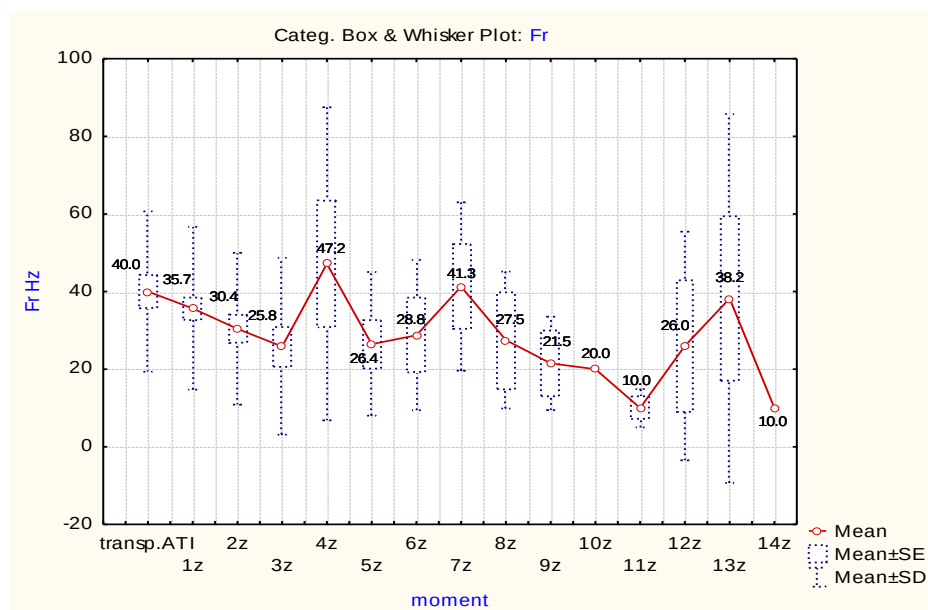


Figura 4.42. Valorile medii ale frecvenței în dinamică

Tabelul 4.19. Testul pentru compararea valorilor frecvenței în dinamică în loturile studiate

Test	95% interval de încredere	P
Levene Test of Homogeneity of Variances – F	2.009793	0.020514
Kruskal-Wallis Test – H	3.035206	0.021911

Valorile FR au înregistrat o scădere vizibilă în toate loturile analizate ($H_{KW}=3.34$, $p=0.013$, 95%CI). În lotul 1 au fost înregistrate 2 valori de vîrf ale mediei FR: la 7 zile – $41,3 \pm 21,75$ (10-60) și la 12 zile $35,0 \pm 35,36$ (10-60), ceea ce demonstrează că anume în lotul 1 au fost cei mai gravi copii ($H_{KW}=1.98$, $p=0.004$, 95%CI) [Figura 4.44, Tabelul 4.20].

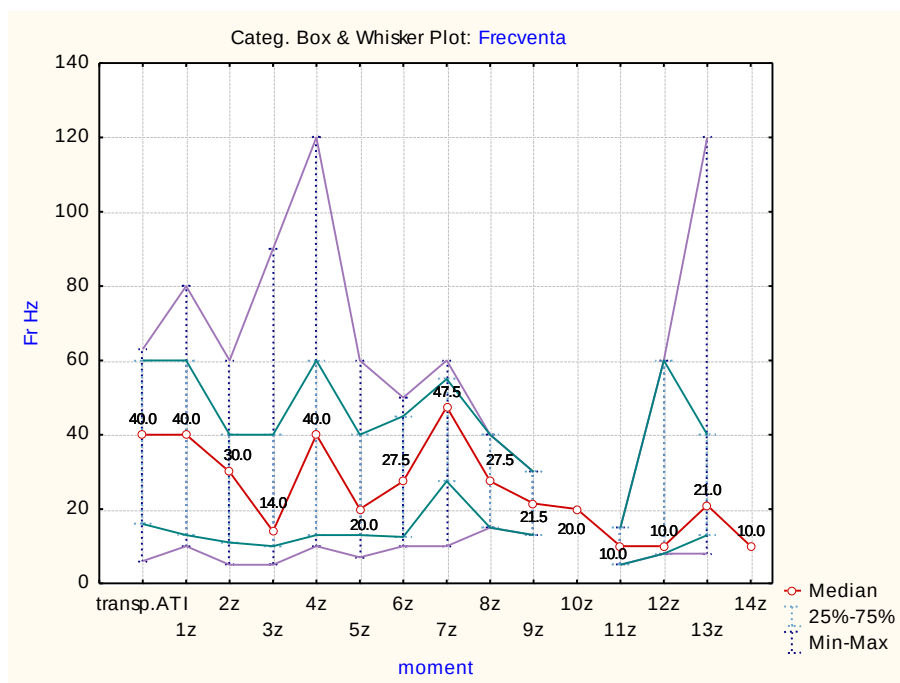


Figura 4.43. Valorile mediane și cuartilele valorilor frecvenței în dinamică

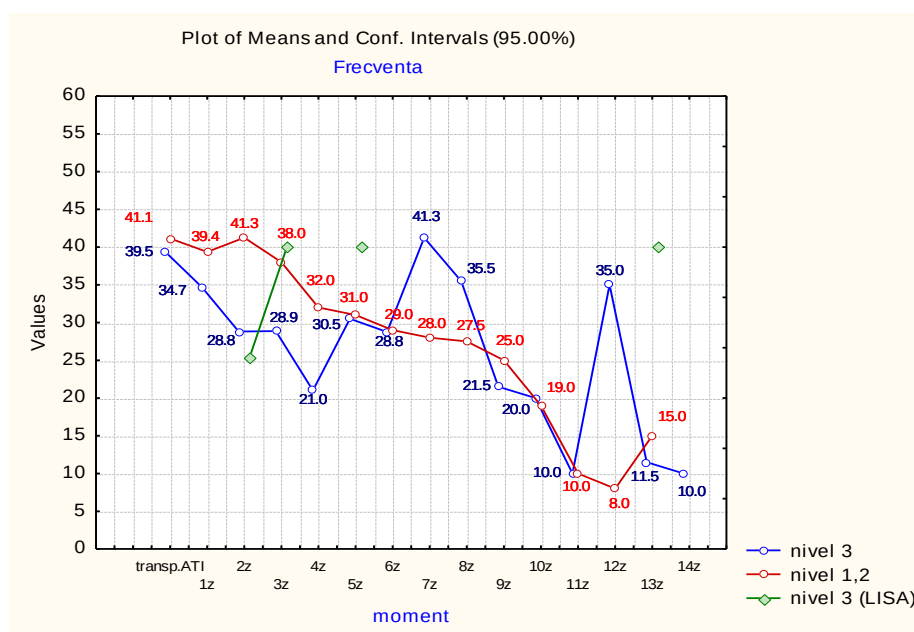


Figura 4.44. Valorile medii ale frecvenței în dinamică vs loturile de studiu

Tabelul 4.20. Testul pentru compararea valorilor frecvenței în dinamică în loturile studiate

Test	95% interval de confidență	P
Levene Test of Homogeneity of Variances - F	4.072867	0.000000
Kruskal-Wallis Test – H	3.347062	0.0136686

Valorile PIP au fost evaluate în sala de naștere, în minutul 1 și 5, la internare în RTI NN sau transport neonatal și ulterior în dinamică. PIP, presiunea maximă măsurată în timpul administrării gazelor (inspirație) în procesul ventilației mecanice, reflectă efectele volumului gazului administrat în pulmoni în timpul unei respirații (volum Tidal) și proprietățile mecanice ale pulmonilor. De exemplu, dacă același PIP se folosește la nou-născuți cu SDRDS sever, ca și la nou-născuții cu apnee cu patologie pulmonară minimală, volumul Tidal va fi mult mai mare la aceștia din urmă. Studiile recente sugerează că hiperextensia pulmonară cauzată de volumul Tidal excesiv, dar nu presiunea în sine cauzează leziune pulmonară, cum ar fi volutrauma.

Presiunea maximă la inspir influențează asupra PO_2 prin schimbarea MAP și asupra PCO_2 prin acțiunea asupra volumului Tidal. PIP duce la creșterea PO_2 , ca rezultat crește oxigenarea și PCO_2 . Criteriul de evaluare a eficacității PIP este excursia adecvată a cutiei toracice raportată la complianța necesară. Complianța diferă în diverse patologii în funcție de rezistența țesutului pulmonar, fiind invers proporțională cu termenul de gestație, cantitatea și calitatea surfactantului.

Acesta este primul parametru cu care se inițiază modificarea parametrilor agresivi ai VAP. Un PIP jos poate cauza hipercapnie, hipoxemie și apariția atelectaziilor, în timp ce un PIP mărit (>25 - 30 cm H_2O) duce la dezvoltarea barotraumelor, DBP, micșorarea debitului cardiac [3]. 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 ± 22.2 (22.4% - 30.1%) ($H_{KW}=46.81$, $p < 0.01$), după care au prezentat o scădere la momentul internării în RTI NN cu valori medii de 17.5 ± 1.9 (16.9% - 18.0%) [Tabelul A4.40, Figura 4.45, Tabelul 4.21].

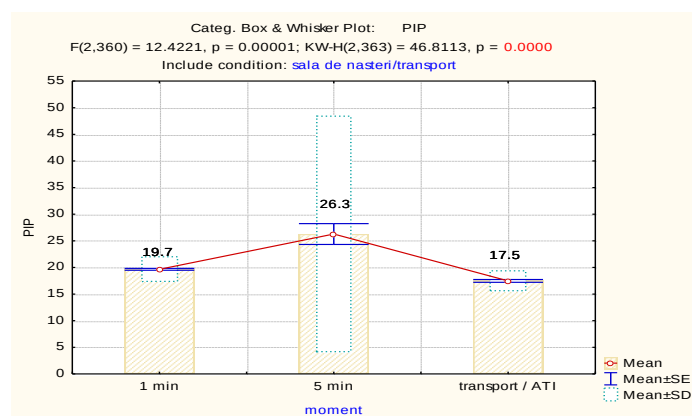


Figura 4.45. Valorile medii ale PIP în sala de naștere / transport/ ATI

Tabelul 4.21. Testul pentru compararea valorilor PIP în sala de naștere / transport/ATI

Test	95% interval de confidență	P
Levene Test of Homogeneity of Variances – F	58.44273	0.000
Kruskal-Wallis Test – H	46.81	0.000

Presiunea pozitivă în inspir a atins valori maxime în lotul 1 ($H_{KW}=5.01$, $p=0.00018$), media constituind 26.3 ± 22.24 ($22.43 - 30.24$) în minutul 5, iar în momentul aditerii în RTI NN a scăzut semnificativ până la 17.4 ± 1.97 ($16.79 - 17.98$) [Tabelul A4.41, Figura 4.46, Tabelul 4.22].

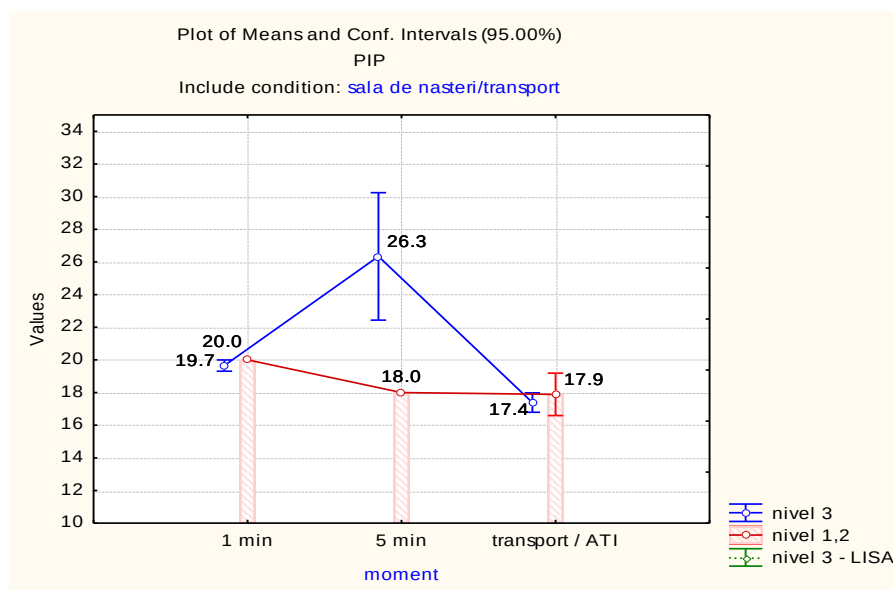


Figura 4.46. Valorile medii ale PIP în sala de naștere / transport/ ATI vs lotul de studiu

Tabelul 4.22. Testul pentru compararea valorilor PIP în sala de naștere / transport/ ATI vs lotul de studiu

Test	95% interval de confidență	P
Levene Test of Homogeneity of Variances – F	23.60921	0.000000
Kruskal-Wallis Test – H	5.012775	0.000188

Valoarea medie a PIP a fost diferită în primul (19.5 ± 2.1 vs 20.3 ± 3.7) și al cincilea minut (20.1 ± 9.7 vs 17.1 ± 1.4) de viață, în dependență de metoda de resuscitare la naștere – VPP Neopuff sau PVV cu balon și mască ($p=0.00$), dar practic nu a fost o diferență la internare în secția de reanimare: 17.4 ± 2.1 ($16.7 - 18.1$) vs 17.3 ± 1.5 ($16.5 - 18.2$) [Tabelul A4.42, Figura 4.47, Tabelul 4.23].

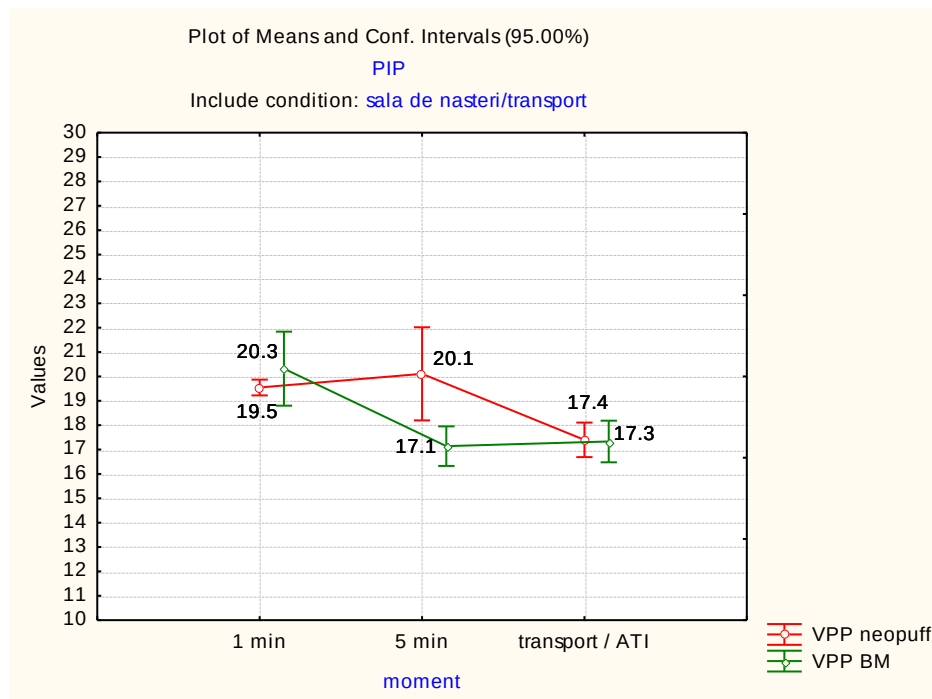


Figura 4.47. Valorile medii ale PIP în sala de naștere / transport/ATI vs lotul de studiu

Tabelul 4.23. Testul pentru compararea valorilor PIP în sala de naștere / transport/ATI vs lotul studiu

Test	95% interval de confidență	P
Levene Test of Homogeneity of Variances – F	1.059087	0.389557
Kruskal-Wallis Test – H	268.9988	0.00

PIP este unul din parametrii de bază în ventilarea artificială a pulmonilor. Setarea incorectă a acestui parametru duce la apariția majorității complicațiilor. Un PIP mic este cauza hipercapniei, hipoxemiei, iar un PIP mare, mai mult de 30 cm H₂O duce la baro- și volutraumă, scăderea fracției de ejeție, creșterea rezistenței pulmonare ș.a. Valoarea PIP trebuie să fie minimă pentru menținerea unei ventilații și oxigenări adecvate. În caz de PIP stabil, volumul respirator se va modifica în dependență de complianța și rezistența pulmonară. Scăderea rezistenței în caz de SDRDS, edem pulmonar, hemoragie pulmonară duce la micșorarea volumului respirator. Creșterea rezistenței pulmonare, care poate fi întâlnită în caz de introducere a surfactantului, duce la majorarea volumului respirator.

PIP se determină în dependență de: amplitudinea retracțiilor costale, datele EAB, tabloul auscultativ, eficiența volumului respirator. În acest studiu, PIP a fost determinat în funcție de nivelul maternității și s-a obținut o diferență semnificativă ($H_{KW}=186.72$, $p<<0.001$) între lotul 1 și 2 în al 5-lea minut: 17.1 ± 1.4 (16.2 – 17.9) – lotul 1 vs 18.0 – lotul 2. În minutul 5 și la internare în secție valoarea medie a PIP la copiii care au fost resuscitați

cu balon și mască a fost aproximativ aceeași în lotul 1 și 2 [Tabelul A4.43, Figura 4.48, Tabelul 4.24].

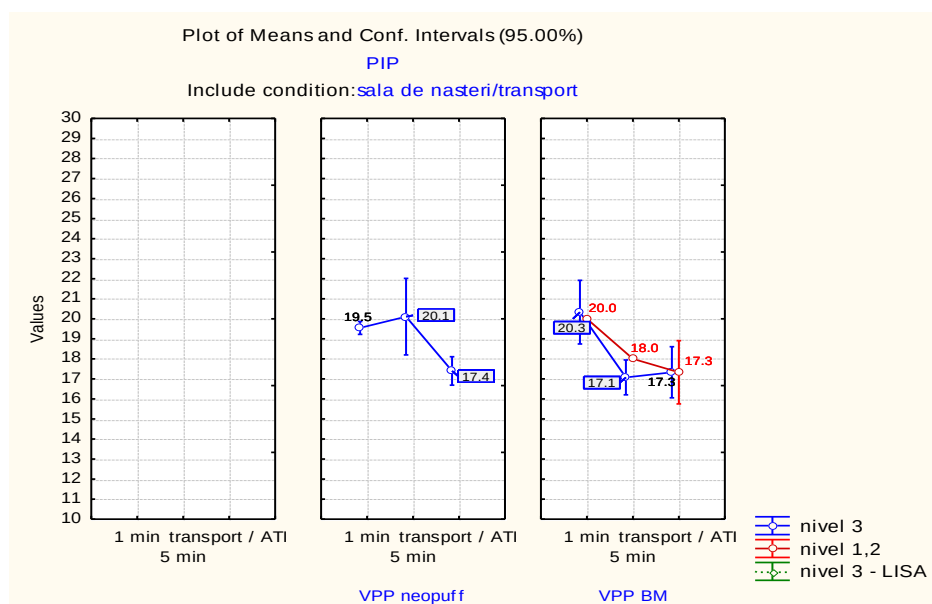


Figura 4.48. Valorile medii ale PIP în sala de naștere / transport/ATI vs lotul de studiu / metoda de reanimare

Tabelul 4.24. Testul pentru compararea valorilor PIP în sala de naștere / transport/ATI vs lotul de studiu / metoda de reanimare

Test	95% interval de confidență	P
Levene Test of Homogeneity of Variances – F	0.765926	0.661734
Kruskal-Wallis Test – H	186.7264	0.00

Evaluarea în dinamică a valorilor PIP se asociază cu o scădere semnificativă în prima zi ($H_{KW}=3.16$, $p<0.01$). S-a înregistrat o scădere a PIP de la maxim 26.31 ± 22.2 ($22.4 - 30.1$) la 17.7 ± 2 ($17.2 - 18.2$), în zilele următoare valorile medii ale PIP s-au menținut aproximativ aceleași [Tabelul A4.44, Figura 4.49, Tabelul 4.25].

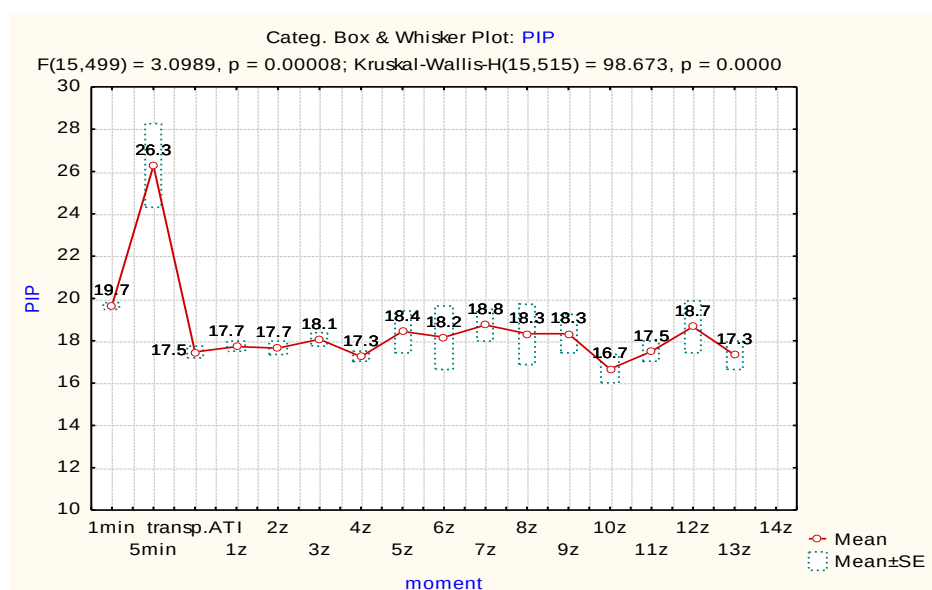


Figura 4.49. Valorile medii ale PIP în dinamică

Tabelul 4.25. Testul pentru compararea valorilor PIP în dinamică în loturile studiate

Test	95% interval de confidență	P
Levene Test of Homogeneity of Variances – F	12.53656	0.000000
Kruskal-Wallis Test – H	3.164604	0.000055

Evaluarea PIP în dinamică în dependență de loturile de studiu a remarcat valori medii ale PIP constant mai mari în lotul 2 în comparație cu lotul 1, pe toată perioada de urmărire ($H_{KW}=4.419$, $p=0.026$, 95%CI). De menționat că ventilația mecanică în cazul copiilor din lotul 3 (nivelul III – LISA) a fost aplicată doar în câteva cazuri, deci nu poate fi dedusă o legitate a variației în timp a parametrilor PIP [Tabelul A4.45, Figura 4.50, Tabelul 4.26].

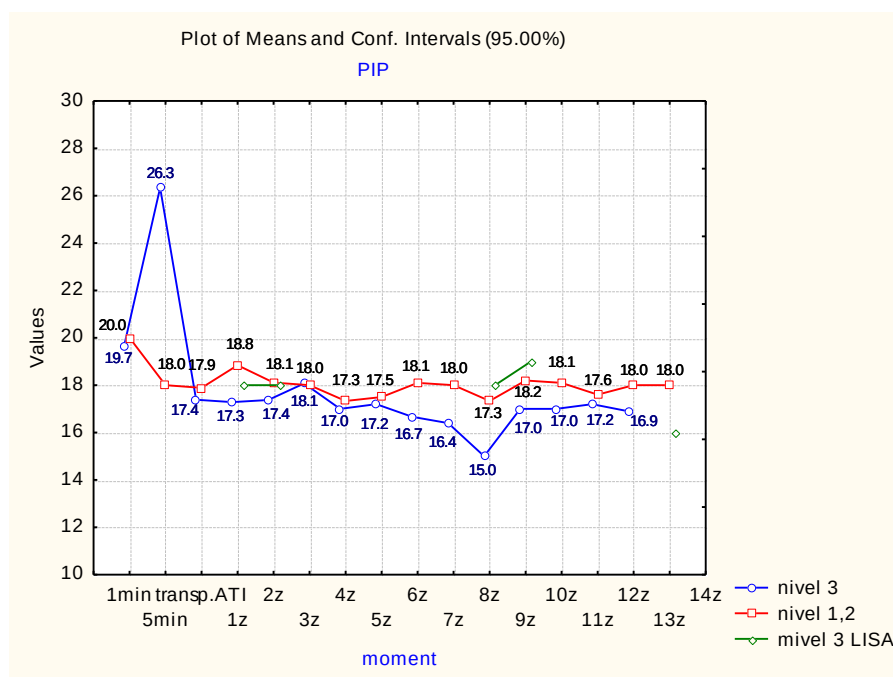


Figura 4.50. Valorile medii ale PIP în dinamică vs loturile de studiu

Tabelul 4.26. Testul pentru compararea valorilor PIP în dinamică în loturile studiate

Test	95% interval de confidență	P
Levene Test of Homogeneity of Variances - F	5.636672	0.000000
Kruskal-Wallis Test – H	4.419920	0.0264107

Presiunea pozitivă la sfârșitul expirului previne colabarea alveolelor, îmbunătățește raportul ventilare/perfuzie. Se folosește PEEP inițial 5 cm H₂O. Mărirea PEEP poate duce la creșterea oxigenării asociate cu creșterea MAP-ului. La prematuri un PEEP excesiv poate duce la reîntorcerea venoasă inadecvată cu micșorarea debitului cardiac și scăderea oxigenării. Hiperextensia alveolară obținută prin PEEP înalt poate duce la creșterea

rezistenței pulmonare și scăderea perfuziei alveolare, astfel poate provoca hipoxemie. Prin reducerea diferenței de presiune (PIP-PEEP), o majorare a PEEP poate scădea volumul Tidal și mări PCO₂. În caz de majorare a PEEP, volumul pulmonar la inspir poate deveni aproape egal cu volumul pulmonar total, ceea ce poate duce la scăderea complianței și consecutiv la necesitatea majorării PIP pentru menținerea volumului pulmonar constant. În cazul utilizării timpului de inspir apare auto-PEEP, care poate provoca barotrauma. Deși PEEP și PIP cresc valorile MAP, efectul asupra PCO₂ este invers – poate cauza hipercarbă. Valorile PEEP optime (4-5 cm H₂O) nu distrug activitatea surfactantului [3]. 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 (HKW=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) [Tabelul A4.46, Figura 4.51, Tabelul 4.27].

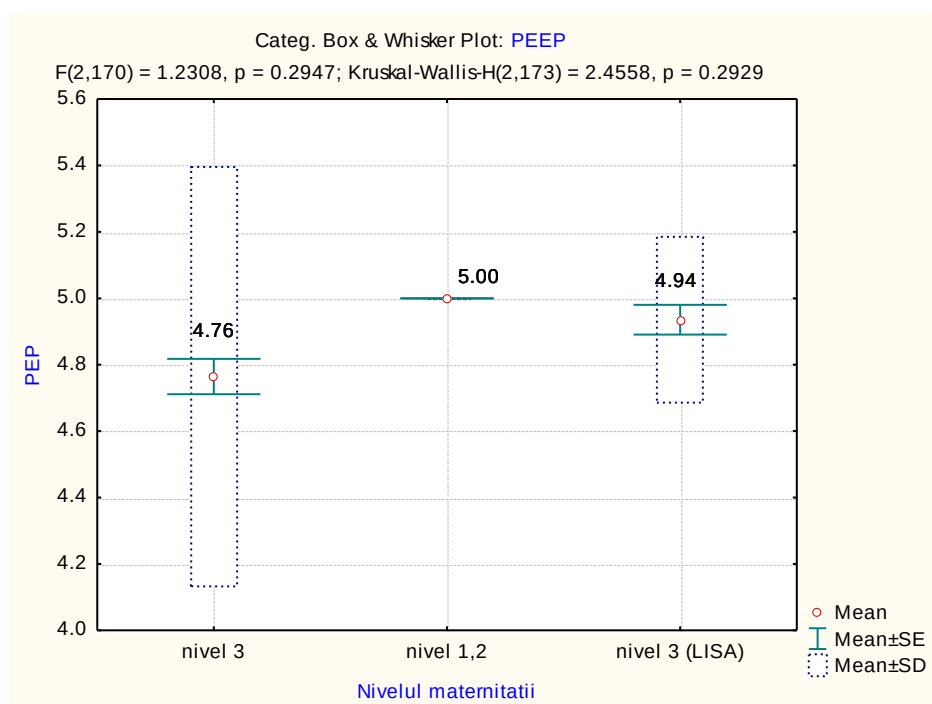


Figura 4.51. Valorile medii ale PEEP în sala de naștere vs lotul de studiu

Tabelul 4.27. Testul pentru compararea valorilor PEEP în sala de naștere / transport/ATI

Test	95% interval de confidență	P
Levene Test of Homogeneity of Variances – F	0.373214	0.689081
Kruskal-Wallis Test – H	0.000604	0.999396

HFOV, unul din modurile ventilării mecanice, care utilizează o presiune constantă de distensie pulmonară (MAP) și frecvențe respiratorii suprafiziologice (150-3000 b/minut 5-20 Hz; 1Hz = 60 respirații) cu volume Tidal mai mici decât spațiul mort. Unul din parametrii modificabili importanți pentru menținerea ventilației adecvate la acest regim este amplitudinea. Aceasta reprezintă extinderea unei oscilații din cadrul respirațiilor induse.

Unul din parametrii de bază ai HFOV este amplitudinea, care inițial se setează la valoarea de 50%, apoi se ajustează treptat cu câte 10% până se vizualizează vibrarea peretelui toracic (sau se diminuează dacă vibrarea este prea puternică). Se realizează un volum Tidal de circa 2 ml/kg cu prudență, deoarece un volum Tidal mai mare de 2 ml/kg este potențialmente dăunător. Scopul ajustării amplitudinii este de a menține PCO₂ între 40 și 50 mm Hg.

Amplitudinea a fost evaluată începând cu prima zi de viață, din momentul internării în secția de terapie intensivă neonatală. În studiul nostru valorile medii ale amplitudinii au prezentat creșteri semnificative în dinamică începând cu ziua a șasea – 43.5±28.28 (34.12 - 45.12) și a șaptea – 47.5±35.36 (45.66 – 49.66) (H_{KW}=3.306, p=0.023); a doua valoare de vârf a fost înregistrată în ziua a 10-a – 42±0 [Tabelul A4.47, Figura 4.52, Tabelul 4.28].

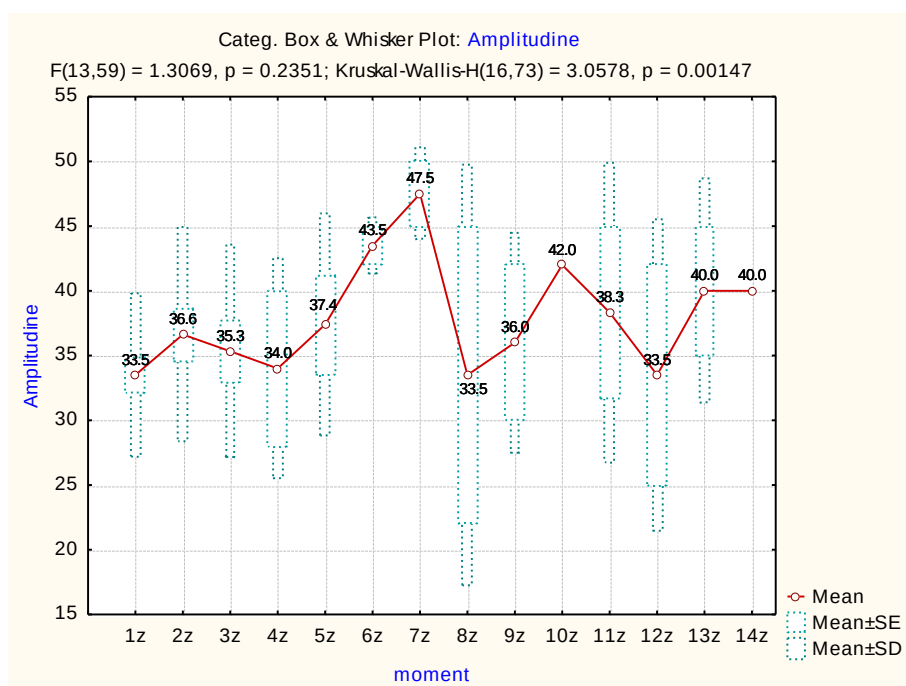


Figura 4.52. Valorile medii ale amplitudinii în dinamică

Tabelul 4.28. Testul pentru compararea valorilor amplitudinii în dinamică în loturile studiate

Test	95% interval de confidență	P
Levene Test of Homogeneity of Variances – F	2.993774	0.002021
Kruskal-Wallis Test – H	3.306911	0.023505

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 [Tabelul A4.48, Figura 4.53, Tabelul 4.29].

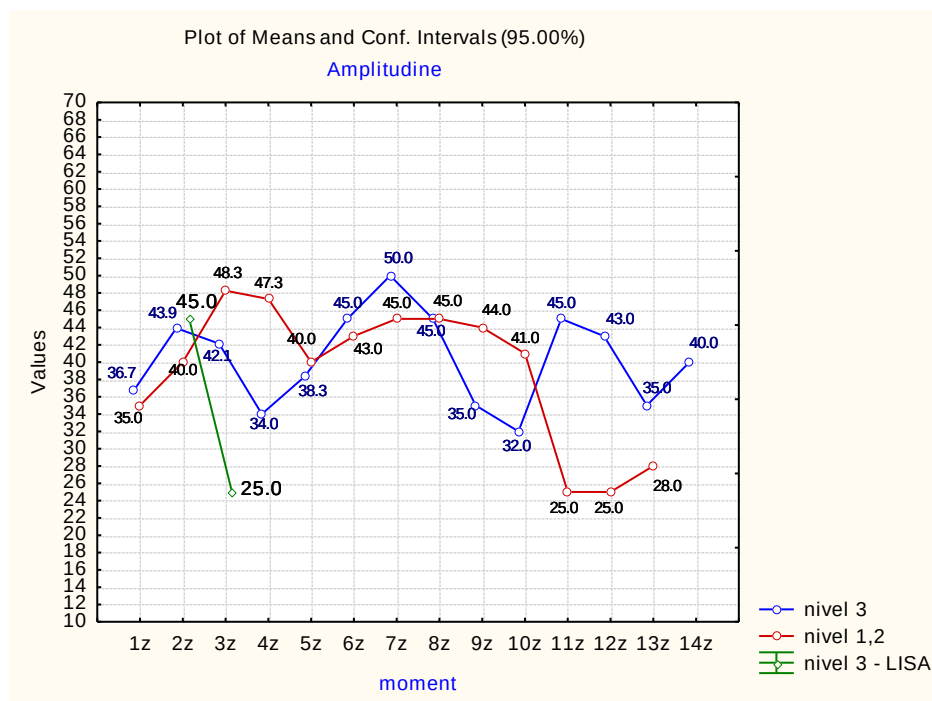


Figura 4.53. Valorile medii ale amplitudinii în dinamică vs loturile de studiu

Tabelul 4.29. Testul pentru compararea valorilor amplitudinii în dinamică în loturile studiate

Test	95% interval de confidență	P
Levene Test of Homogeneity of Variances – F	0.842878	0.668488
Kruskal-Wallis Test – H	2.374543	0.005368

Un alt parametru ce caracterizează modul HFOV de ventilație este MAP. Acesta împreună cu FiO_2 , determină nivelul oxigenării, prin modificarea volumului pulmonar și raportului ventilație/perfuzie. MAP se determină ca presiunea medie în căile respiratorii în timpul unui ciclu respirator. Acest parametru poate fi majorat prin creșterea PIP sau PEEP. Valori înalte ale MAP (mai mult de 14 mm H₂O) pot duce la scăderea fracției de ejeție, supraextinderea căilor respiratorii cu creșterea spațiului mort și PCO₂, cu posibilitatea apariției șuntului dreapta-stânga în pulmoni.

Presiunea medie din căile aeriene a fost estimată la nou-născuții care au avut ca suport respirator ventilație 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 dependență 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 statistică semnificativă ($H_{KW}=1.82$, $p=0.036$), ceea ce ne permite să afirmăm că aceste zile sunt critice în conduita nou-născutului prematur [Tabelul A4.49, Figura 4.54, Tabelul 4.30].

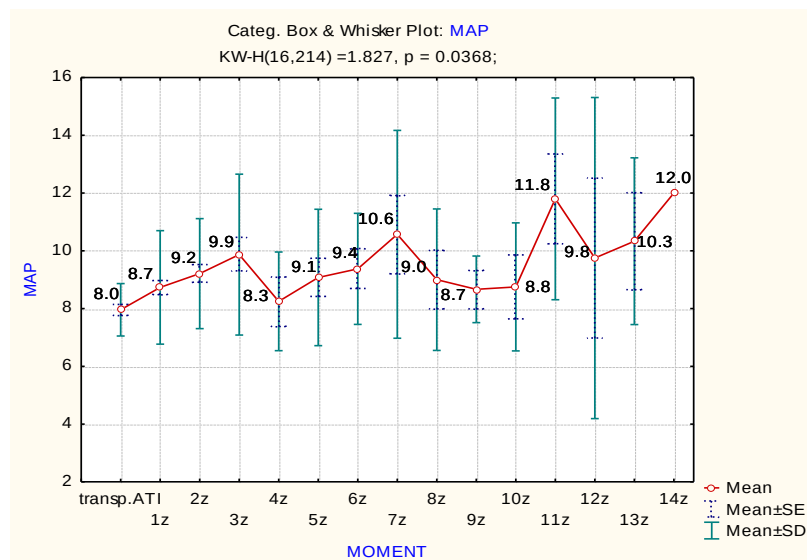


Figura 4.54. Valorile medii ale MAP în dinamică

Tabelul 4.30. Testul pentru compararea valorilor amplitudinii în dinamică în loturile studiate

Test	95% interval de confidență	P
Levene Test of Homogeneity of Variances – F	2.819185	0.000721
Kruskal-Wallis Test – H	1.826968	0.036846

De remarcat că cele mai nesatisfăcătoare rezultate au fost înregistrate de valorile de vârf ale medianei în ziua a 7-a (75% din nou-născuți au avut MAP=12) și a 11-a (MAP=14). Aceste zile pot fi asociate cu cele mai grave complicații [Figura 4.55].

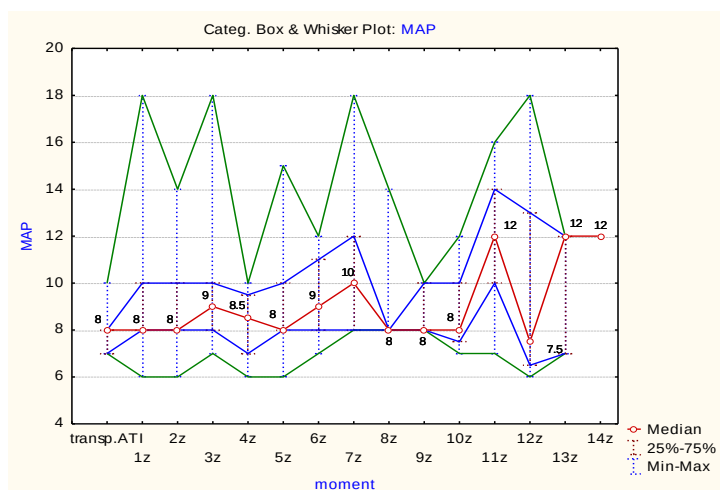


Figura 4.55. Valorile mediane și cuartilele valorilor MAP în dinamică

Presiunea medie în căile respiratorii (MAP) în dinamică a prezentat valori semnificativ mai mari în lotul 1 ($H_{KW}=1.98$, $p=0.004$, 95%CI) [Tabelul A4.50, Figura 4.56, Tabelul 4.31].

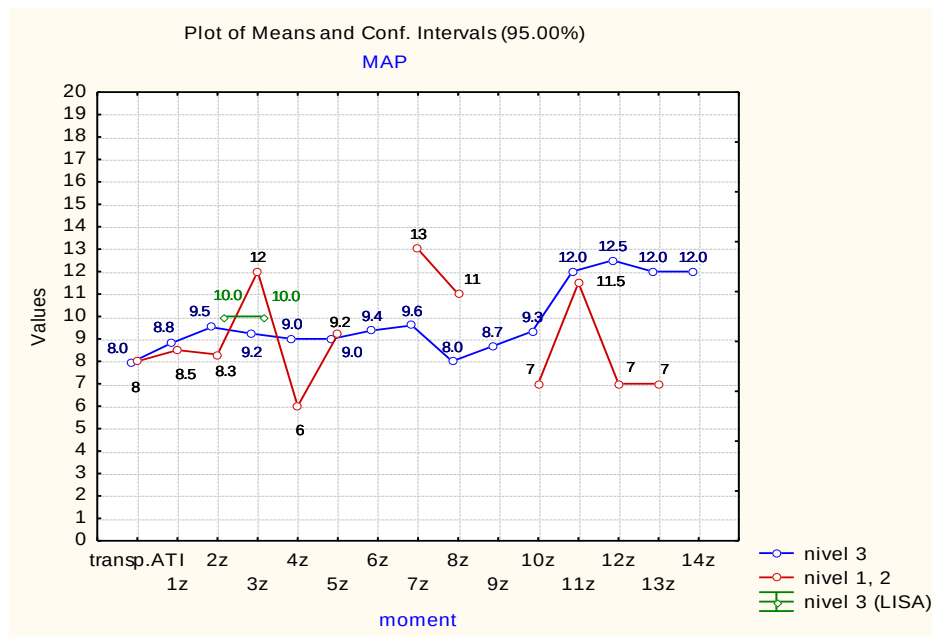


Figura 4.56. Valorile medii ale MAP în dinamică vs loturile de studiu

Tabelul 4.31. Testul pentru compararea valorilor MAP în dinamică în loturile studiate

Test	95% interval de confidență	P
Levene Test of Homogeneity of Variances - F	4.622256	0.000000
Kruskal-Wallis Test – H	1.981425	0.004030

CP AP reprezintă inflația pulmonară susținută de o presiune constantă de distindere (MAP), cu recrutarea pulmonară și realizarea unui volum pulmonar optim, ceea ce extinde suprafața de schimb a gazelor și poate preveni colapsul alveolar în faza expirației [31].

CPAP necesar pentru optimizarea inflației pulmonare, de obicei, este mai înalt decât cel care este obținut în cadrul ventilației tradiționale. Presiunea medie în căile respiratorii poate fi majorată treptat, cu 1-2 cm H₂O până la ameliorarea PO₂ și confirmarea radiologică a expansiunii pulmonare. Semnele radiologice ale hiperexpansiunii pulmonare includ câmpurile pulmonare transparente, micșorarea umbrei cordului, aplatizarea diafragmei și coborârea mai jos de coasta a 9-a.

În studiu, valoarea presiunii pozitive în căile respiratorii a fost estimată la nou-născuții prematuri cu t.g. mai mic de 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 H₂O) în dinamică ($H_{KW}=3.306$, $p=0.023$), ajungând 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 [Tabelul A4.51, Figura 4.57, Tabelul 4.32].

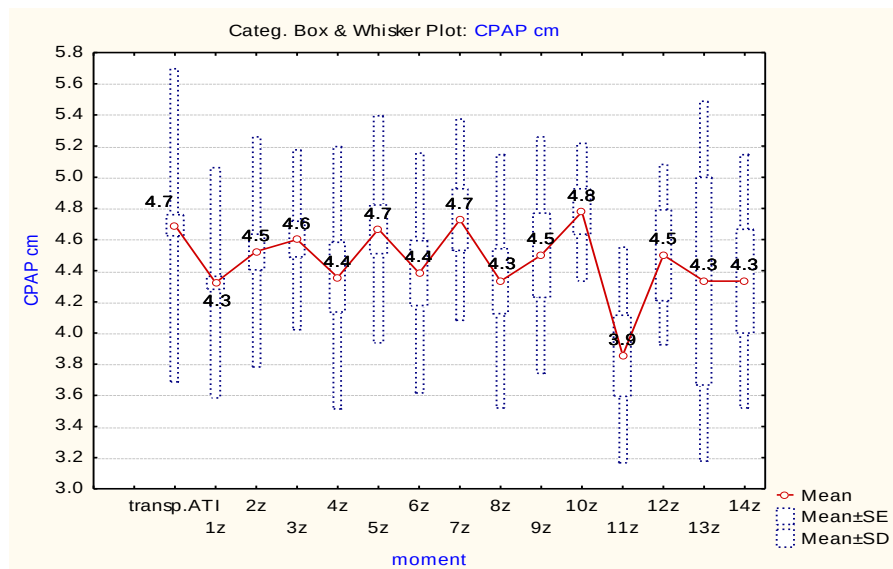


Figura 4.57. Valorile medii ale CPAP în dinamică

Tabelul 4.32. Testul pentru compararea valorilor CPAP în dinamică în loturile studiate

Test	95% interval de confidență	P
Levene Test of Homogeneity of Variances – F	0.464210	0.951575
Kruskal-Wallis Test – H	2.704600	0.000676

Evaluarea CPAP (cm H₂O) a fost efectuată în dependență de lotul de studiu. Au fost prezente valori semnificativ mai mari în primele 3 zile de viață în lotul 3 ($H_{KW}=2.06$, $p=0.0002$, 95%CI). Se poate menționa că valorile CPAP au prezentat oscilații importante pe parcursul perioadei de urmărire, dar variațiile se încadrează în câmpul valorilor admisibile de 4-6 puncte, cu excepția copiilor din lotul 2, care în a 11-a zi au înregistrat deviere 3.3 ± 0.58 (3.00-4.00) [Tabelul A4.52, Figura 4.58, Tabelul 4.33].

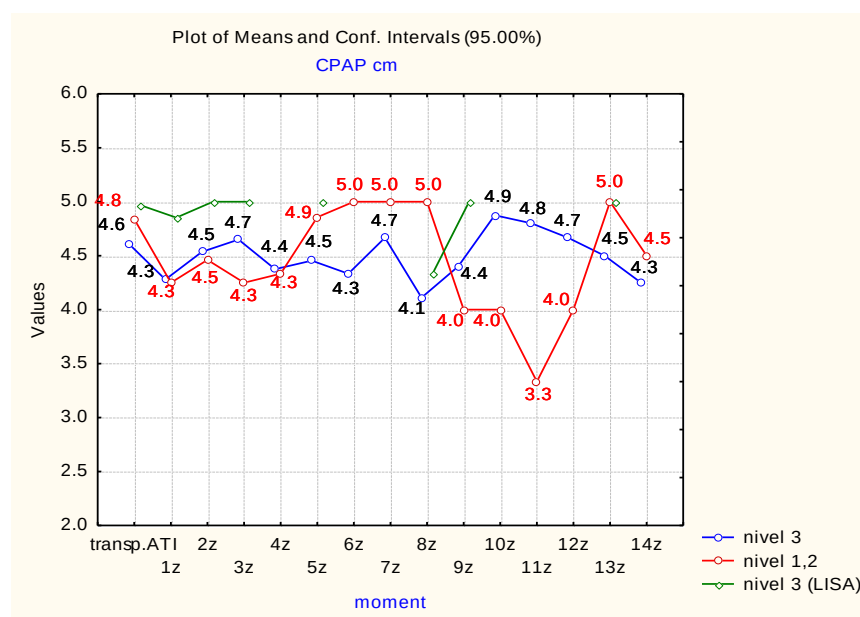


Figura 4.58. Valorile medii ale CPAP în dinamică vs loturile de studiu

Tabelul 4.33. Testul pentru compararea valorilor CPAP în dinamică în loturile studiate

Test	95% interval de confidență	P
Levene Test of Homogeneity of Variances – F	1.522749	0.025469
Kruskal-Wallis Test – H	2.069383	0.000246

4.7. Concluzii la capitolul 4

1. Gradul de detresă respiratorie poate corela cu nivelul maternității. Astfel, cazurile severe (8.82% vs 4.20% vs 7.5%) și de gravitate medie (61.76% vs 41.18% vs 24.58%) se întâlnesc cu o frecvență mai înaltă în lotul 3 (nivelul III – LISA) în comparație cu lotul 1 și 2.

2. Asocierea gradului SDRDS cu loturile de studiu a fost semnificativă ($\chi^2=46.91$, $p<<0.01$, $r=-0.79$, 95%CI).

3. În cazul nou-născuților din maternitate de nivel III ce au urmat terapie LISA, din patologiile asociate SDRDS cel mai puțin s-au întâlnit: pneumonia postaspiratorie 2.94% vs 6.51% – lotul 1 și 5.42% – lotul 2 ($p=0.0067$, 95%CI) și bronhopneumonia – 5.88% vs 9.66% / 14.58% ($p=0.0338$, 95%CI).

4. Rezolvarea pneumotoraxului cel mai rapid a avut loc în lotul 3 în 48 de ore, fără reapariție în dinamică. Începând cu ziua a șasea s-a observat o tendință de scădere a frecvenței pneumotoraxului (0.21%) în lotul 1, iar cel mai mult timp pentru rezolvarea pneumotoraxului au necesitat copiii din lotul 2 (7 zile), cu asociere semnificativă între nivelul maternității și ($\chi^2=12.23$, $p=0.032$, $r=0.312$, 95%CI) și incidența pneumotoraxului.

5. Atelectazia a prezentat o frecvență comparabilă la nou-născuții prematuri din lotul 1 – 4.83% (nivel III) și în lotul 2 – 1.87% (nivel I, II). În lotul 3 – copiii născuți în maternitate de nivel III care au beneficiat de LISA – nu au fost înregistrate cazuri de atelectazie în primele 7 zile de viață, diferența față de primele două loturi fiind semnificativă ($\chi^2=6.42$, $p=0.04$, $r=-0.402$, 95%CI).

6. Pleurezia nu a fost întâlnită la nou-născuții care au beneficiat de terapie LISA. Frecvența pleureziei a fost 1.67% în lotul 2 și 2.1% în lotul 1. Asocierea pleureziei la nou-născuții prematuri cu nivelul maternității de proveniență a fost semnificativă ($\chi^2=6.84$, $p=0.0405$, $r=-0.36$, 95%CI).

7. Metoda LISA s-a dovedit a fi eficientă în reducerea DBP. Nou-născuții care au urmat terapia LISA nu au manifestat DBP, în comparație cu lotul 1 (nivel III), unde frecvența cazurilor de DBP a fost de 2.73% și lotul 2 – 1.67% ($\chi^2=9.13$, $p=0.0208$, $r=-0.211$, 95%CI).

8. Terapia LISA s-a dovedit a fi la fel de eficientă și în reducerea incidenței hemoragiilor periventriculare (HPV), prin lipsa acestora în lotul 3 în comparație cu lotul 2

(11.25%) și lotul 1 – 9.2%. Asocierea prezenței HPV la nou-născuții din maternitățile de nivel I sau II a fost semnificativă ($\chi^2=9.47$, $p=0.0106$, $r=0.41$, 95%CI).

9. Momentul administrării surfactantului – profilactic, curativ precoce sau tardiv – poate determina evoluția SDRDS la prematuri ≤ 34 s.g. în dinamică. Administrarea profilactică a surfactantului s-a efectuat în cea mai mare parte în lotul 3 – 88.24% și lotul 1 – 65% în comparație cu lotul 2 – 8.3%. Astfel s-a redus necesitatea administrării curative precoce și tardive a surfactantului în lotul 3 (0% /11.76%) și lotul 1 (33.3% /1.7%) în comparație cu lotul 2, unde administrarea curativă atât precoce, cât și tardivă a surfactantului a avut incidență crescută (50% / 44%) ($\chi^2=197.38$, $p<0.01$, $r=-0.401$, 95%CI).

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

5.1. Valorile EAB la naștere

Molteno ș.a sugerează că în primele ore după naștere la nou-născut se dezvoltă acidoza metabolică tranzitorie [36], cauzată de acumularea în exces a produșilor acizi rezultați în urma hipoxemiei datorită micșorării fluxului feto-placentar în timpul contracțiilor uterine. Astfel, acidoza metabolică este constatată în următoarele condiții: pH <7.35; BE mai mic de -5 meQ/l; concentrația bicarbonatului <17 mmol/l și PCO_2 <47 mm H₂O [30].

Acidoza metabolică la nou-născuții prematuri la prima etapă, de obicei, este parțial compensată prin hiperventilare pulmonară, care poate duce la hipocarbie. Acest fapt se explică prin stimularea chemoreceptorilor centrului respirator de către ionii de hidrogen. Din această cauză se poate produce micșorarea moderată a pH. În condițiile dereglării mecanismelor respiratorii de compensare la nou-născutul prematur, scăderea pH poate fi bruscă, cu instalarea acidozei metabolice. S-a determinat relația direct proporțională a nivelului pH din cordonul ombilical și vârsta de gestație și s-a stabilit că nivelul pH din artera ombilicală la majoritatea nou-născuților este de 7.1. Valorile EAB obținute din sângele venos ombilical sunt relevante pentru stabilirea pH la nou-născutul prematur.

Primele încercări de a studia valorile EAB în dinamică au demonstrat că peste 12 ore după naștere devierea pH spre acidoză practic lipsește. Pe de altă parte, există studii care au demonstrat prezența acidozei metabolice la 4-5 zile de viață.

Analiza valorilor pH 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 lotul 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 lotul 1 și 3 (0.01_{SE}) [Tabelul A5.1, Figura 5.1].

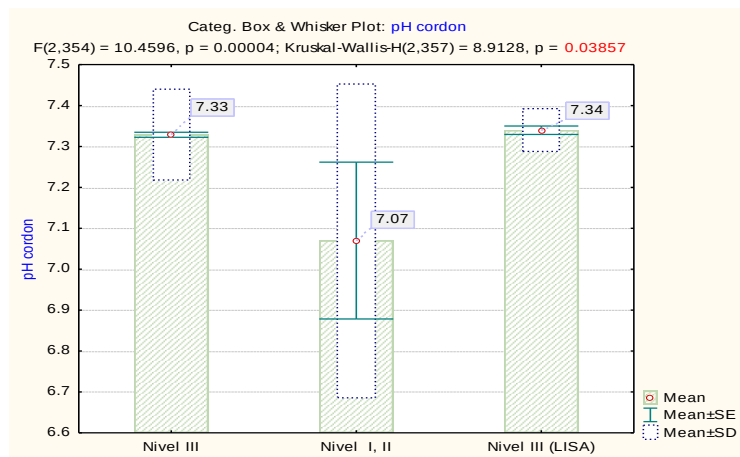


Figura 5.1. Valorile medii ale pH-ului din cordon în loturile de studiu (lotul 1 vs lotul 2 – $p < 0.000$; lotul 1 vs lotul 3 – $p < 0.89$; lotul 3 vs lotul 2 – $p < 0.000$)

Tabelul 5.1. Testul pentru compararea valorilor pH-ului din cordon în loturile studiate

Test	95% interval de confidență	P
Levene Test of Homogeneity of Variances	20.16457	0.000000
Kruskal-Wallis Test	8.9128	0.03857

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 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 mai mici de 34 s.g. [Tabelul A5.2, Figura 5.2].

Tabelul 5.2. Testul pentru compararea valorilor pH-ului în dinamică în loturile studiate

Test	95% interval de confidență	P
Levene Test of Homogeneity of Variances - F	3.055141	0.000107
Kruskal-Wallis Test – H	2.367131	0.002936

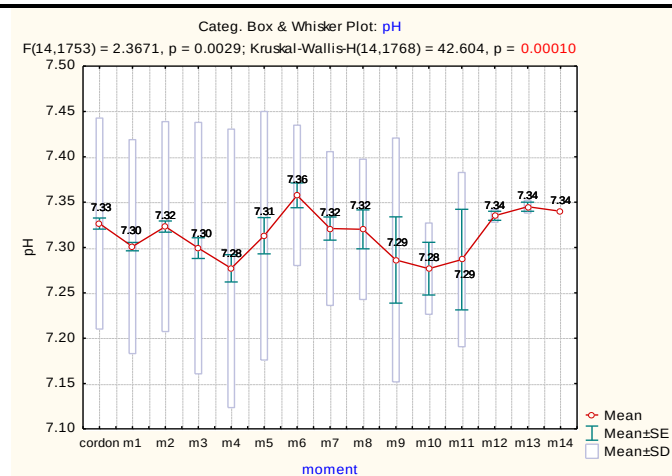


Figura 5.2 .Valorile medii ale pH-ului în dinamică ($p=0.0001$)

De menționat că la inițierea supravegherii, în perioada de stabilizare a nou-născutului prematur (primele 5 momente: sala de naștere, la internare în secție, perioada stabilizării respiratorii și hemodinamice) s-a înregistrat o scădere a valorilor medii ale pH în paralel cu scăderea semnificativă ($p=0.0001$) a valorilor minime și creșterea valorilor maxime ale pH, în comparație cu valorile pH din cordon. În perioadele următoare, în apariția modificărilor stării generale a nou-născutului prematur mai mic de 34 s.g. (momentele 6-14) s-a remarcat o deviație standard mică a valorilor pH, cu diferență mică între valorile minime și maxime înregistrate. Astfel, a fost evidențiată o stabilizare a pH-ului nou-născuților prematuri mai mici de 34 s.g. la nivelul întregului lot [Figura 5.3].

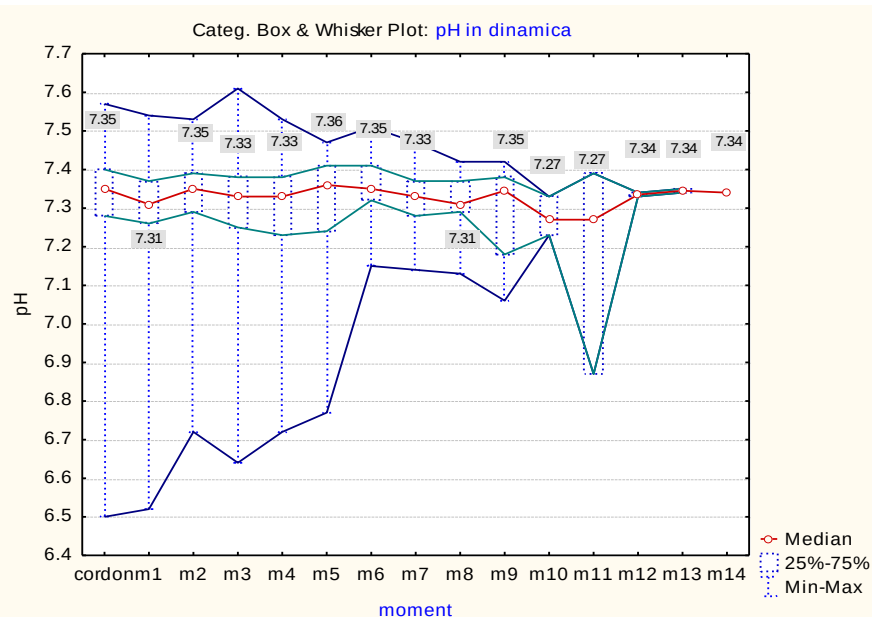


Figura 5.3. Valorile mediane, minime și maxime ale pH-ului în dinamică

Studiul nivelului pH la nou-născutul prematur cu vârsta mai mică de 34 s.g. în funcție de nivelul maternității a evidențiat că nou-născuții de la nivelul I și II au avut valori foarte mici ale pH ombilical 7.07 ± 0.38 (de la 6.5 până la 7.3), ceea ce a determinat necesitatea transportării acestor copii la maternitatea de nivelul III. Acești copii au fost stabiliți pretransport și în timpul transportării. De menționat că la momentul internării în RTI NN s-a determinat o evoluție progresivă pozitivă a valorilor EAB. Luând în considerare că în lotul 1 au fost incluși copii cu vârsta de gestație mai mică decât în lotul 2, ei au fost mai expuși de a dezvolta acidoză metabolică, iar stabilizarea pH-ului a necesitat mai mult timp, cu examinări repetate ale EAB. De menționat că, deși la nivelul III (lotul 3) au fost copii care au primit surfactant prin metoda LISA, iar vârsta lor de gestație a fost mai mică în comparație cu lotul 1, aceștia au fost stabiliți mai rapid (deja de la al șaselea moment nu au necesitat monitorizarea EAB) [Tabelul A5.3, Figura 5.4].

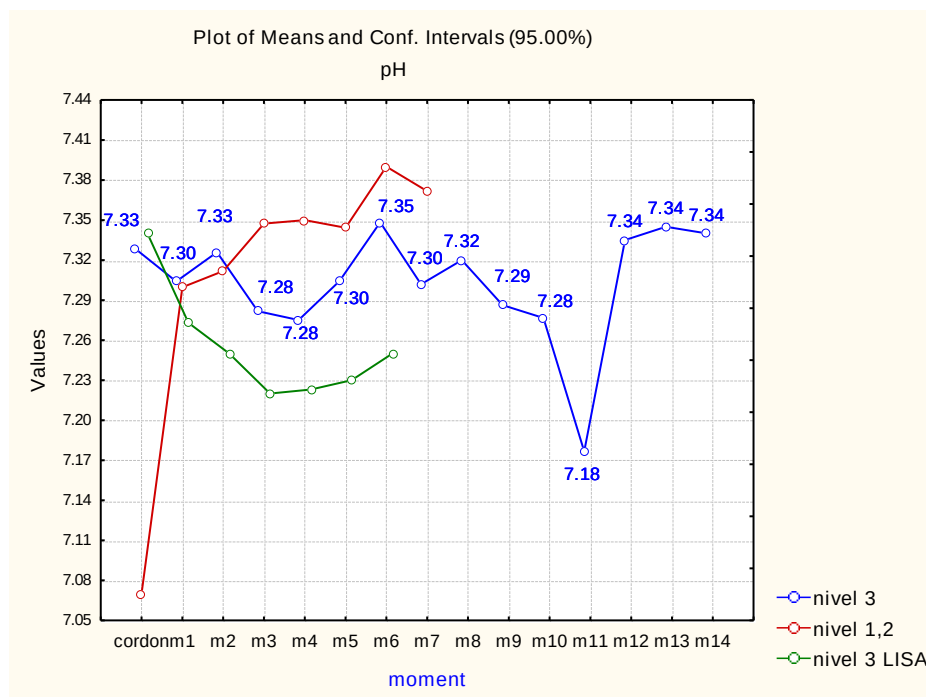


Figura 5.4. Valorile medii ale pH-ului în dinamică vs loturile de studiu ($p < 0.000$)

Tabelul 5.3. Testul pentru compararea valorilor pH-ului în dinamică în loturile studiate

Test	95% interval de confidență	P
Levene Test of Homogeneity of Variances - F	3.022285	0.000000
Kruskal-Wallis Test – H	2.575284	0.000009

Am fost tentați să studiem indicii minimi ai pH în diferite momente: la naștere, la internare în secție, la agravarea sau ameliorarea stării clinice, la modificarea parametrilor sau tipului de suport respirator, iar ultima evaluare – la excluderea completă de la suport respirator. Astfel, valorile cele mai mici ale pH în cordonul ombilical și la internare în secția RTI NN (momentele 1 și 2) au fost la copiii din lotul 2 în comparație cu lotul 1 și 3 ($p=0.00$). De menționat că nou-născuții prematuri din lotul 3, care au primit surfactant prin metoda LISA, au avut cel mai puțin timp de aflare la suport respirator, urmat de lotul 2 – copiii care au fost transportați de la nivelul I și II; mai mult au necesitat suport respirator copiii din lotul 1. Această observație susține ideea că metoda non-invazivă LISA reduce timpul de aflare la suport respirator [Figura 5.5].

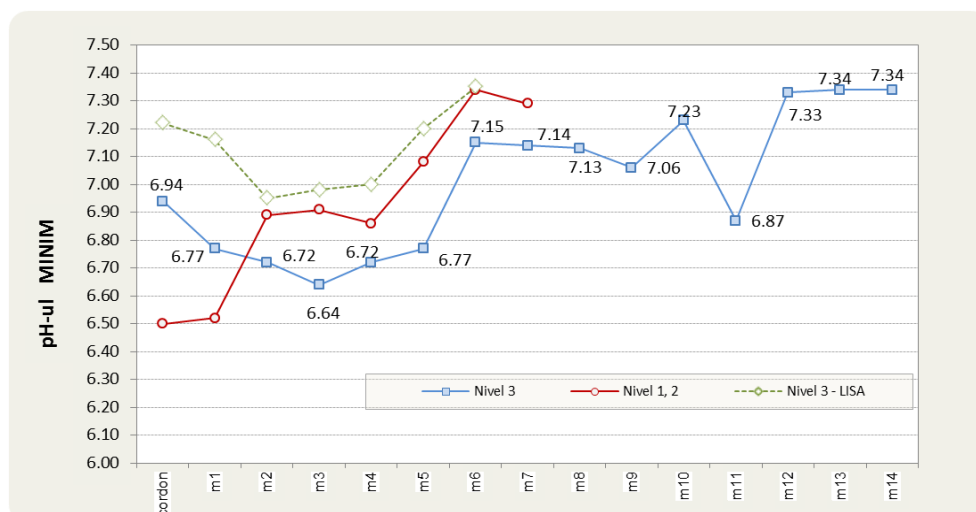


Figura 5.5. Valorile minime ale pH-ului în dinamică vs loturile de studiu (p=0.000)

5.2. Valoarea presiunii parțiale a oxigenului la nou-născuții prematuri

Conform ghidului Vermont Oxford Network, definiția SDRDS include PO_2 mai mic de 50 mm Hg în aerul de cameră, necesitatea administrării oxigenului suplimentar pentru menținerea $PO_2 > 50$ mm Hg sau a valorilor saturației oxigenului prin metoda pulsoximetriei $> 85\%$ și prezența semnelor de SDRDS la examenul radiografic efectuat în primele 24 de ore.

Dacă PO_2 în sânge se află în limitele fiziologice, atunci el nu influențează alți indicatori ai EAB. În caz de hipoxie marcată se instalează glicoliza anaerobă cu producerea lactatului și instalarea acidozei metabolice [30]. 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 [Tabelul A5.4, Figura 5.6].

Tabelul 5.4. Testul pentru compararea valorilor PaO_2 în dinamică în loturile studiate

Test	95% interval de confidență	P
Levene Test of Homogeneity of Variances – F	1.679047	0.053634
ANOVA Test – F	24.23048	0.00

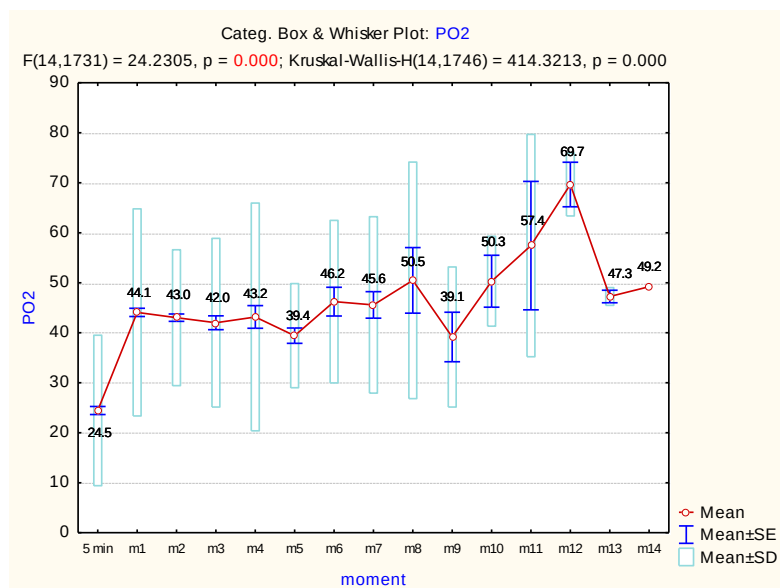


Figura 5.6. Valorile medii ale PO₂ în dinamică (p=0.000)

În studiu, în prima parte a intervalului de supraveghere a nou-născuților prematuri mai mici de 34 s.g. s-au înregistrat valori maxime ale PO₂ cuprinse între 106.6 și 226.4 și valori minime între 0.4 și 12.10. Analiza valorilor cuartilei de 75% indică faptul că în a doua perioadă de supraveghere doar 25% din nou-născuții prematuri au prezentat valori ale PO₂ > 70 [Figura 5.7].

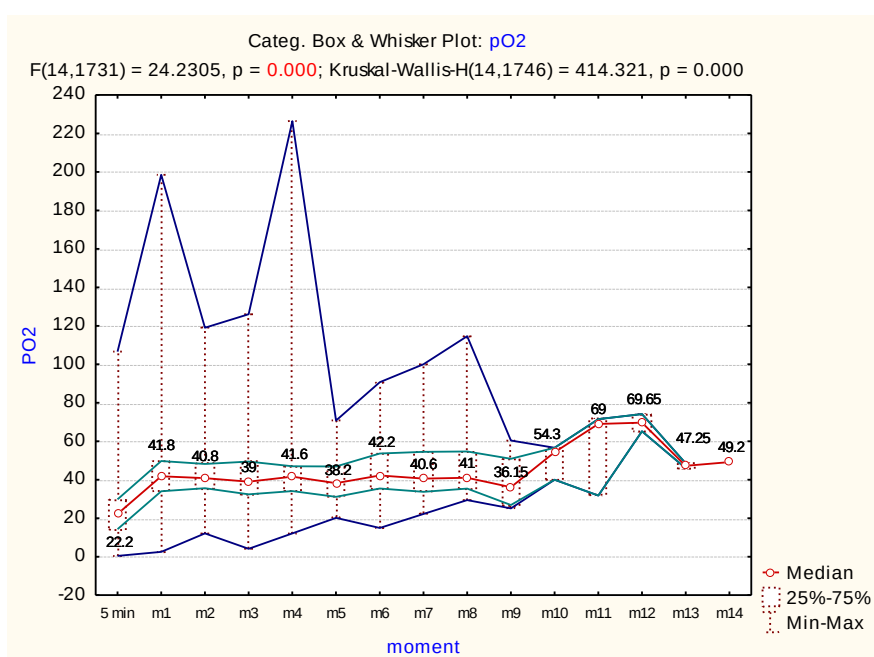


Figura 5.7. Valorile mediane, minime și maxime ale PO₂ în dinamică (p=0.000)

A fost analizată creșterea PO₂ în dinamică în funcție de nivelul maternității, care a demonstrat că creșterea PO₂ 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 [Tabelul A5.5, Figura 5.8].

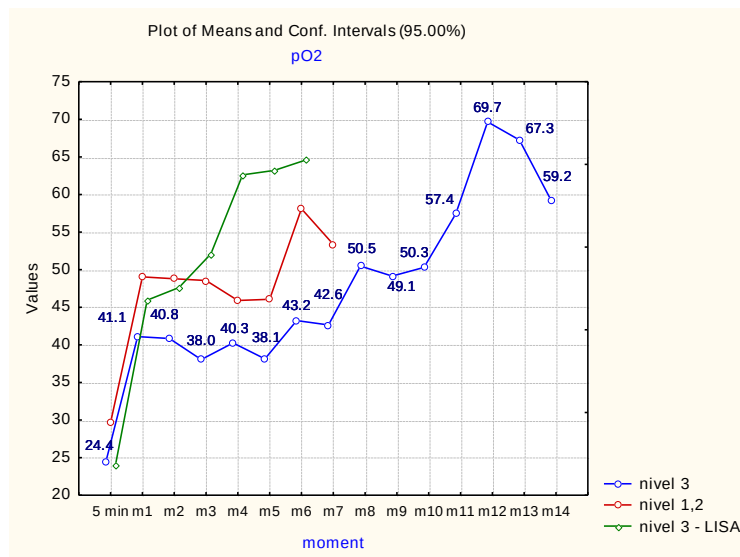


Figura 5.8. Valorile medii ale PO₂ în dinamică vs loturile de studiu

Tabelul 5.5. Testul pentru compararea valorilor PO₂ în dinamică în loturile studiate

Test	95% interval de confidență	P
Levene Test of Homogeneity of Variances – F	4.536441	0.000
Kruskal-Wallis Test – H	14.81876202	0.000

Studierea valorilor minime ale PO₂ la copiii născuți prematur a demonstrat că cele mai mici valori ale PO₂ au fost în lotul 1, iar în lotul 3 (copiii care au primit surfactant prin metoda LISA) valorile minime ale PO₂ sunt cele mai înalte. În lotul 2 s-au înregistrat valori intermediare ale minimei PO₂ [Figura 5.9].

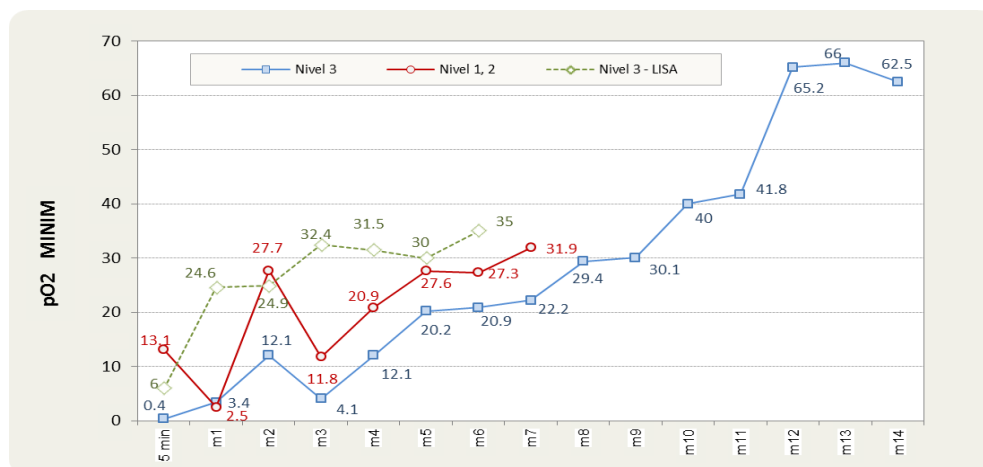


Figura 5.9. Valorile minime ale PO₂ în dinamică vs loturile de studiu

Valorile maxime ale PO₂ la prematuri mai mici de 34 s.g. au fost cele mai apropiate de valorile optime (35-45 mm Hg) în lotul 3 în comparație cu lotul 1 și 2. Comparția valorilor maxime ale PO₂ în funcție de metoda de administrare a surfactantului a evidențiat valori maxime mai mari ale PO₂ la nou-născuții care au primit surfactant prin metoda LISA [Figura 5.10].

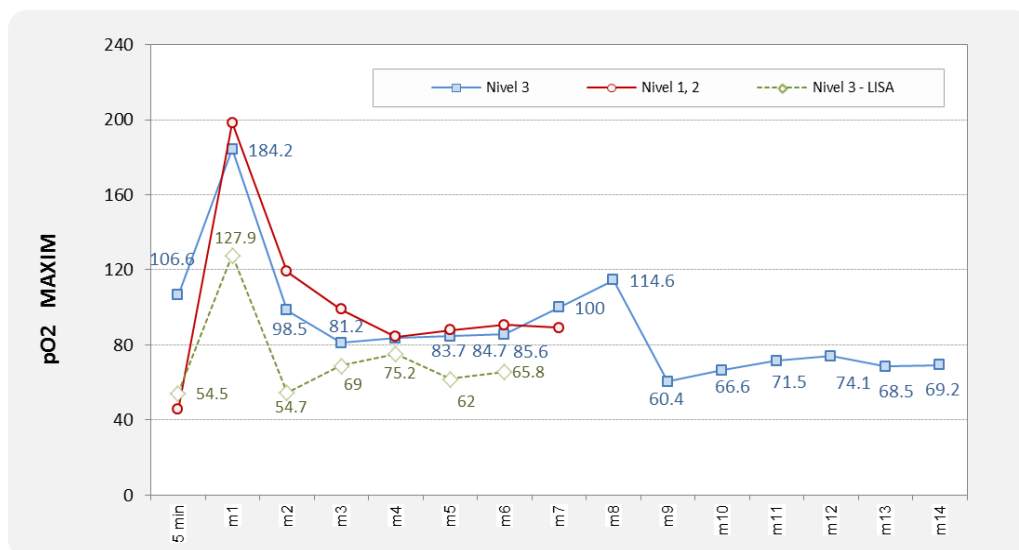


Figura 5.10. Valorile maxime ale PO₂ în dinamică vs loturile de studiu

Se recomandă corectarea hiperoxiei deoarece aceasta este cauza frecventă a celor mai grave complicații: DBP, ROP, ischemia cerebrală, hemoragia periventriculară și formarea microatelectaziilor pulmonare. Corectarea valorilor PO₂ la timp este un indicator fidel al dinamicii pozitive a tulburărilor respiratorii [112].

5.3. Modificările presiunii parțiale a bicarbonatului la diferite intervale de timp

Bicarbonatul, componentul respirator al echilibrului acido-bazic, poate scădea în cazul hiperventilării și poate cauza alcaloză respiratorie. Totuși, modificările PCO₂ pot fi și cauza compensării pulmonare în urma unei alcaloze metabolice. Hipercardia se caracterizează prin următorii indicatori: pH <7,35, BE > -5, PCO₂ > 44 mm Hg și poate apărea în obstrucția căilor respiratorii, tulburări de dezvoltare a plămânilor, aspirație pulmonară, atelectazii, SDRDS, edem pulmonar, apnee, DBP [93].

În studiu au fost analizate valorile PCO₂ la aceleași etape stabilite, astfel în întregul lot s-au notat deviații mai mari ale valorilor PCO₂ în prima perioadă de urmărire. În sala de naștere, în cordonul ombilical, media PCO₂ a fost 39.6±13.1, valorile fiind cuprinse între 4.4 și 95.3. De menționat că în momentele următoare, aceste valori minime au fost 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 PCO₂ au notat o stabilizare, astfel la finele supravegherii (momentul 14) media PCO₂ a fost 53.1 ±8.3 [Tabelul A5.6, Figura 5.11].

Tabelul 5.6. Testul pentru compararea valorilor PCO₂ în dinamică în loturile studiate

Test	95% interval de confidență	P
Levene Test of Homogeneity of Variances – F	1.012403	0.437499
Kruskal-Wallis Test – H	35.5397	0.0012

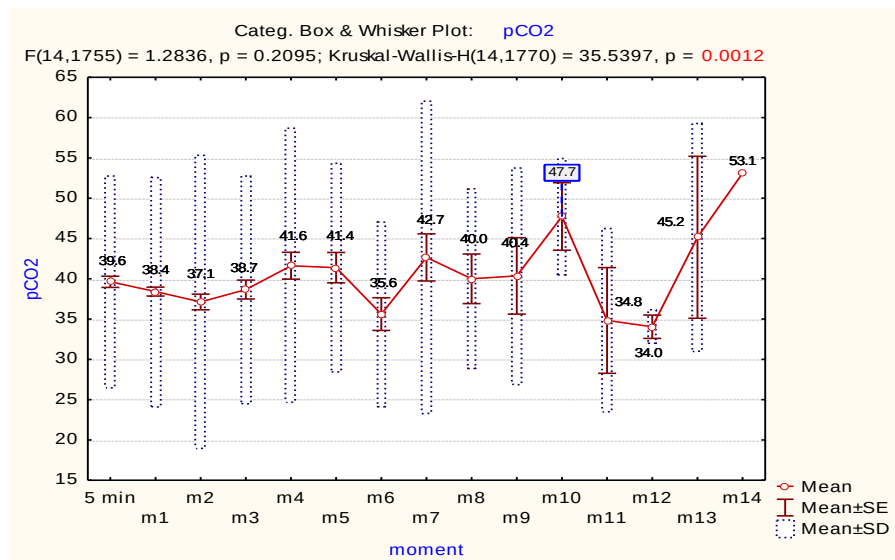


Figura 5.11. Valorile medii ale PCO₂ în dinamică (p=0.001)

Analiza valorilor mediane, minime și maxime ale PCO₂ a înregistrat variații mai mari în prima perioadă de supraveghere, cu normalizarea acestor indici în dinamică începând cu momentul 4. Astfel, la nou-născuții prematuri mai mici de 34 s.g. a fost compensată rapid acidoza respiratorie prin administrarea suportului respirator adecvat [Figura 5.12].

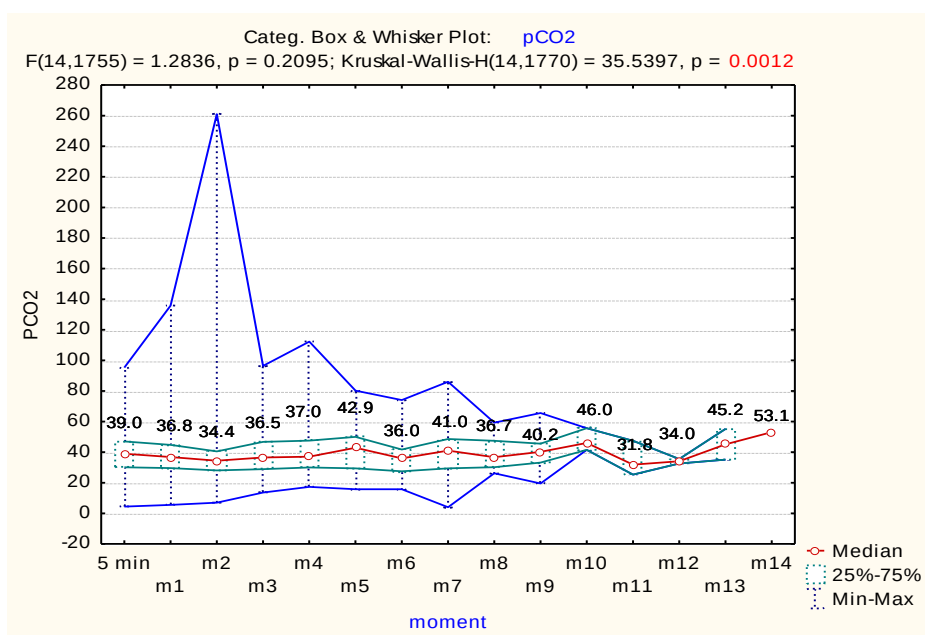


Figura 5.12. Valorile mediane, minime și maxime ale PCO₂ în dinamică

Analiza valorilor PCO₂ din sângele capilar la nou-născuții prematuri în funcție de nivelul maternității a notat că media PCO₂ la nou-născuții prematuri din lotul 1 a fost 40.03±13.36, în lotul 2 – 40.45±6.27, în timp ce în lotul 3 nivelul PCO₂ a fost cel mai mic – 34.2±9.75. De menționat că la momentul transferului în secția RTI NN, nivelul PCO₂ a crescut considerabil la copiii din lotul 3, media fiind 41.75±17.93, iar în loturile 1 și 2 s-a constatat o micșorare a indicelui PCO₂ (39.67±13.73 vs 35.64±14.3). Din momentul 6, nou-

născuții din lotul 3 au fost stabilizați și excluși de la suport respirator, în timp ce copiii din lotul 1 au necesitat o stabilizare mai îndelungată, atingând valorile medii ale PCO_2 la momentul 14 (media PCO_2 43.1 ± 0) [Tabelul A5.7, Figura 5.13].

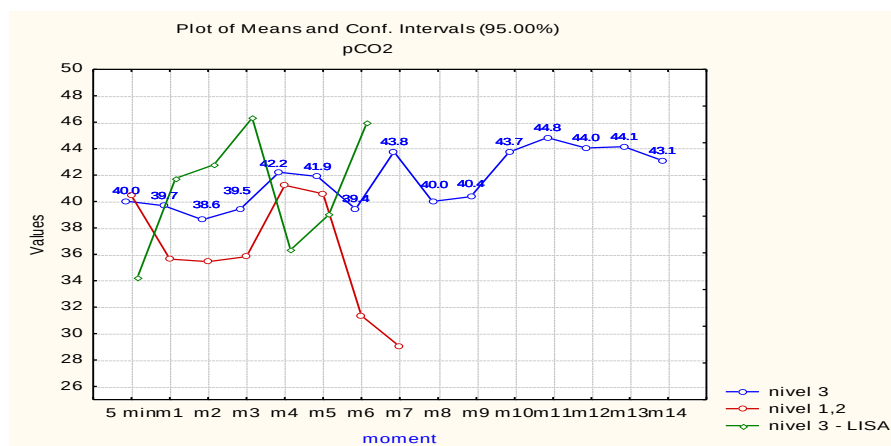


Figura 5.13. Valorile medii ale PCO_2 în dinamică vs loturile de studiu ($p=0.003$)

Tabelul 5.7. Testul pentru compararea valorilor PCO_2 în dinamică în loturile studiate

Test	95% interval de confidență	P
Levene Test of Homogeneity of Variances – F	0.709481	0.872871
Kruskal-Wallis Test – H	1.868566	0.003435

Studierea dinamicii valorilor minime ale PCO_2 a relevat o dinamică mai lentă a acestor valori în lotul 1. Astfel, valoarea minimă a PCO_2 din sala de naștere a crescut lent de la 4.4 până la 53.1 la momentul 14, în timp ce în lotul 2 valoarea minimă a PCO_2 a fost de 34.2, dar la momentul internării în RTI NN, s-a constatat o scădere importantă a PCO_2 până la 5.5, cu creșterea lentă până la 22.8. În acest lot la momentul 7 s-a determinat o scădere bruscă a PCO_2 până la 4.0, din cauza decompensării. În lotul 3 valorile minime ale PCO_2 au fost în creștere de la 34.2 până la 46.0 și din momentul 6 toți acești copii au fost stabilizați și nu au necesitat suport respirator [Figura 5.14].

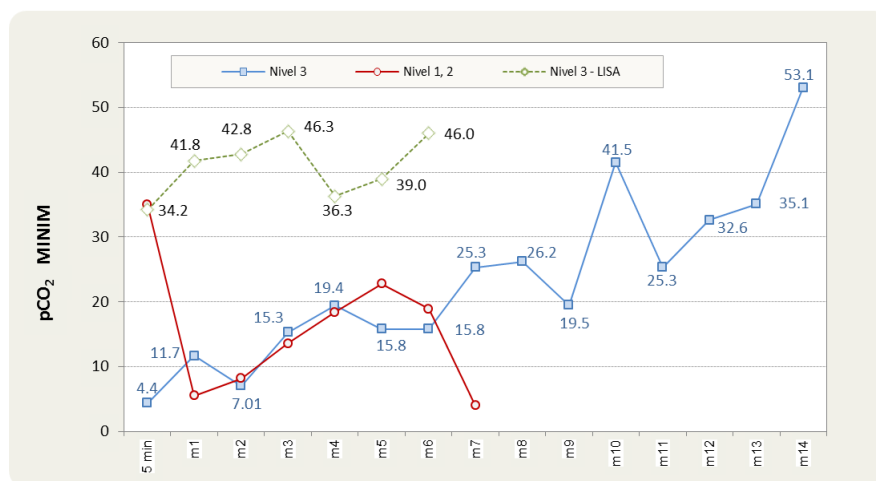


Figura 5.14. Valorile minime ale PCO_2 în dinamică vs loturile de studiu

Analiza valorilor maxime ale PCO_2 în funcție de nivelul maternității a evidențiat o valoare maximă egală în lotul 2 și 3 (49.3 mm Hg), în timp ce în lotul 1 valoarea maximă a fost de 95.3 mm Hg. La internare în secție, în lotul 3 s-a semnalat o creștere rapidă a PCO_2 până la 120 mm Hg, în lotul 2 până la 124.7 mm Hg, iar în lotul 3 – până la 135.8 mm Hg. În dinamică se observă o normalizare a valorilor maxime ale PCO_2 , mai rapid în lotul 3 și cel mai tardiv în lotul 1. Astfel, în lotul 1 aceste valori au atins 43.1 mm Hg doar la momentul 14 în comparație cu lotul 3 – la momentul 6 ($\text{PCO}_2 = 46.0$ mm Hg) [Figura 5.15].

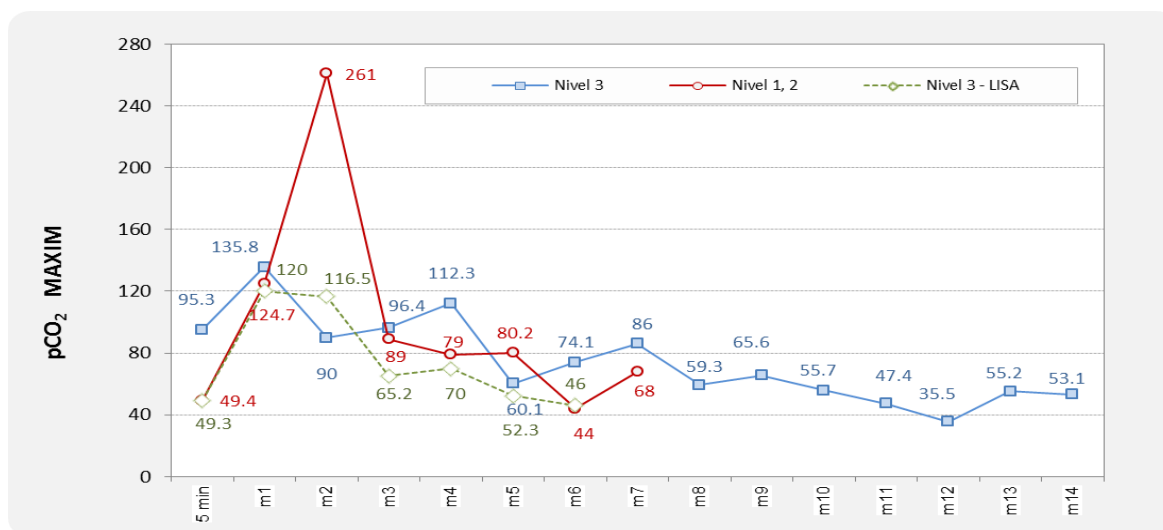


Figura 5.15. Valorile maxime ale PCO_2 în dinamică vs loturile de studiu

Următorul component al EAB este sistemul bicarbonatului. Funcțiile principale ale sistemului bicarbonatului sunt de a menține PCO_2 în sângele arterial în limitele 35-45 mm Hg și de a păstra concentrația înaltă a anionilor de bicarbonat în ser, prin eliminarea lor la nivel renal [265]. Valorile normale ale HCO_3 se consideră a fi de la 19 până la 26 mEq/l.

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 ($F_{KW}=3.24$, $p=0.00004$) [Tabelul A5.8, Figura 5.16].

Tabelul 5.8. Testul pentru compararea valorilor HCO_3 în dinamică în loturile studiate

Test	95% interval de confidență	P
Levene Test of Homogeneity of Variances - F	2.669668	0.000710
Kruskal-Wallis Test – H	3.248241	0.000040

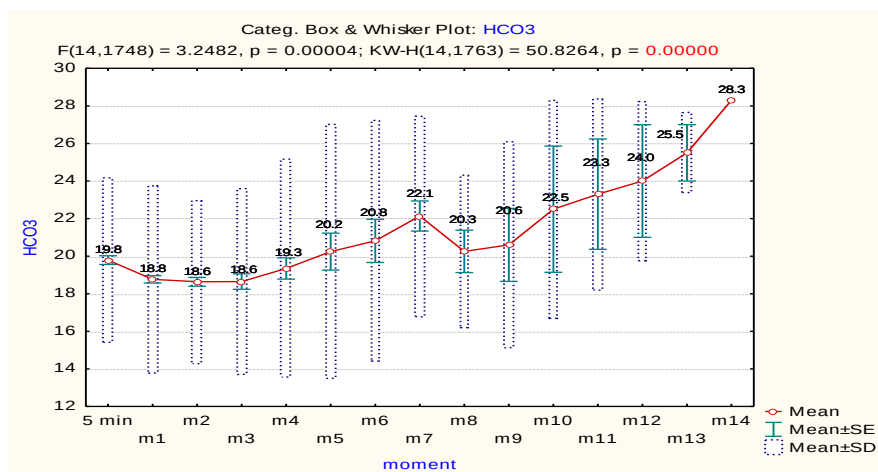


Figura 5.16. Valorile medii ale HCO_3 în dinamică ($p < 0.0001$)

Studiul valorilor medianei, minime și maxime bicarbonatului la copii a demonstrat un interval mare de variații ale valorilor HCO_3 la naștere și în următoarele momente cu prezența valorilor extreme, ceea ce indică faptul că nou-născutul prematur poate prezenta valori ale HCO_3 sub limita normală, dar și peste aceasta. În dinamică, începând din momentul 8, se constată o îngustare a intervalului de variație, ceea ce demonstrează normalizarea acestor valori, fără valori extreme [Figura 5.17].

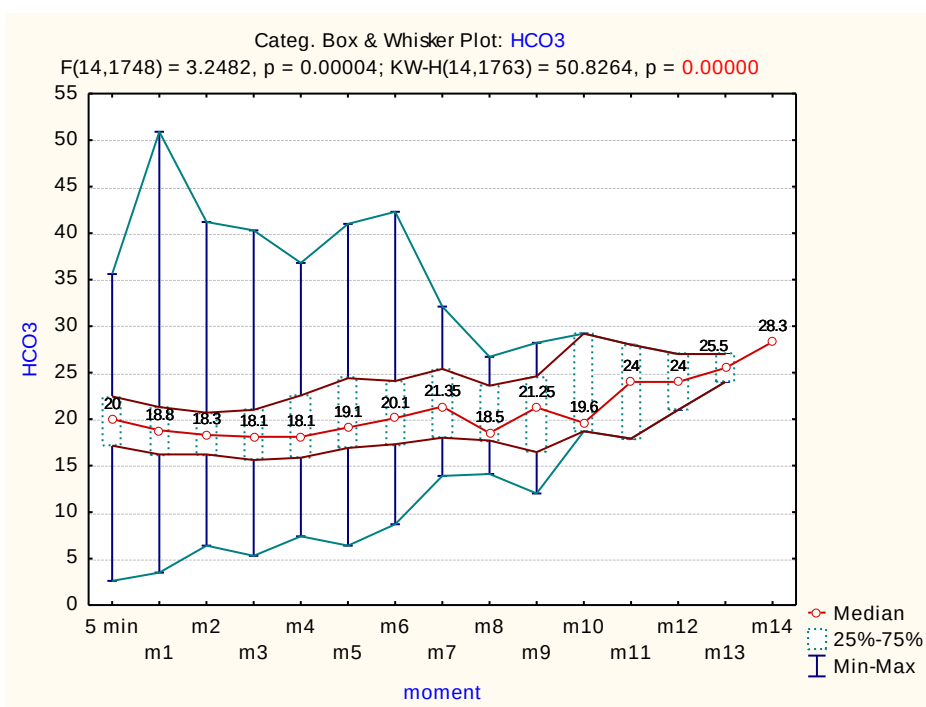


Figura 5.17. Valorile mediane, minime și maxime ale HCO_3 în dinamică ($p < 0.001$)

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 – 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 copiii nou-născuți prematuri din lotul 3, valoarea HCO_3 constant a crescut 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 [Tabelul A5.9, Figura 5.18].

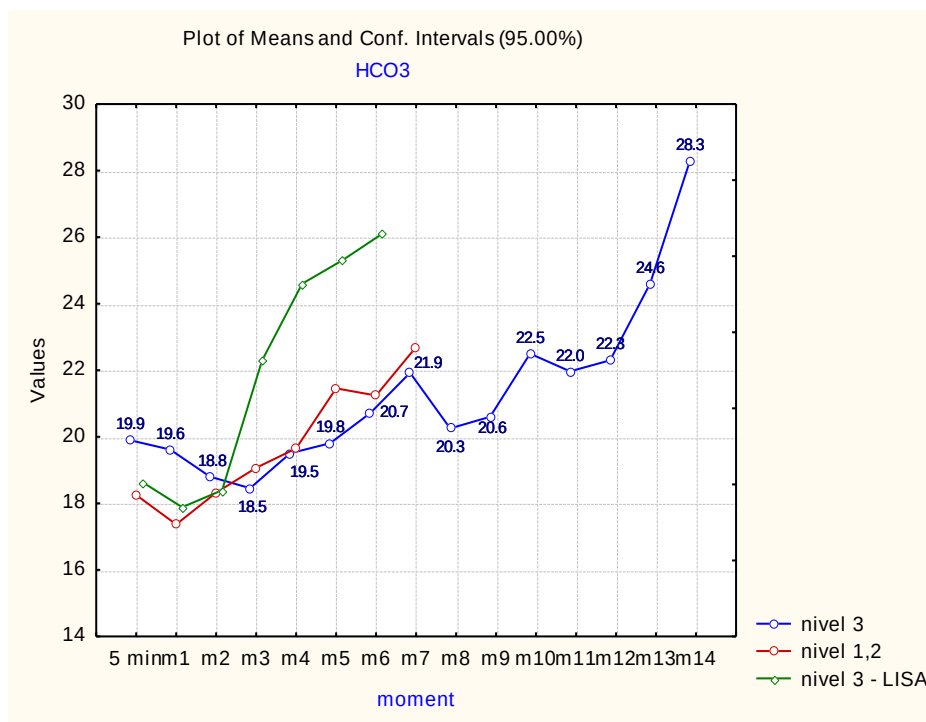


Figura 5.18. Valorile medii ale HCO_3 în dinamică vs loturile de studiu

Tabelul 5.9. Testul pentru compararea valorilor HCO_3 în dinamică în loturile studiate

Test	95% interval de confidență	P
Levene Test of Homogeneity of Variances - F	1.957107	0.001751
Kruskal-Wallis Test – H	2.941126	0.000000

Analiza valorilor minime ale HCO_3 pe tot lotul a relevat cea mai mică valoare în lotul 2 (3.5 mEq/l), în lotul 3 – 4.5 mEq/l, iar în lotul 1 – 5.3 mEq/l. De notat că valoarea minimă a HCO_3 a ajuns la valori normale la copiii din lotul 3 deja la momentul 5 (18 mEq/l), în timp ce la copiii din lotul 2 aceste valori au fost sub nivel și la momentul 7 (13.9). În lotul 1 valoarea minimă a HCO_3 a fost atinsă mai târziu, la momentul 10. Deși în minutul 5 postnatal nou-născuții din lotul 2 au prezentat valori semnificativ mai mari comparativ cu cele ale nou-născuților din centrele de nivel III, după 5 minute valorile HCO_3 au scăzut brusc. Aceasta indică degradarea bruscă a stării nou-născuților prematuri transportați de la nivelele primar și secundar. În dinamică s-a observat o creștere a valorilor HCO_3 până la

valorile normale în toate loturile, dar mai rapid în lotul nou-născuților care au beneficiat de terapia LISA [Tabelul 5.19].

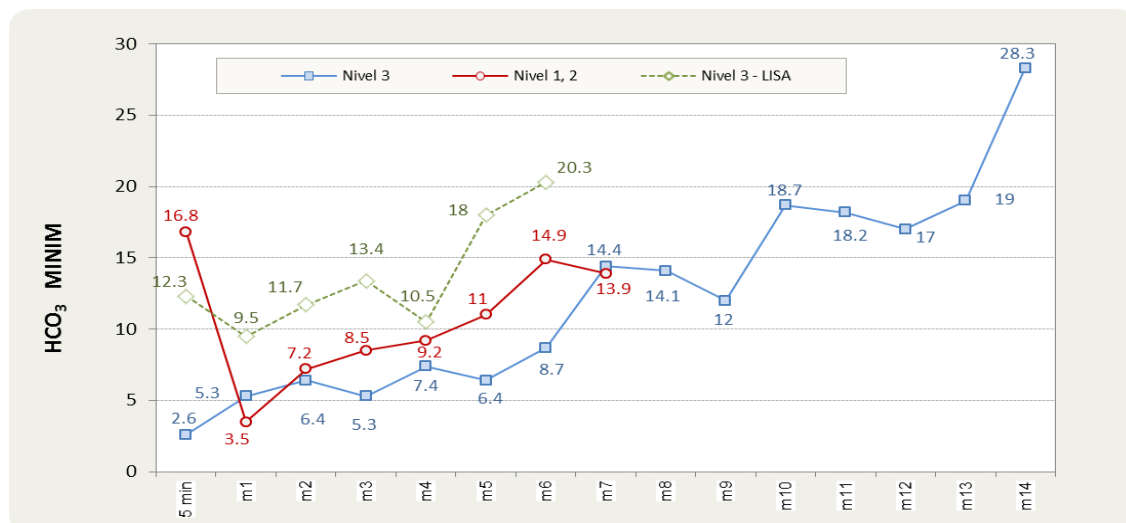


Figura 5.19. Valorile minime ale HCO_3 în dinamică vs loturile de studiu

Analiza valorilor maxime ale HCO_3 a evidențiat valorile cele mai mici ale HCO_3 în lotul 2 – 19.8 mEq/l, în lotul 3 – 25.6 mEq/l, iar în lotul 1 – 35.6 mEq/l. În dinamică s-a constatat o creștere mai rapidă cu extremă până la 50.9 mEq/l în lotul 1, în timp ce în lotul 3 valoarea maximă a HCO_3 a fost constantă în limitele normei (de la 23.1 mEq/l până la 28.8 mEq/l). În loturile 2 și 3, valoarea maximă a HCO_3 a fost mai mare de limitele maxime admise. În lotul 1 valoarea maximă a HCO_3 a avut tendință spre normalizare din momentul 7.

Astfel, s-a observat că la nou-născuții din lotul 3 valorile HCO_3 nu au depășit valorile maxime admise pe toată durata supravegherii, în timp ce în lotul 2 valorile s-au menținut peste valoarea normală pe tot parcursul supravegherii [Figura 5.20].

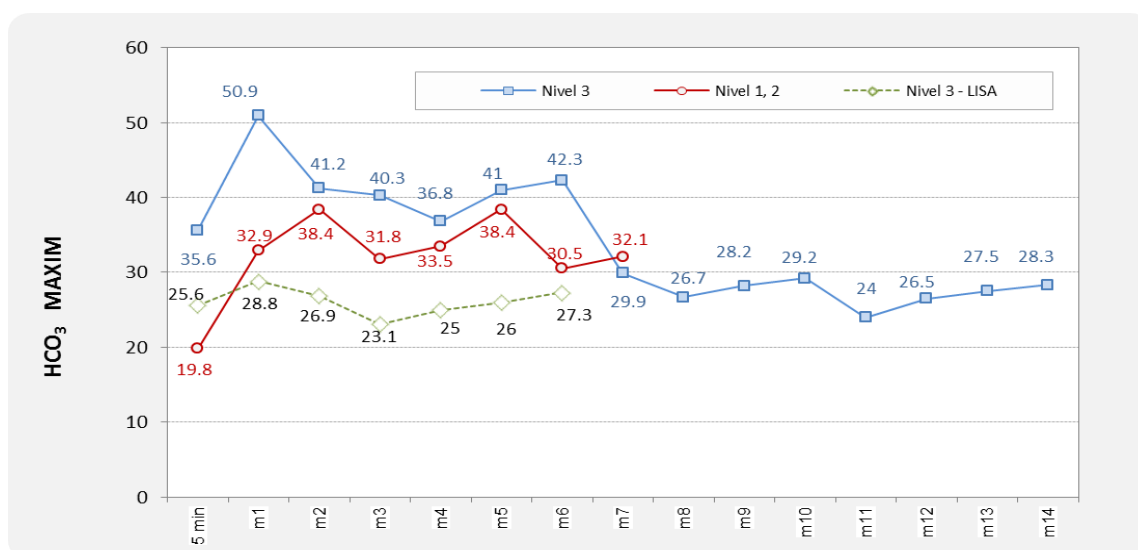


Figura 5.20. Valorile maxime ale HCO_3 în dinamică vs loturile de studiu

5.4. Valoarea excesului de baze (BE) în dinamică

Valoarea excesului de baze (BE) este un indicator al devierii componentei bazice de la valoarea de referință. Devierea acestui indice în direcție pozitivă reflectă excesul componentei bazice, ca urmare, alcaloza respiratorie, iar devierea în direcția negativă reflectă deficitul componentei bazice, ca urmare, instalarea acidozei metabolice.

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 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 postnatal, ajungându-se la valori medii de -7.58 ± 6.61 ($-8.87 - -6.28$), aspect ce confirmă probleme postnatale ale nou-născuților prematuri [Tabelul A5.10, Figura 5.21].

Tabelul 5.10. Testul pentru compararea valorilor BE în dinamică în loturile studiate

Test	95% interval de confidență	P
Levene Test of Homogeneity of Variances - F	2.753451	0.000474
Kruskal-Wallis Test - H	5.842898	0.000000

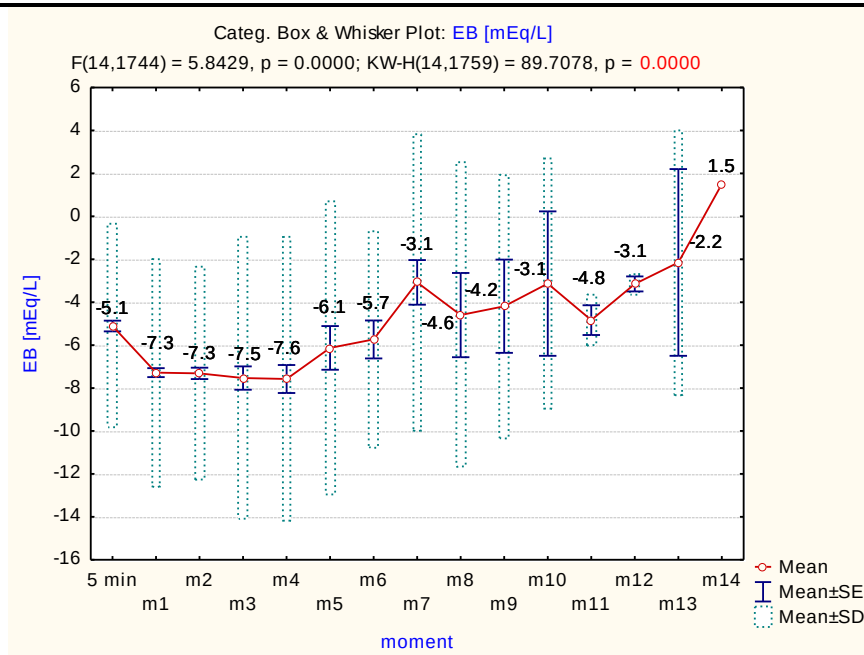


Figura 5.21. Valorile medii ale BE în dinamică

Analiza medianei, minimului, maximului valorilor HCO_3 în întregul lot a relevat o dinamică ondulatorie în limita valorilor admisibile. Totodată, s-au constatat valori extreme care s-au datorat cazurilor extrem de grave [Figura 5.22].

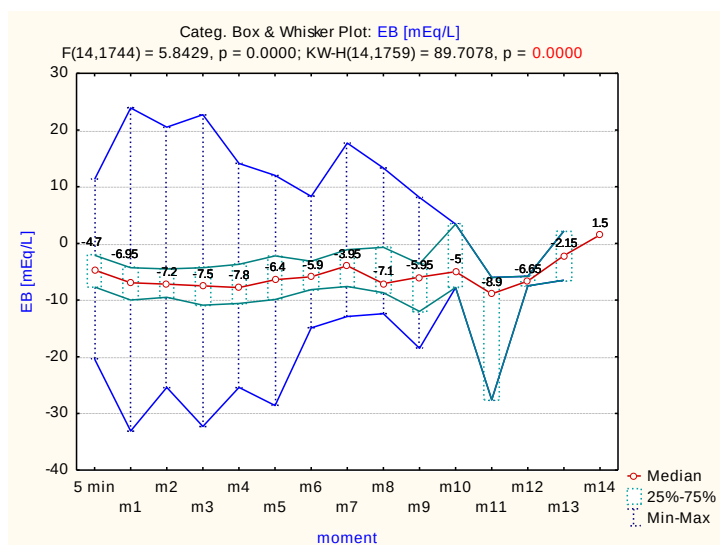


Figura 5.22. Valorile mediane, minime și maxime ale BE în dinamică

Analiza valorilor medii ale BE la nou-născuții prematuri mai mici de 34 s.g. în funcție de nivelul maternității a notat 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 [Tabelul A5.11, Figura 5.23].

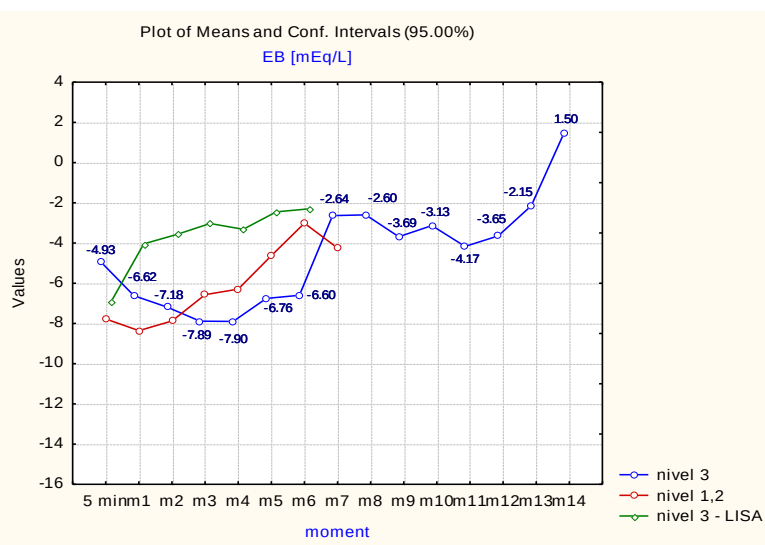


Figura 5.23. Valorile medii ale BE în dinamică vs loturile de studiu

Tabelul 5.11. Testul pentru compararea valorilor BE în dinamică în loturile studiate

Test	95% interval de confidență	P
Levene Test of Homogeneity of Variances - F	1.737826	0.008892
Kruskal-Wallis Test – H	3.899381	0.000000

Așadar, la copiii din lotul 3 (nivel III – LISA) valorile minime ale BE au crescut semnificativ și s-au menținut la valori superioare în comparație cu celelalte două loturi analizate. În cazul nou-născuților din lotul 1 (nivel III) s-a constatat că valorile minime au crescut semnificativ, dar au fost cazuri care nu au prezentat o evoluție pozitivă a BE. Aceeași situație s-a observat în cazul copiilor din lotul 2 (nivel I sau II) [Figura 5.24].

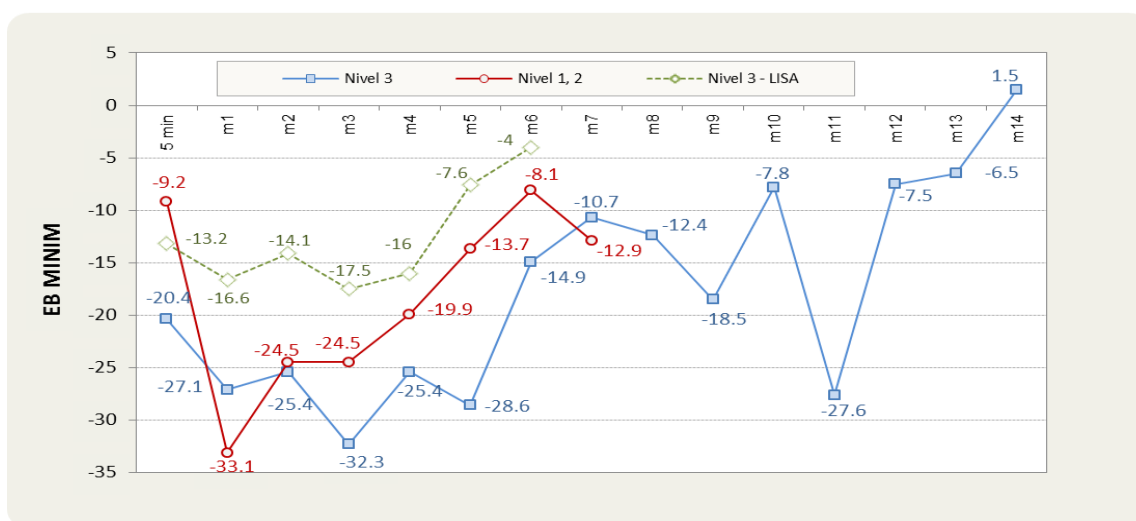


Figura 5.24. Valorile minime ale BE în dinamică vs loturile de studiu

5.5. Monitorizarea saturației cu oxigen la nou-născuții prematuri mai mici de 34 s.g.

În ultimii ani au fost efectuate studii pentru stabilirea nivelului optim al saturației oxigenului la nou-născuții prematuri cu GFMN și GEMN, cu păstrarea echilibrului între efectul terapeutic al oxigenului și reacțiile adverse ale hiperoxigenării (ROP și DBP). S-a demonstrat că nivelul scăzut al O_2 duce la hipoxemie și posibilă dezvoltare a EUN, mortalitate crescută și dezvoltare neurologică redusă. Studiile clinice randomizate pe loturi mari, cu analiza a 2 loturi în funcție de saturația cu oxigen (prima grupă cu SaO_2 85-89% și a doua grupă cu 91-95%), au demonstrat o frecvență mai mare a ROP la copiii din grupul cu saturații mai mari ale oxigenului, iar în grupul copiilor cu saturație mai mică a oxigenului s-a semnalat o incidență mai mare a EUN și dizabilitate către luna a 18-a și a 24-a. Totodată, în acest grup cu saturație mai joasă s-a determinat o mortalitate mai înaltă până la externarea din maternitate. Aceste date au sugerat că nivelul optim al SaO_2 în sala de naștere pentru nou-născuții prematuri cu GFMN și GEMN trebuie să fie în limitele 90-94% [48].

Studiile efectuate de Chow și alții (2004) au demonstrat că respectarea și controlul strict al saturației oxigenului duce la micșorarea semnificativă a cazurilor de ROP de gr. III-IV de la 12 % până la 2.5% și la necesitatea efectuării intervenției chirurgicale pentru corecție la copii cu masa de 500-1500 g [58].

Valorile saturației cu oxigen la nou-născuții prematuri din studiul nostru au fost evaluate prin metoda pulsoximetriei în sala de naștere, în minutul 1 și 5, în RTI NN sau pe parcursul transportului neonatal și în dinamică în secția de reanimare și terapie intensivă neonatală.

Analiza valorilor medii ale SaO_2 în minutul 1 a relevat o valoare medie de $63.7\% \pm 14.9$, în minutul 5 – de $82.5\% \pm 10.1$, iar la momentul transportării sau imediat la internare în secția RTI NN valoarea medie a SaO_2 a scăzut semnificativ până la $60.1\% \pm 18.1$. Aceasta demonstrează degradarea stării copilului în timpul transportării [Tabelul A5.12, Figura 5.25].

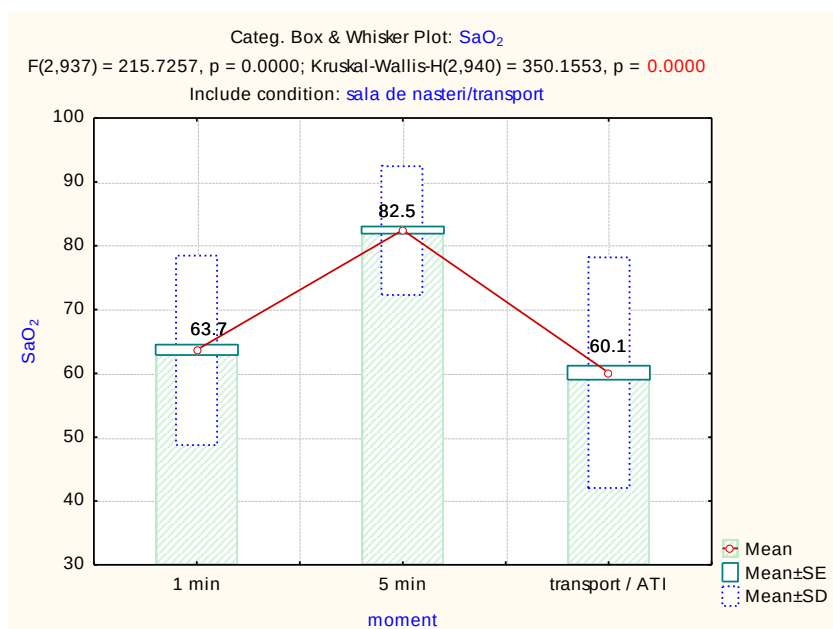


Figura 5.25. Valorile medii ale SaO_2 în sala de naștere / transport/ATI

Tabelul 5.12. Testul pentru compararea valorilor SaO_2 în sala de naștere / transport/ATI

Test	95% interval de confidență	P
Levene Test of Homogeneity of Variances - F	73.79864	0.000
Kruskal-Wallis Test – H	350.155	0.000

A fost analizată valoarea în funcție de nivelul de maternitate, astfel în minutul 1, în lotul 2, valoarea medie a SaO_2 a fost de $73.7\% \pm 17.3$, în lotul 3 – $68.8\% \pm 8.5$, în timp ce în lotul 1 – $62.6\% \pm 15.0$. De menționat că în minutul 5, SaO_2 în toate loturile a ajuns la valori cuprinse între 85.5 și 82.2. și la nivelul transportării în secția RTI NN a scăzut în toate cele 3

loturi. Astfel, valorile SaO₂ în lotul 3 au fost de 63.3%±18.2 (55.2% - 71.3%) și lotul 1 – 60.1%±18 (57.9% - 62.4%), iar în lotul 2 – 40.6%±15.7 (15.6% - 65.6%) ($H_{KW}=57.62$, $p<0.05$, 95%CI) [Tabelul A5.13, Figura 5.26].

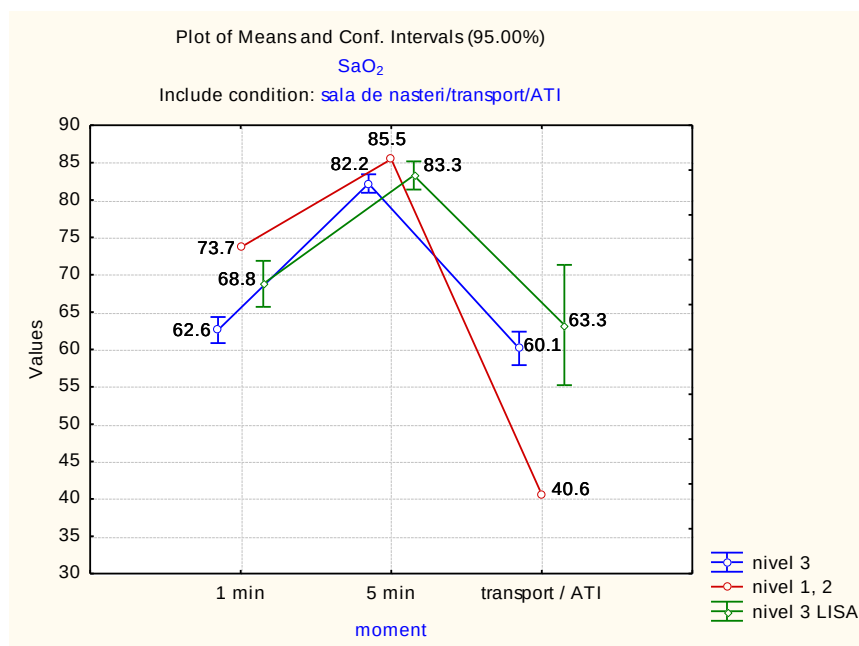


Figura 5.26. Valorile medii ale SaO₂ în sala de naștere / transport/ATI vs lot studiu

Tabelul 5.13. Testul pentru compararea valorilor SaO₂ în sala de naștere / transport/ATI vs lotul de studiu

Test	95% interval de confidență	P
Levene Test of Homogeneity of Variances – F	20.42403	0.000
Kruskal-Wallis Test – H	57.62445	0.000

Faptul că saturația cu oxigen a nou-născuților prematuri mai mici de 34 s.g. din maternitatea de nivel I și II transportați prin intermediul serviciului AVIASAN a scăzut demonstrează că transportul neonatal cauzează degradarea stării nou-născuților și din aceste considerente se insistă pe transportarea copiilor la maternitatea de nivel III.

A fost analizată valoarea SaO₂ în funcție de metoda de resuscitare în sala de naștere. Trebuie de menționat că metoda de resuscitare în sala de naștere influențează rezultatele acestor copii. Copiii care au avut valori ale SaO₂ egale cu 68.7%±13.0 în primul minut după naștere nu au necesitat intubare, dar la acești copii au existat variații semnificative ale SaO₂ în primele minute de viață în funcție de utilizarea VPP Neopuff sau VPP BM ($H_{KW}=58.61$, $p<<0.01$, 95%CI).

Analiza metodei de resuscitare prin VPP Neopuff și VPP BM a demonstrat o dinamică semnificativă a SaO₂ prin metoda Neopuff. Astfel, s-au remarcat valori medii aproximativ egale în primul minut la copiii care au fost ventilați cu Neopuff sau balon și

maskă ($61.9\% \pm 15.1$ ($59.7\% - 64\%$) vs $63.8\% \pm 14.8$ ($60.3\% - 67.3\%$)), dar în minutul 5 valorile SaO₂ prin metoda VPP Neopuff au fost de $81.2\% \pm 9.7$ vs balon și maskă – $76.8\% \pm 12.2$ iar la internarea în secția RTI NN, SaO₂ prin metoda VPP Neopuff a fost $72\% \pm 17.9$ vs balon și maskă – $62.9\% \pm 18.1$ [Tabelul A5.14, Figura 5.27].

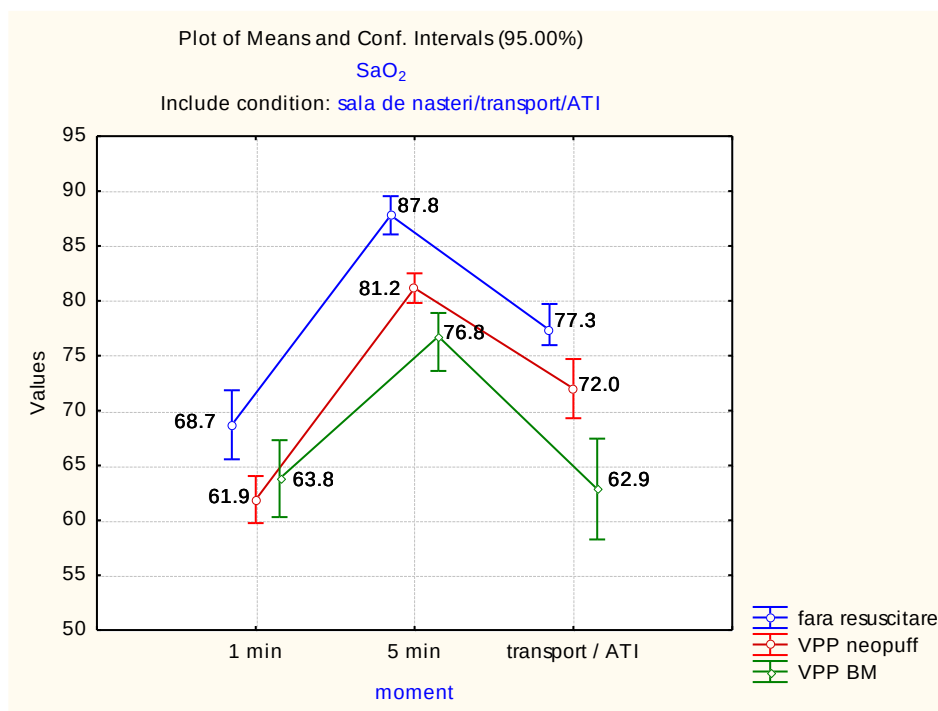


Figura 5.27. Valorile medii ale SaO₂ în sala de naștere / transport / ATI vs metoda de reanimare

Tabelul 5.14. Testul pentru compararea valorilor în sala de naștere / transport / ATI vs metoda de reanimare

Test	95% interval de confidență	P
Leve Test of Homogeneity of Variances – F	21.08042	0.000
Kruskal-Wallis Test – H	58.61945	0.000

Analiza SaO₂, nivelul maternității și metoda de reanimare au demonstrat o evoluție diferită a SaO₂ în special la nou-născuții proveniți din maternități de nivel I sau II (lotul 2).

S-a constatat că în cazul nou-născuților din maternități de nivel I și II (lotul 2) care nu au necesitat resuscitare la naștere, pe parcursul transportării starea acestora s-a degradat semnificativ, cu micșorarea SaO₂ până la $37.8\% \pm 18$. De menționat că în acest lot au fost identificate cazuri cu valori minime ale saturației oxigenului de până la 17.5% [Tabelul 5.15].

Tabelul 5.15. Indicatorii statistici ai SaO₂ în sala de naștere / transport/ATI vs lotul de studiu / metoda de reanimare

LOT	Momentul evaluării	Reanimare	Media SaO ₂	Media		Dev.std	Er.std	Min	Max
				-95%	+95%				
Lot I Nivel III	1 min.	Fără resuscitare	68.0	64.9	71.1	12.6	1.6	44.0	90.0
		VPP Neopuff	60.5	58.1	63.0	15.8	1.2	31.0	88.0
		VPP BM	62.2	58.5	65.8	13.9	1.8	35.0	88.0
	5 min.	Fără resuscitare	87.5	85.8	89.3	6.6	0.9	71.0	98.0
		VPP Neopuff	80.8	79.2	82.3	10.2	0.8	43.0	97.0
		VPP BM	81.3	78.0	84.6	12.8	1.6	32.0	96.0
	Transp./ ATI	Fără resuscitare	58.0	54.3	61.6	17.9	1.8	29.5	98.1
		VPP Neopuff	60.5	56.8	64.1	17.9	1.9	12.1	95.0
		VPP BM	63.1	58.4	67.7	18.1	2.3	31.0	98.0
Lot II Nivel I,II	1 min.	Fără resuscitare	90.5	84.1	96.9	0.7	0.5	90.0	91.0
		VPP BM	71.1	60.7	81.5	17.2	4.8	32.0	86.0
	5 min.	Fără resuscitare	95.0					95.0	95.0
		VPP BM	84.0	78.3	89.7	9.5	2.6	60.0	93.0
	Transp./ ATI	Fără resuscitare	37.8	36.8	82.4	18.0	10.4	17.5	51.7
Lot III Nivel III	1 min.	VPP Neopuff	68.8	65.7	71.9	8.5	1.5	43.0	80.0
	5 min.	VPP Neopuff	83.3	81.4	85.2	5.1	0.9	70.0	90.0
	Transp./ ATI	VPP Neopuff	63.3	55.2	71.3	18.2	3.9	32.0	86.0

În lotul 2 s-a constatat o micșorare considerabilă a SaO₂ până la 37.8%±18 după transportare la copiii care la naștere nu au necesitat reanimare. Acești copii au avut în minutul 1 și 5 valori superioare ale SaO₂ (90.5%±0.7 vs 95%±0), dar la momentul transportării aceste valori au scăzut considerabil. Același fenomen s-a remarcat și în lotul copiilor resuscitați cu VPP balon și mască: 71.1%±17.2 (60.7% - 81.5%) – în primul minut și 84%±9.5 (78.3% - 89.7%) – în minutul 5, saturația O₂ a scăzut semnificativ până în momentul ajungerii în RTI NN – 49%±0.0.

În cazul nou-născuților din lotul 1 (nivel III), valorile SaO₂ au prezentat diferențe semnificative în evoluție indiferent de metoda de resuscitare aplicată, o oscilație mai amplă a fost întâlnită în cazul celor ce au fost resuscitați cu VPP Neopuff. Nou-născuții care au beneficiat de terapie LISA au prezentat valoarea medie cea mai mare a SaO₂ la momentul internării în secție – 63.3%±18.2 (p=0.00) [Figura 5.28].

Astfel, se poate argumenta că transportarea nou-născuților prematuri până la 34 s.g. afectează starea generală a copiilor și crește riscul complicațiilor, inclusiv cel de deces.

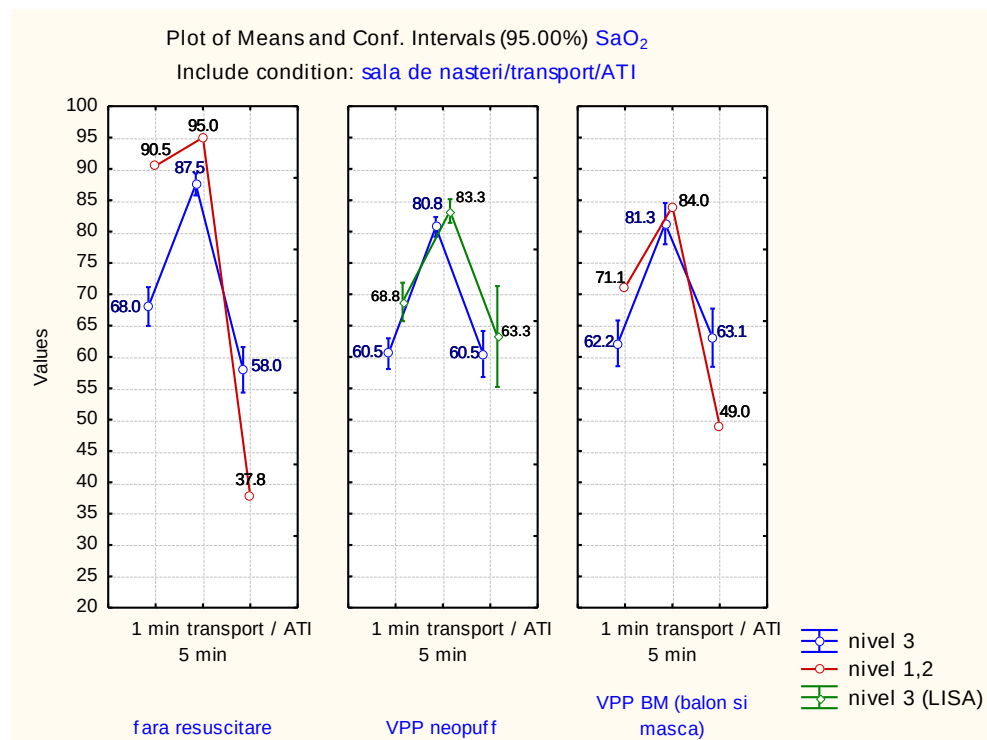


Figura 5.28. Valorile medii ale SaO_2 în sala de naștere / transport/ATI vs lotul de studiu / metoda de reanimare

Tabelul 5.16. Testul pentru compararea valorilor SaO_2 în sala de naștere / transport/ATI vs lotul de studiu / metoda de reanimare

Test	95% interval de confidență	P
Levene Test of Homogeneity of Variances – F	11.76096	0.00
Kruskal-Wallis Test – H	29.73171	0.00

A fost analizată saturația cu oxigen prin metoda pulsoximetriei în dinamică pe o durată de 14 zile. De menționat că din momentul internării în secție, când valoarea medie a SaO_2 a fost de $60.1\% \pm 18.1$ (valoarea minimă – 12.1 și maximă – 98.1), SaO_2 a crescut semnificativ ($H_{KW}=414.97$, $p<0.01$). Astfel, în prima zi SaO_2 a fost $72.3\% \pm 14.9$ (de la 27.0 până la 99.9), în ziua a doua – 71.0 ± 15.0 , în ziua a treia – 73.0 ± 15.0 , iar în următoarele zile aceste valori au fost constante și în ziua a 14-a SaO_2 a ajuns la $79.4\% \pm 10.9$ [Tabelul A5.15, Figura 5.29].

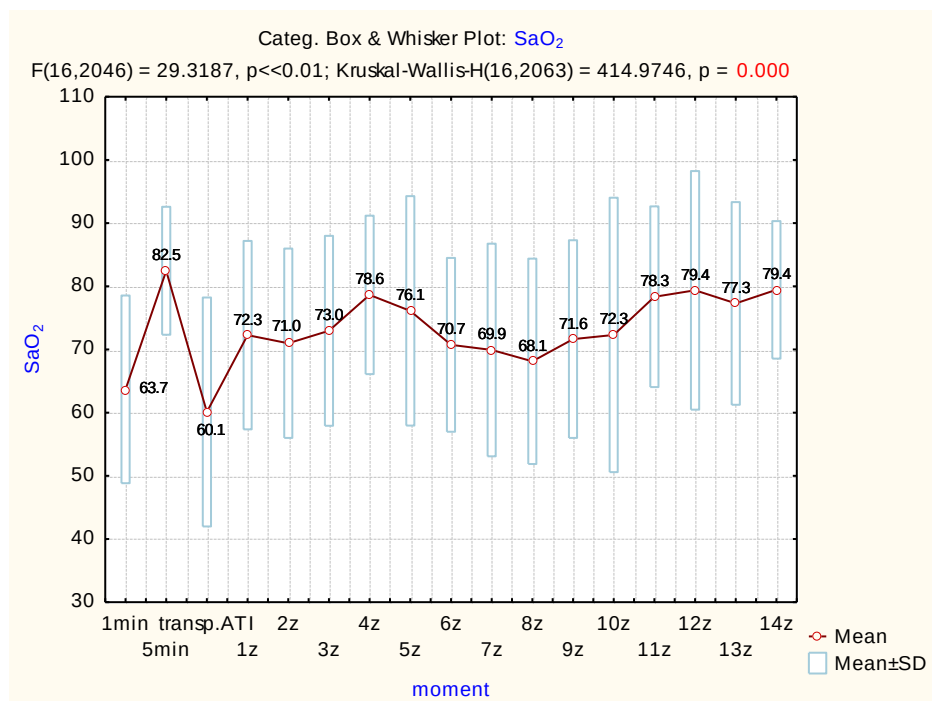


Figura 5.29. Valorile medii ale SaO_2 în dinamică

Tabelul 5.17. Testul pentru compararea valorilor SaO_2 în dinamică în loturile studiate

Test	95% interval de confidență	P
Levene Test of Homogeneity of Variances – F	10.46174	0.000
Kruskal-Wallis Test – H	414.97	0.000

Analiza valorilor medii ale SaO_2 în funcție de lotul de studiu a relevat diferențe semnificative între loturile studiate. Astfel, valorile SaO_2 la minutul 1 în lotul 2 au fost de 73.7 ± 17.3 , în lotul 3 – 68.8 ± 8.5 , iar în lotul 1 – 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 terapia 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 ($H_{KW} = 12.18, p < 0.01$) [Tabelul A5.16, Figura 5.30].

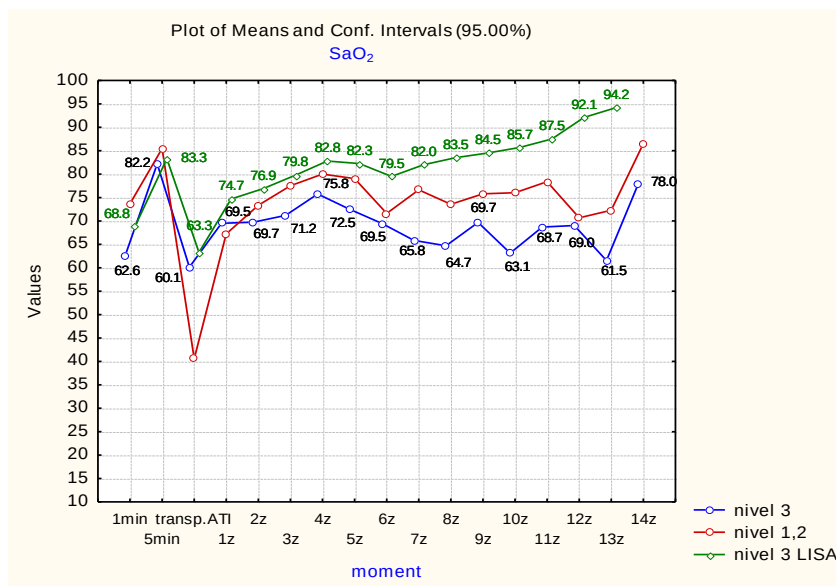


Figura 5.30. Valorile medii ale SaO₂ în dinamică vs loturile de studiu

Tabelul 5.18. Testul pentru compararea valorilor SaO₂ în dinamică în loturile studiate

Test	95% interval de confidență	P
Levene Test of Homogeneity of Variances – F	4.532926	0.00
Kruskal-Wallis Test – H	12.18566	0.00

Analiza valorilor saturației cu oxigen în funcție de variabilitatea înregistrată pe durata supravegherii a remarcat prezența valorilor extreme pe toată perioada. S-au constatat valori minime ale saturației cu oxigen în special la momentul transportării, cu oarecare stabilizare după ziua a 7-a (61% în timpul transportării, 63.1% – în ziua a 7-a). Astfel, s-a remarcat o îngustare a intervalului de variabilitate a SaO₂ în dinamică, în special după 7 zile postnatal [Figura 5.31].

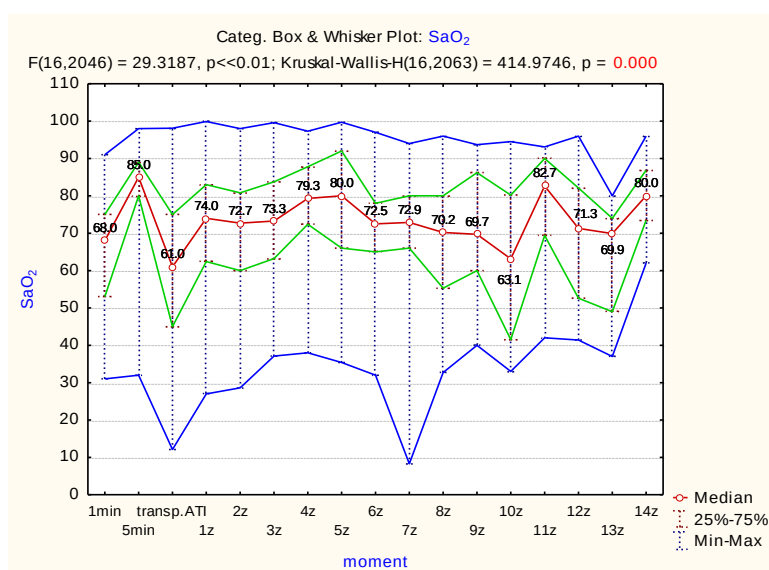


Figura 5.31. Valorile mediane, minime și maxime ale SaO₂ în dinamică

Analiza valorilor minime ale SaO_2 a relevat că în lotul 3, în comparație cu celelalte loturi, au fost valori superioare, cu o creștere continuă a SaO_2 pe tot intervalul aflării în RTI NN (de la 32% până la 85%). În lotul 1 au fost notate desaturări până la 8.3 în ziua a 7-a, iar creșterea a fost ondulatorie, cu maximă până la 75% în ziua a 14-a. În lotul 2 SaO_2 a fost instabilă pe toată perioada de supraveghere, atingând către ziua a 14-a, lent, valoarea de 80% [Figura 5.32].

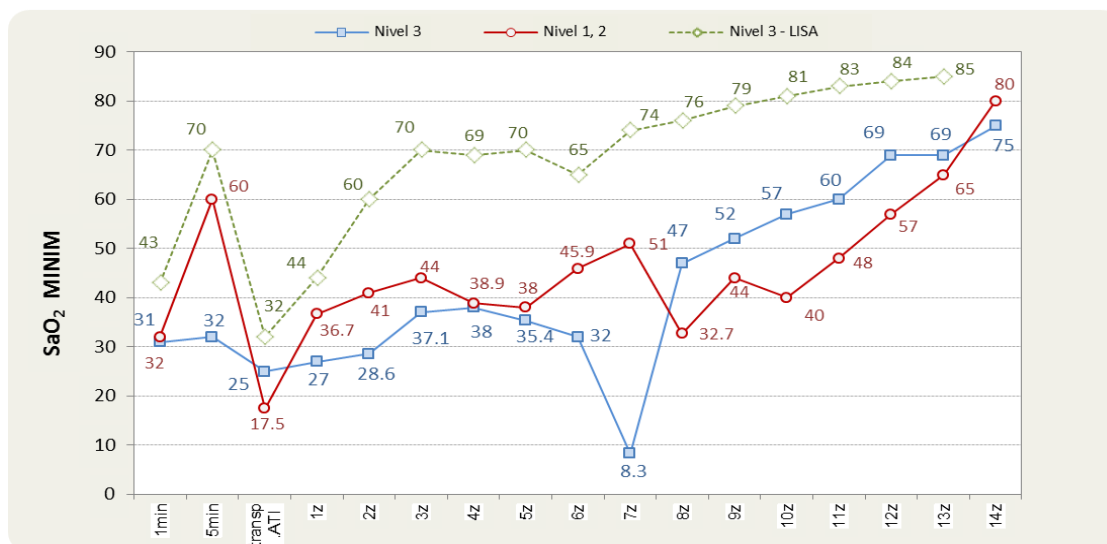


Figura 5.32. Valorile minime ale SaO_2 în dinamică vs loturile de studiu

Analiza valorilor maxime ale SaO_2 , de asemenea, a prezentat oscilații semnificative în lotul nou-născuților proveniți din maternități de nivel I sau II, rezultatele testului Levene au indicat o variabilitate foarte mare a valorilor SaO_2 , care au fost neomogene ($\rightarrow F_{\text{Levene}}=4.25$, $p<<0.01$, 95%CI). Totodată, nu au fost menționate diferențe semnificative între valorile maxime ale SaO_2 în toate loturile studiate [Figura 5.33].

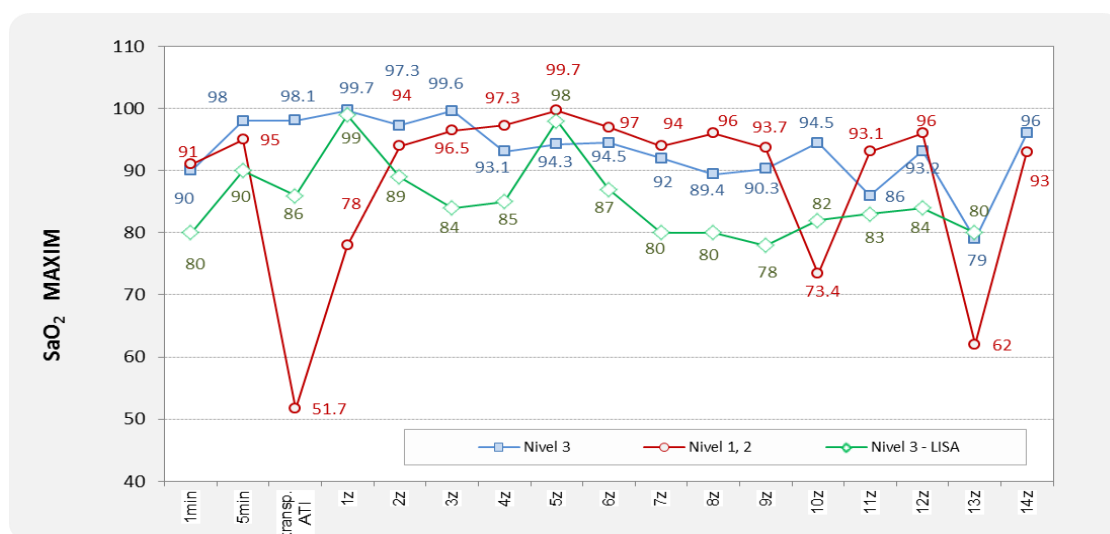


Figura 5.33. Valorile maxime ale SaO_2 în dinamică vs loturile de studiu

5.6. Concluzii la capitolul 5

1. Valorile pH din cordonul ombilical au fost semnificativ mai mici în lotul 2 – 7.07 ± 0.38 vs lotul 1 – 7.33 ± 0.11 și lotul 3 – 7.34 ± 0.05 ($H_{KW}=8.91$, $p=0.038$, 95%CI). 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}).

2. Valorile HCO_3 au scăzut în prima parte a intervalului de urmărire (2-3 zile) în toate loturile, după care a urmat o creștere semnificativă a valorilor HCO_3 , cu restabilirea mai rapidă a valorilor în lotul 3.

3. În studiul nostru valorile PaO_2 au fost evaluate în cordon și în dinamică, urmărindu-se modificările în evoluția nou-născutului. Valorile mediei PO_2 au prezentat creștere semnificativă ($F_{ANOVA}=24.23$, $p=0.0001$) după primele 5 min. postnatal 24.5 ± 15.05 (2.87–26.03) până la 44.07 ± 20.71 (42.47– 45.47) la internare în secție, ceea ce demonstrează o conduită corectă în sala de naștere. Pe parcursul urmăririi s-a evidențiat o creștere până la 69.65 ± 6.29 (13.11–126.19).

4. Valorile țintă ale saturației oxigenului la copiii prematuri trebuie să fie de 90-94%, iar la cei cu masa mai mică de 1000 g – posibil până la 88%. Valorile medii ale SaO_2 în funcție de lotul de studiu au prezentat diferențe semnificative. Astfel, în lotul 3 (nivel III – LISA) valorile medii au fost semnificativ mai mari (în timpul transportării – $63.3\% \pm 18.2$, la internare în secție – până la $74.7\% \pm 12.7$) în comparație cu cele înregistrate în lotul 1 ($60.1\% \pm 18.0$, apoi au crescut până la $69.5\% \pm 14.8$) și lotul 2 ($40.6\% \pm 15.7$, apoi au crescut până la $67.2\% \pm 14.1$) ($H_{KW}=12.18$, $p<0.01$). În lotul 2 valorile SaO_2 se mențin superioare față de cele ale nou-născuților din lotul 1, însă fără diferențe semnificative între aceste două loturi ($H_{KW}=2.68$, $p=0.06791$, 95%CI).

6. EVALUAREA COMPARATIVĂ A EFICACITĂȚII METODELOR DE RESUSCITARE NEONATALĂ

6.1. Studiul eficacității metodei de resuscitare în dependență de vârsta de gestație

Metodele de resuscitare a nou-născutului, în special a nou-născuților cu greutate mică și extrem de mică la naștere, au evoluat în ultimii ani. Au fost evidențiați factori care pot influența asupra deciziei alegerii metodelor de resuscitare la nou-născut. Astfel, vârsta mică de gestație, fragilitatea tuturor sistemelor, inclusiv a sistemului respirator, starea gravă a nou-născutului la naștere, invazivitatea metodelor de resuscitare și defectele/dezavantajele tehnice ale acestora pot face dificilă alegerea metodelor de ventilație la nou-născutul prematur. Acești factori au determinat necesitatea adaptării suportului respirator pentru fiecare nou-născut în parte și perfecționarea personalului medical în domeniul dat.

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 [107].

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 .

Nou-născuții din loturile 1 și 3 cu VPP Neopuff au avut vârsta de gestație mai mică: (lotul 1 – $2.8 \text{ s.g.} \pm 2.2$ ($29.4 \text{ s.g.} - 30.1 \text{ s.g.}$), lotul 3 – $29.1 \text{ s.g.} \pm 1.6$ ($28.6 \text{ s.g.} - 29.7 \text{ s.g.}$) în comparație cu cei care au fost resuscitați cu balon și mască în lotul 2, care au avut vârsta de gestație de $30.3 \text{ s.g.} \pm 2.4$ ($29.7 \text{ s.g.} - 30.8 \text{ s.g.}$) ($H_{\text{Kruskal-Wallis}}=4.54$, $p=0.0341$, $95\% \text{CI}$). De menționat că vârsta cea mai mică de gestație la copiii ventilați cu BM a fost 23.0, iar cu Neopuff – 25.0 [Tabelul A6.1, Figura 6.1].

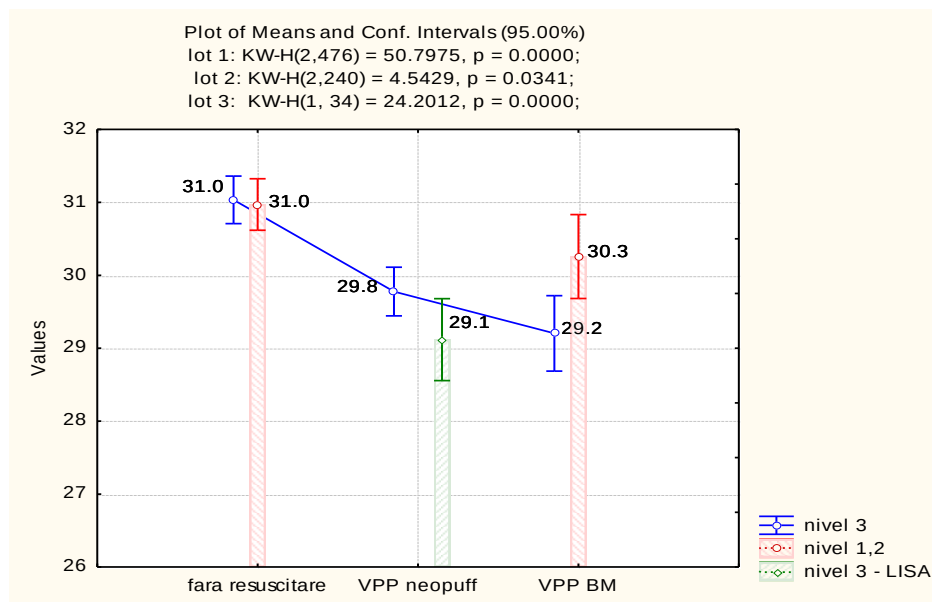


Figura 6.1. Valorile medii ale VG vs tipul resuscitării în loturile de studiu

Evaluarea scorului Apgar este un test care se efectuează la toți nou-născuții, indiferent de vârsta de gestație, în primul și al 5-lea minut de viață. Ținând cont de particularitățile perioadei de adaptare imediat după naștere cu necesitatea aplicării măsurilor de resuscitare în primele minute, acest scor indică evoluția stării nou-născutului și eficacitatea măsurilor de resuscitare. În majoritatea studiilor valoarea medie a scorului Apgar a fost mai mare în minutul 5, fapt care demonstrează că măsurile întreprinse în sala de naștere au fost corect aplicate. Totuși, nu s-a constatat o diferență semnificativă a valorilor medii ale scorului Apgar în minutul 1 și 5 în dependență de metoda de resuscitare, deși există avantajul metodei VPP Neopuff care este superioară metodei de balon și mască. Metoda Neopuff permite stabilirea valorilor presiunii la inspir și expir în timpul administrării. Această metodă permite controlul presiunii administrate în căile respiratorii și reducerea riscului barotraumelor la nou-născuți.

A fost efectuată analiza comparativă a scorului Apgar în minutul 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 5.76 ± 1.08 , pe când la nou-născuții prematuri resuscitați cu VPP BM a fost 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 a fost semnificativ mai eficientă ($H_{\text{Apgar 1 min}}=99.7517$, $p < 0.01$; $H_{\text{Apgar 5 min}}=84.87$, $p < 0.01$) [Tabelul A6.2, Figura 6.2].

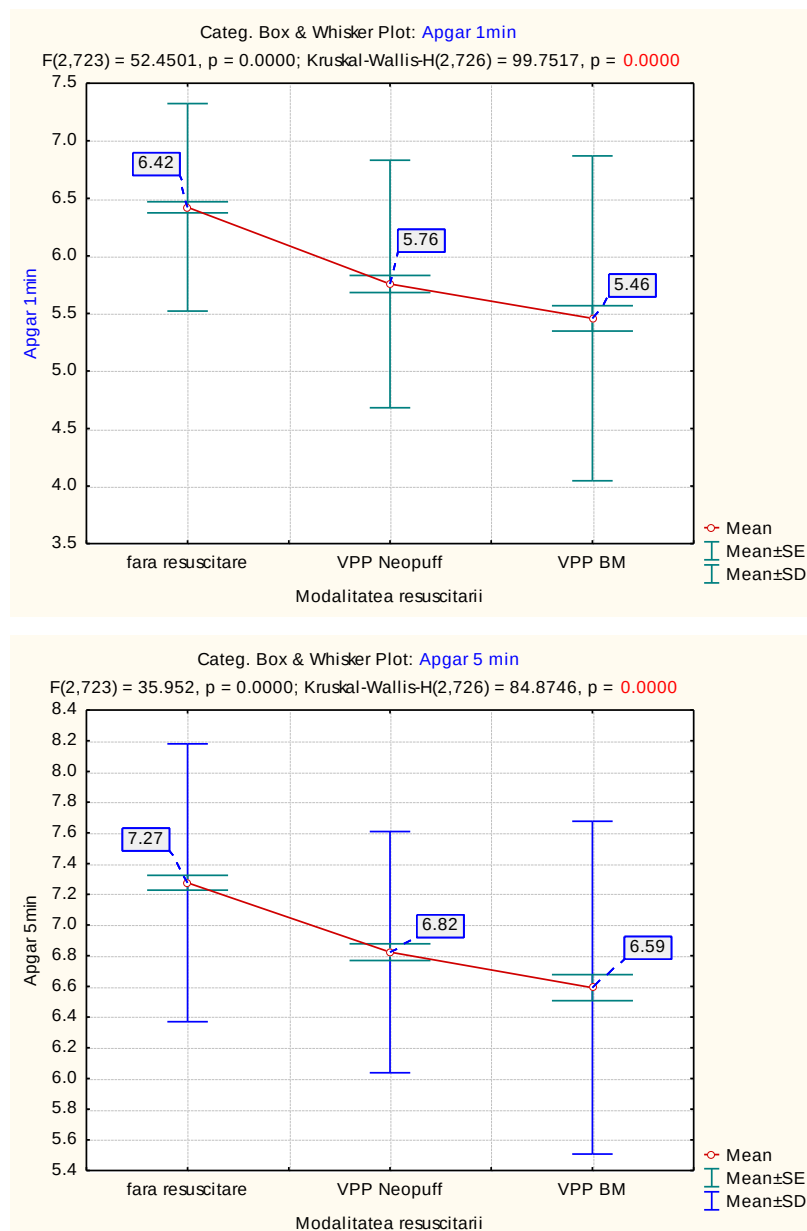


Figura 6.2. Valorile medii ale scorului Apgar vs tipul resuscitării în loturile de studiu

Tabelul 6.1. Testul pentru compararea valorilor medii ale scorului Apgar vs tipul resuscitării

Test		95% interval de confidență	P
Apgar 1 min	Levene Test of Homogeneity of Variances	16.88079	0.000000
Apgar 5 min		9.407769	0.000093

A fost analizat scorul Apgar în primul minut în dependență 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 nou-născuții 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 fost cuprins 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 în primul minut 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 în primul minut 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) ($H_{\text{Kruskal-Wallis}}=44.22$, $p < 0.01$) [Tabelul A6.3, Figura 6.3].

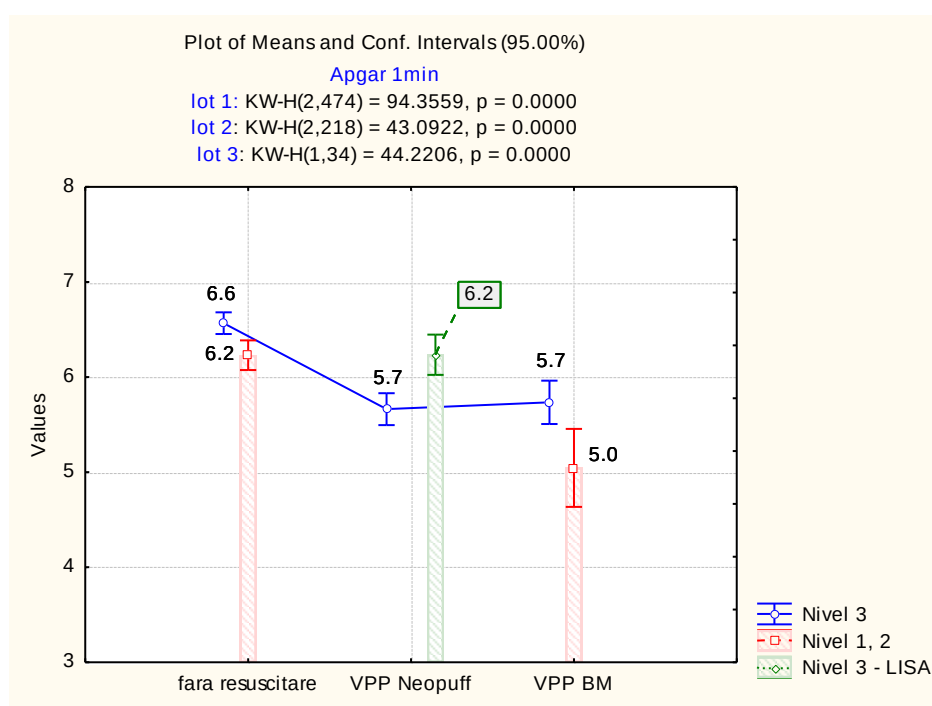


Figura 6.3. Valorile medii ale scorului Apgar la 1 min. vs tipul resuscitării în loturile de studiu

Majoritatea copiilor născuți prematur în primele minute de viață necesită resuscitare cu administrarea oxigenului, cu concentrații mici. Datele studiilor efectuate pe un lot de 1000 nou-născuți au demonstrat că utilizarea oxigenului în sala de naștere în concentrații mici duce la micșorarea mortalității cu până la 30% [207].

Actualmente este stabilit că utilizarea oxigenului de 100%, în comparație cu concentrațiile O_2 , poate majora mortalitatea prematurilor. Tacticile moderne ale resuscitării neonatale recomandă titrarea oxigenului pentru a obține o saturație optimă a oxigenării după naștere. În perioada de tranziție după naștere, SpO_2 se determină cu pulsoximetrul situat pe

brațul drept. SaO_2 crește la nou-născut de la 60% la 80% în primele 5 minute după naștere și atinge 85% după 10 minute de viață. La nou-născuții prematuri cu vârsta de gestație mai mică de 32 s.g. stabilizarea stării în majoritatea cazurilor poate fi obținută prin folosirea concentrației inițiale a O_2 de 21-30%, cu creșterea FiO_2 doar în cazuri de bradicardie severă și cianoză persistentă. Conform recomandărilor Consensului European pentru Managementul SDRDS 2016, pentru resuscitarea neonatală se folosește O_2 în concentrații de la 21 la 30%, cu modificarea FiO_2 în dependență de datele pulsoximetriei. Se atenționează că concentrațiile mari de O_2 (100%) pot duce la invalidizarea majoră a copiilor prin afectarea SNC [67]. Rezultatul final al resuscitării nou-născuților în sala de naștere trebuie să fie stabilizarea copiilor, cu evitarea invalidizării acestora. Mecanismele care pot duce la afectarea neuronală sunt complexe, cu implicarea verigilor metabolice ale sistemului antioxidant, metabolismului glutationului, fierului și a NO cu formarea radicalilor liberi. Acești radicali liberi afectează mecanic membrana mitocondrială, cu creșterea influxului calciului în mitocondrii care, la rândul său, duce la declanșarea cascadei apoptotice cu formarea factorilor de necroză tumorală (THF-alfa). În interiorul mitocondriilor se află redoxine și peroxiredoxine care neutralizează acești factori și protejează celula împotriva stresului oxidativ. În celulele creierului prematur, rezervele factorilor de protecție antioxidanți sunt limitate, ceea ce reduce funcția de protecție a structurilor celulare imature ale encefalului nou-născutului prematur [41]. A fost descrisă leziunea oxidantă a oligodendrocitelor în substanța albă a creierului până la procesul de mielinizare ca mecanism de dezvoltare a LPV (leucomalaciei periventriculare) [52]. Alt studiu clinic pe 1105 copii cu masa mică la naștere a demonstrat că riscul dezvoltării paraliziei cerebrale infantile este de 2 ori mai mare la prematurii care au fost expuși hiperoxiei.

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 . În lotul 3, toți copiii au fost resuscitați cu VPP Neopuff și au avut valori ale scorului Apgar cuprinse între 6 și 8, media fiind de 7.12 ± 0.54 .

Analiza comparativă a scorului Apgar în minutul 5 și 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 FiO_2 , cât și PEEP și PIP [Tabelul A6.4, Figura 6.4].

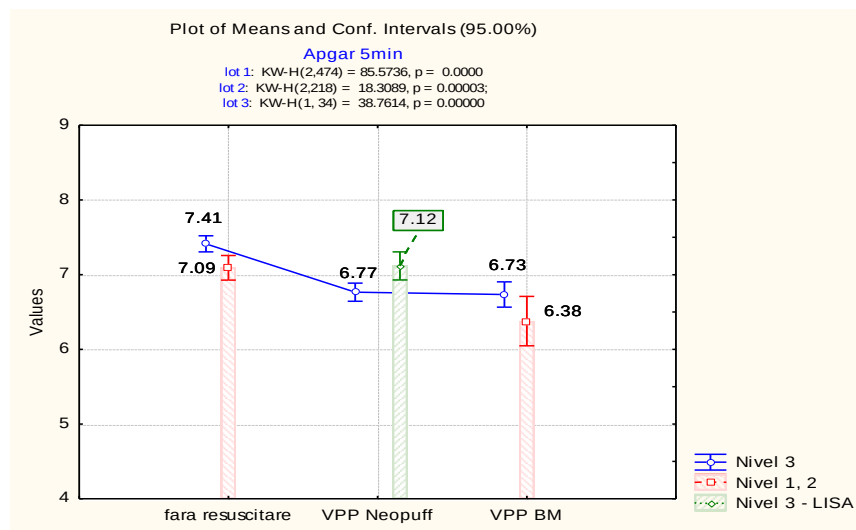


Figura 6.4. Valorile medii ale scorului Apgar la 5 min. vs tipul resuscitării în loturile de studiu

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. În analiza multivariată au fost introduși factorii care în cadrul analizei univariate au prezentat o asociere semnificativă cu metoda de resuscitare. Astfel, scorul Apgar la 1 minut nu a fost introdus în analiza multivariată.

Tabelul 6.2. Testul pentru verificarea validității modelului (metoda ENTER)

Hosmerand Lemeshow Test

Step	Chi-square (Testul χ^2)	df (grade de libertate)	Sig. p (nivel de semnificație)
1	8.5029	6	0.18973

Tabelul 6.3. Rezultatul verificării puterii de predicție a modelului

Model Summary

	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	0.8241	0.6791	0.6255	0.026804

Valoarea coeficientului de corelație $R=0.82$ indică o corelație mare între variabilele predictor simultan cu variabila independentă (resuscitare). Valoarea lui R^2 (0.679) indică faptul că în 67.9% din cazuri metoda de resuscitare a fost semnificativ influențată de variabilele independente introduse în studiu.

Rezultatul regresiei multiple demonstrează că nu doar valoarea scorului Apgar la 1 minut influențează alegerea metodei de resuscitare ($H_{KW}=44.22$, $p<<0.01$) [Figura 6.3], 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 efectuate [Tabelul A6.5, Figura 6.5].

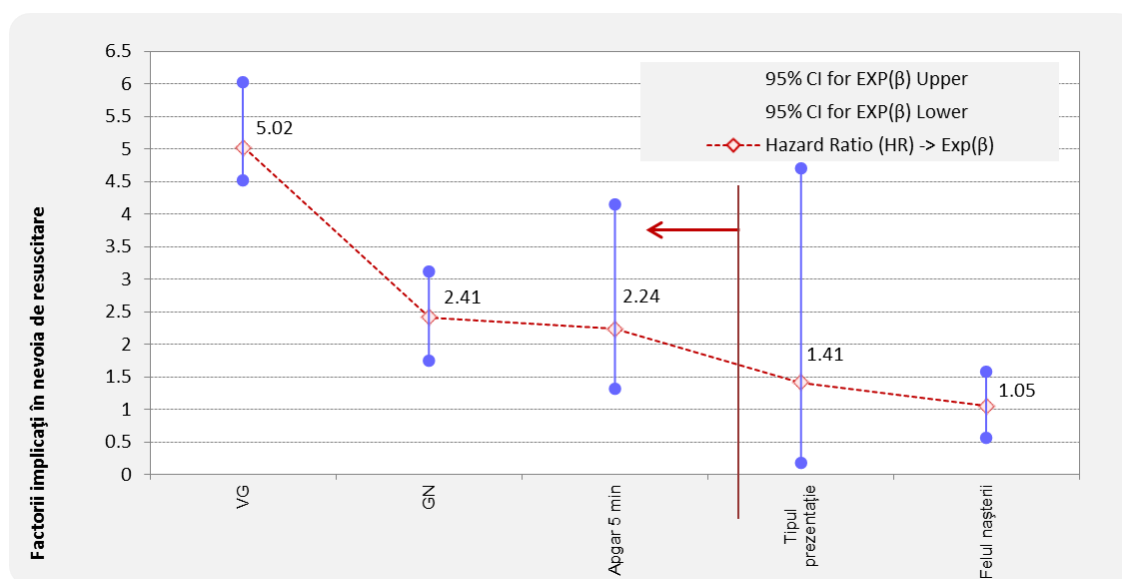


Figura 6.5. Valorile Hazard Ratio (HR) în cadrul analizei multivariate privind factorii implicați în nevoia de resuscitare

Nou-născuții sunt expuși la mai mulți factori care pot afecta valorile echilibrului acido-bazic. Nou-născuții, în special prematurii, au abilitate scăzută, direct proporțională cu vârsta de gestație, pentru compensarea tulburărilor acido-bazice. Prevenirea tulburărilor electrolitice, menținerea homeostaziei acido-bazice este extrem de importantă pentru nou-născuții prematuri. Prevenirea nașterilor premature sau transportul gravidei cu iminență de naștere prematură la un centru perinatal de nivel terțiar pentru tratament poate minimaliza asfixia perinatală. Măsurile de resuscitare oportune și eficiente ameliorează semnificativ rata de supraviețuire a nou-născuților prematuri cu GFMN și GEMN cu tulburări ale echilibrului acido-bazic și oxigenării [93].

Există ipoteza că îmbunătățirea tehnicilor de resuscitare determină variații mai mici ale valorilor gazelor sangvine și astfel se pot reduce efectele adverse ale variațiilor anormale ale parametrilor gazelor sangvine. Astfel, a fost modificată tehnica de resuscitare neonatală

în sala de naștere cu folosirea PEEP în timpul ventilării cu presiune pozitivă, folosirea precoce a suportului respirator non-invaziv – CPAP, intubarea selectivă pentru administrarea surfactantului, folosirea inițială a unei concentrații mici de oxigen în sala de naștere (21-30%) și corectarea necesităților oxigenului în dependență de concentrația lui în sânge. Există studii care au demonstrat că expunerea la concentrații mici de oxigen și factori de stres oxidativ reduce patologia respiratorie. Folosirea noilor tehnici de resuscitare și stabilizare cu monitorizarea și controlul oxigenării și ventilării au permis de a concluziona că acestea scad rata hipoxiei și hiperventilației (hipocarbă), ambele fiind implicate în leziunile tisulare. Deși rezultate obținute sunt promițătoare, totuși, rămâne o rezervă în interpretarea acestor concluzii, fiind necesare mai multe studii în această direcție.

Nou-născuții prematuri au un risc mai înalt de a declanșa stresul oxidativ, ceea ce se explică prin imaturitatea mecanismelor de apărare contra factorilor oxidativi.

Studiul pH 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 $pH=7.31 \pm 0.12$ și 7.31 ± 0.13 . Copiii din lotul 2 au avut valorile medii ale pH 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 cea mai mare (7.34 ± 0.05) ($H_{KW}=38.75$, $p < 0.01$). Valorile crescute ale pH în cazul resuscitării cu VPP Neopuff demonstrează superioritatea acesteia [Tabelul A6.6, Figura 6.6].

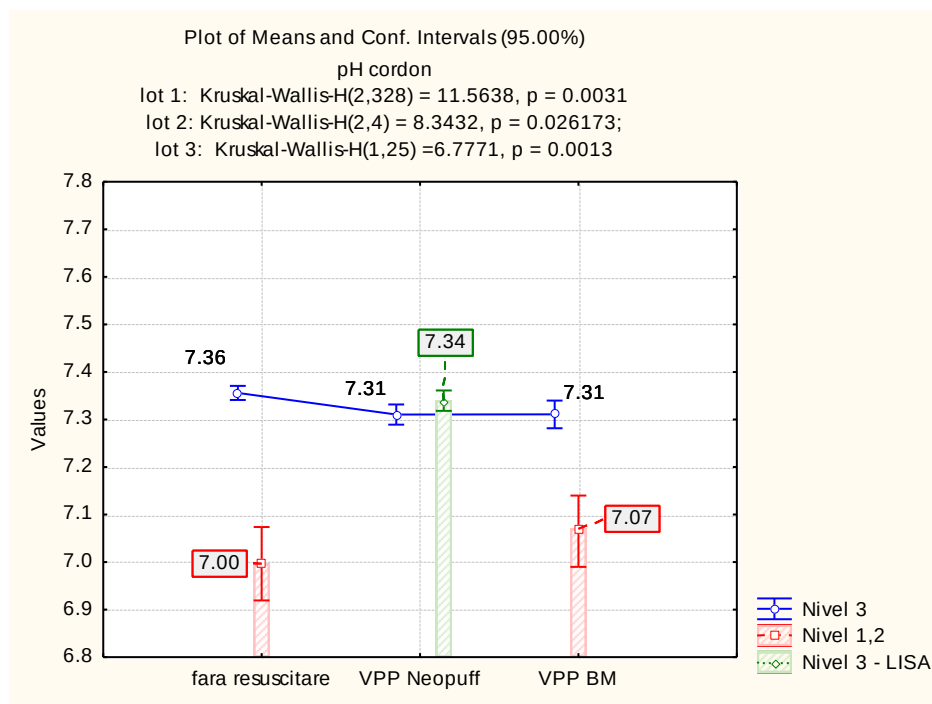


Figura 6.6. Valorile medii ale pH cordon vs tipul resuscitării în loturile de studiu

În studiu a fost evaluată analiza corelațională a presiunii parțiale a oxigenului în dependență 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 ($H_{\text{Kruskal-Wallis}}=4.81$, $p=0.016$) [Tabelul A6.7, Figura 6.7].

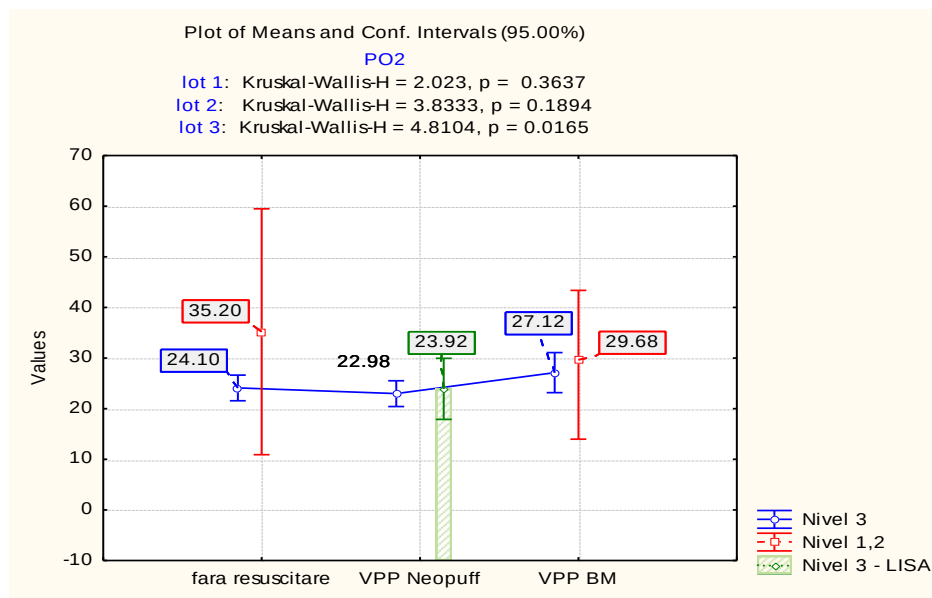


Figura 6.7. Valorile medii ale PO_2 vs tipul resuscitării în loturile de studiu

Strategia principală în sala de naștere la nou-născuții cu GFMN și GEMN este evitarea hipo- și hiperventilației din cauza dependenței circulației cerebrale de nivelul PCO_2 . Hipoxemia nu este permisă din cauza creșterii influenței hipoxico-ischemice, iar hiperoxia trebuie evitată pentru a micșora producerea radicalilor liberi care pot provoca leziuni cerebrale.

Cauza principală a dezvoltării acidozei respiratorii este majorarea CO_2 în componentele lichide ale organismului. Sunt recunoscuți 2 factori care pot influența nivelul CO_2 : producerea bicarbonatului și ventilația alveolară. Astfel, acidoza respiratorie se poate instala fie ca hiperproducție de gaz, fie ca scădere a eliminării acestuia. Este important de accentuat că circulația alveolară constituie un factor determinant în apariția hipercapniei. Hiperproducerea de CO_2 nu poate duce la hipercapnie dacă reglarea respirației este adecvată sau nu sunt dereglări severe ale schimbului de gaze și mecanicii respiratorii.

Ventilarea pulmonară depinde de minut-volumul ventilației pulmonare și volumul spațiului mort pulmonar. Astfel, hipoventilarea pulmonară, principala cauză a acidozei

respiratorii, se poate dezvolta fie în urma micșorării minut-volumului respirației pulmonare, fie în urma creșterii volumului spațiului mort sau combinării acestor factori.

Există mai multe cauze ce determină hipoventilația: HIV – poate provoca inhibiția de tip central a respirației; hipotonusul musculaturii respiratorii – în urma VAP de durată; pneumotorax, pneumopericard; sindromul obstructiv; schimbul de gaze ineficient, care se manifestă prin creșterea volumului spațiului mort în raport cu volumul respirator, cauzat de majorarea spațiului mort în procesul ventilării mecanice a zonelor atelectatice [33].

În prezent nu sunt bine determinate valorile optime ale PCO_2 pentru diferite termene de gestație la nou-născuții prematuri, dar este cunoscut că hipocarbă și hipercarbă pot avea efecte adverse severe asupra nou-născutului: dezvoltarea hemoragiei intraventriculare, a leucomalaciei periventriculare și displaziei bronhopulmonare. Reducerea hipocarbiei la nou-născutul prematur este cauzată de folosirea mai pe larg a CPAP și intubarea selectivă pentru administrarea surfactantului [33].

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 ($H_{Kruskal-Wallis}=5.47$, $p=0.0046$) [Tabelul A6.8, Figura 6.8].

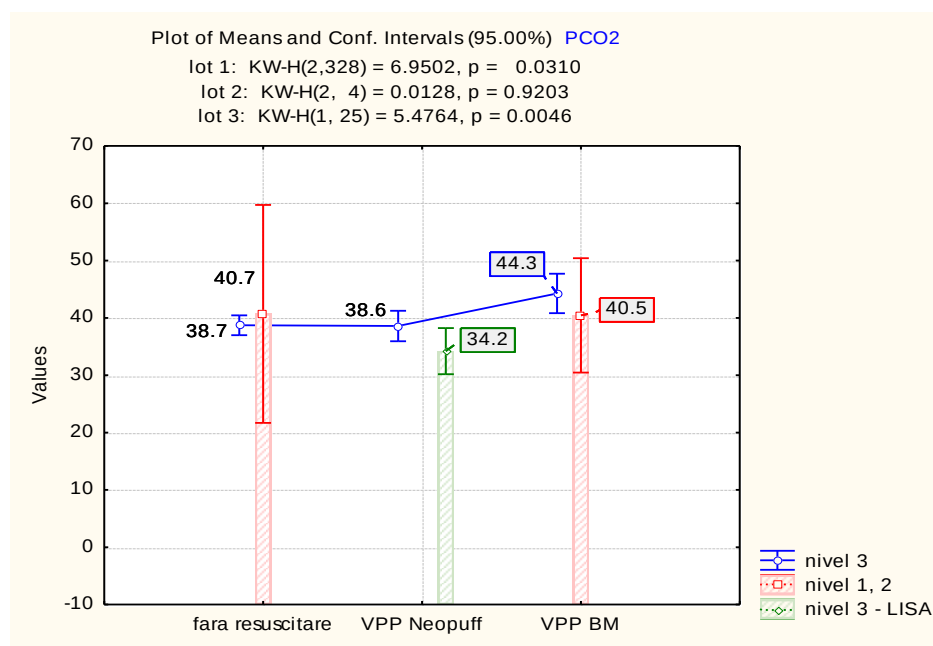


Figura 6.8. Valorile medii ale PCO_2 vs tipul resuscitării în loturile de studiu

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 ($18,25 \pm 1,57$) ($H_{\text{Kruskal-Wallis}} = 5.872$, $p = 0.0031$, 95%CI) [Tabelul A6.9, Figura 6.9].

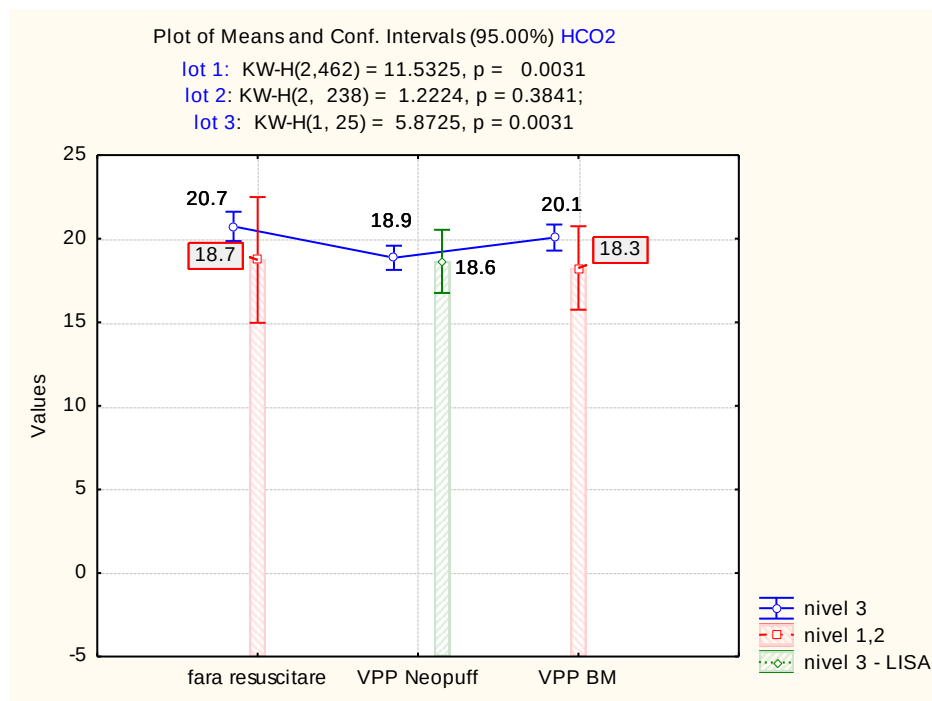


Figura 6.9. Valorile medii ale HCO_3 vs tipul resuscitării în loturile de studiu

În studiu s-a determinat corelația dintre BE și metoda de resuscitare. De remarcant faptul că în toate cele 3 loturi de studiu 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 ($-7,78 \pm 1,87$) ($H_{\text{Kruskal-Wallis}} = 7.808$, $p = 0.0005$) [Tabelul A6.10, Figura 6.10].

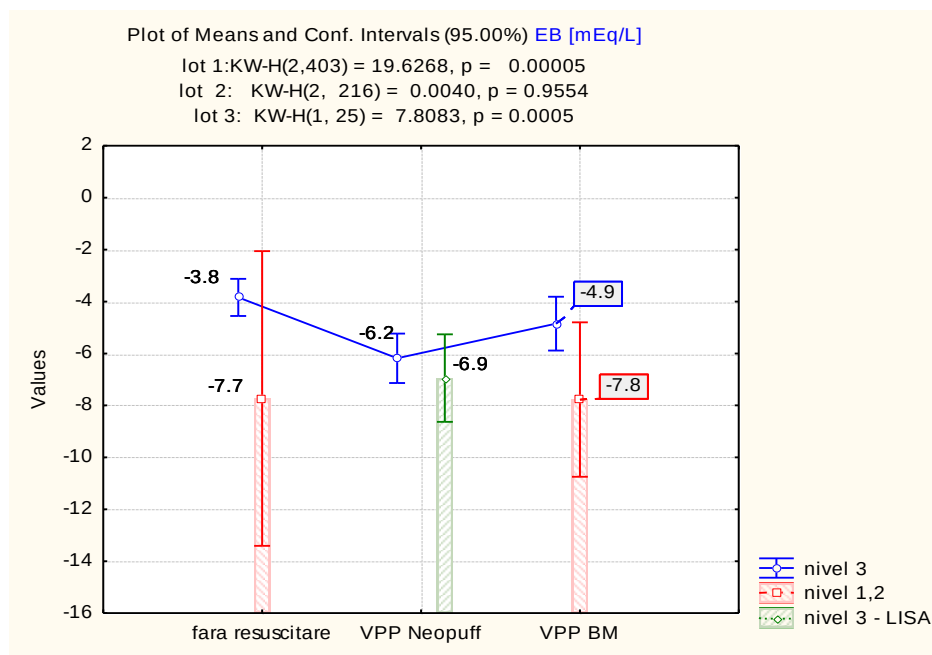


Figura 6.10. Valorile medii ale BE vs tipul resuscitării în loturile de studiu

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) [Tabelul A6.11, Figura 6.11].

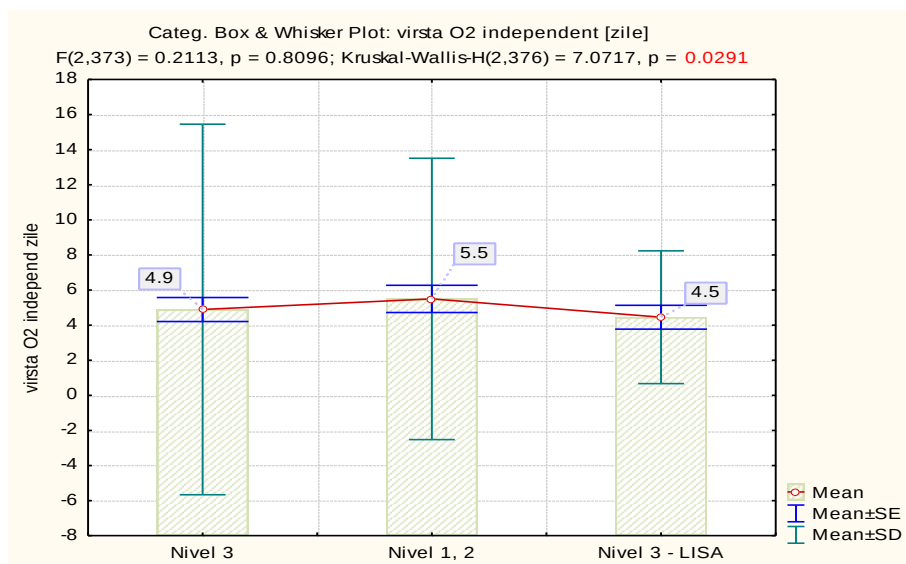


Figura 6.11. Valorile medii ale duratei oxigenoterapiei în loturile de studiu

Tabelul 6.4. Testul pentru compararea duratei oxigenoterapiei

Test	95% interval de confidență	P
Levene Test of Homogeneity of Variances	11.108080	0.0331277
Kruskal-Wallis Test	7.0717	0.0291

Pentru a pune în evidență evoluția din punctul de vedere al greutatei 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 [Tabelul A6.12, Figura 6.12].

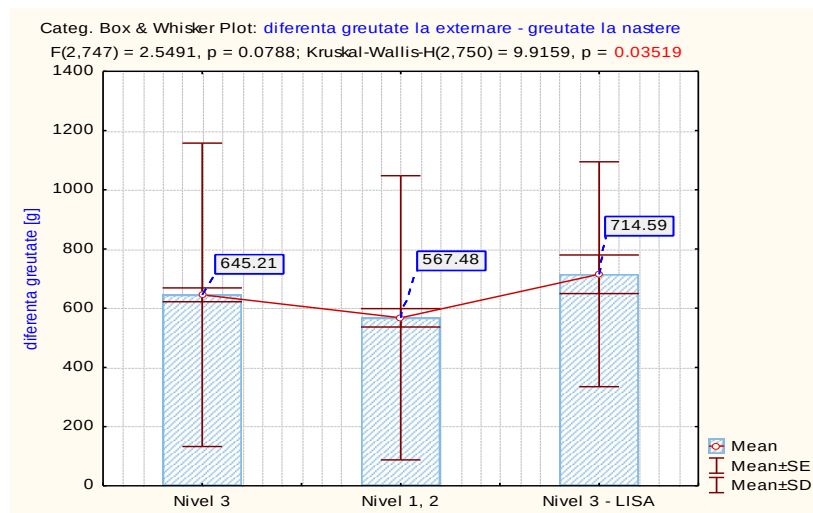


Figura 6.12. Valorile medii ale evoluției greutății nou-născuților în loturile de studiu

Tabelul 6.5. Testul pentru compararea evoluției greutății vs lotul de studiu

Test	95% interval de confidență	P
Levene Test of Homogeneity of Variances	8.397478	0.0247865
Kruskal-Wallis Test	9.9159	0.03519

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 ± 478.9 (664.4 - 756.4), lotul 2 – 642.7 ± 456.8 (de la 580.4 – 705.0), lotul 3 – 761.4 ± 338.7 (639.3 – 883.5)) au avut o creștere medie a greutății mai mare decât cei decedați (lotul 1 – 166.2 ± 500.7 (33.3 – 299.0), lotul 2 – 60.5 ± 288.9 (-45.5 – 166.5), lotul 3 – -35.0 ± 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 [Tabelul A6.13, Figura 6.13].

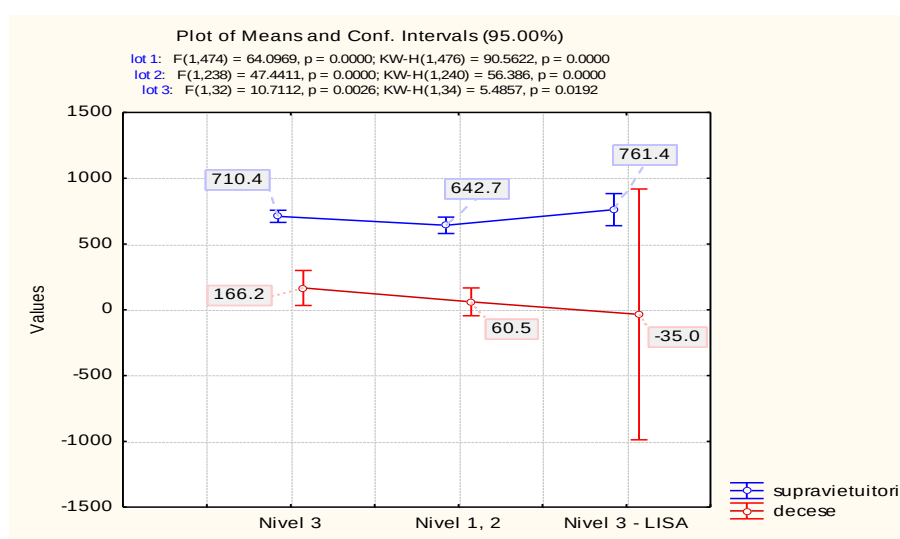


Figura 6.13. Valorile medii ale evoluției greutății nou-născuților în loturile de studiu vs supraviețuire

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 ± 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 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 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 [Tabelul A6.14, Figura 6.14].

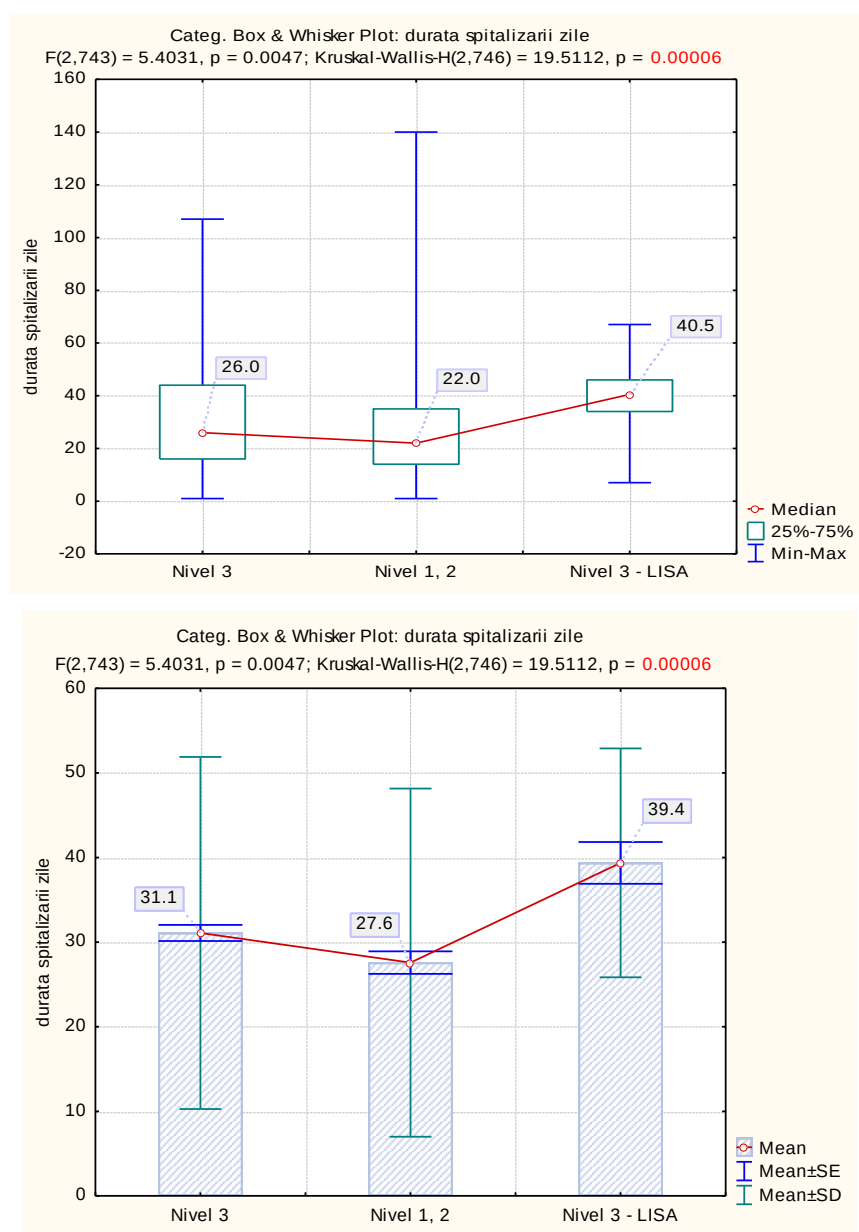


Figura 6.14. Valorile medii și mediane ale duratei de spitalizare în lotul de studiu

Tabelul 6.6. Testul pentru compararea duratei de spitalizare vs lotul de studiu

Test	95% interval de confidență	P
Levene Test of Homogeneity of Variances	3.81185	0.022541
Kruskal-Wallis Test	19.5112	0.00006

6.3. Model de conduită respiratorie a nou-născuților prematuri

Nou-născuții prematuri au un risc sporit de morbiditate și mortalitate comparativ cu nou-născuții la termen. Apariția tehnologiilor noi de îngrijire a copiilor prematuri a fost însoțită de rate reduse de mortalitate în rândul prematurilor. Rata mai mare de supraviețuire este în rândul copiilor la care nașterea a avut loc în maternități ce pot asigura terapie intensivă neonatală contemporană, comparativ cu maternitățile de nivel primar și secundar și apoi transportați la un nivel superior unde există secție de reanimare și terapie intensivă. Cu acest scop este necesar de a efectua serviciul de regionalizare perinatalogic, care va efectua transportarea antenatală a gravidelor cu risc sporit de naștere prematură, la un centru perinatal de nivel terțiar. Factorii care au impact pozitiv asupra supraviețuirii nou-născuților prematuri sunt personalul calificat, echipament contemporan în sala de naștere și terapie intensivă (T-piece, CPAP precoce, HFOV), serviciul de laborator și imagistic (USG, Doppler cardiac, CT cu/fără contrast), folosirea tehnologiilor noi cost-eficiente pentru îngrijirea nou-născuților, cunoașterea și posedare abilităților de efectuare a celor mai noi metode de îngrijire și tratament așa ca administrarea surfactantului prin metoda non-invazivă. Respectarea acestor cerințe sunt posibile doar la nivelul terțiar, ceea ce determină necesitatea finisării nașterilor cu risc sporit la centrul perinatalogic de nivel terțiar. Cu scopul creșterii ratei de supraviețuire, reducerea complicațiilor nou-născuților prematuri mai mici de 34 săptămâni de gestație a fost elaborat un algoritm de îngrijire și suport respirator al nou-născuților cu termen de gestație mai mic de 34 săptămâni [Anexa 1]. Acest algoritm este un instrument de lucru ce ajută la luarea deciziilor în privința transportului antenatal către un centru de nivel superior, sau a volumului de acordare a asistenței medicale în cazul finisării sarcinii la un anumit nivel.

Este indicat de a finisa sarcinile mai mici de 32 săptămâni de gestație la nivelul terțiar, unde imediat la naștere nou-născuții pot fi resuscitați cu T-piece (VPP- Neopuff). Dacă copilul manifestă respirații desinestătătoare, se plasează la CPAP precoce, se introduce surfactant prin metoda non-invazivă și se transferă în secția RTI nou-născuți pentru continuarea suportului respirator non-invaziv cu CPAP și monitorizare până la îmbunătățirea stării. Dacă copilul nu manifestă respirații desinestătătoare, se intubează imediat în sala de naștere, se introduce surfactantul în tubul endotraheal, se transferă în secția RTI nou-născuți,

unde continuă suportul respirator invaziv, iar când starea copilului se ameliorează se trece la suport respirator non-invaziv CPAP, apoi oxigen în flux liber, dar în cazul în care insuficiența respiratorie progresează sau apar complicații așa ca volutrauma/ barotrauma se transferă la regim ventilator cu frecvență înaltă (HFOV) și se ia în considerare administrarea repetată a surfactantului.

Sarcinile mai mari de 32 săptămâni de gestație, care au fost finisate la nivelul 2 în urmă evaluării pozitive după resuscitarea cu T-piece și CPAP precoce, se mențin la acest nivel, pe când cei instabili se transferă la nivelul superior. Sarcinile mai mici de 34 săptămâni de gestație nu se recomandă de a fi finisate la un centru perinatal de nivel primar.

6.4. Concluzii la capitolul 6

Alegerea metodei de suport respirator în dependență de vârsta de gestație și nivelul de acordare a asistenței medicale este o adevărată provocare pentru echipa de reanimare. Vârsta de gestație a fost semnificativ mai mică în lotul 3 – 29.1 s.g. $\pm$ 1.6 și lotul 1 – 29.8 s.g. $\pm$ 2.2 care au fost resuscitați cu Neopuff, în comparație cu cei care au fost resuscitați cu balon și mască în lotul 2 – 30.3 s.g. $\pm$ 2.4 ($H_{KW}=4.54$, $p=0.0341$, 95%CI).

2. Factorii cei mai importanți care influențează alegerea metodei de resuscitare sunt: valoarea scorului Apgar în minutul 1 ($H_{KW}=44.22$, $p<<0.01$), vârsta de gestație ($5.01_{HR} \rightarrow 95\%CI: 4.517-6.023$), greutatea la naștere ($2.41_{HR} \rightarrow 95\%CI: 1.74-3.108$) și valoarea scorului Apgar în minutul 5 ($2.23_{HR} \rightarrow 95\%CI: 1.311-4.152$), care poate fi și un indicator de eficacitate a măsurilor de resuscitare aplicate în sala de naștere.

3. Datorită metodelor non-invazive de resuscitare în sala de naștere, cum ar fi utilizarea T-piece și CPAP precoce, folosirea concentrațiilor joase ale oxigenului, introducerea non-invazivă a surfactantului – metoda LISA, intubarea selectivă cu administrarea surfactantului este posibil de a menține valorile echilibrului acido-bazic mai aproape de valorile normale. Studiul pH 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 constituit 7.36 ± 0.09 , în timp ce copiii resuscitați cu VPP Neopuff și BM au avut media $pH=7.31\pm 0.12$ și 7.31 ± 0.13 . Copiii din lotul 2 au avut valorile medii ale pH 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 cea mai mare (7.34 ± 0.05) ($H_{KW}=38.75$, $p<<0.01$). Valorile crescute ale pH în cazul resuscitării cu VPP Neopuff demonstrează superioritatea acesteia.

5. Durata oxigenoterapiei a avut valori diferite în dependență de lotul de studiu și a fost semnificativ mai mică în cazul nou-născuților din lotul 3 ($4.5 \text{ zile} \pm 3.8$), care au primit

surfactant prin metoda non-invazivă LISA ($H_{KW}=7.07$, $p=0.029$, 95%CI), urmat de lotul 1 – 4.9 zile $\pm$ 10.6 și lotul 2 – 5.5 zile $\pm$ 8.0.

6. Durata de spitalizare, un alt indicator al evoluției stării copilului în maternitate, a fost cea mai îndelungată în lotul 3 – 39.4 $\pm$ 13.5 în comparație cu lotul 2 – 27.6 $\pm$ 20.6 și lotul 1 – 31.1 $\pm$ 20.8. Necesitatea aflării în staționar a copiilor din lotul 3 timp mai îndelungat poate fi explicată nu prin nevoia de suport respirator, dar prin valoarea mai mică a mediei vârstei de gestație în acest lot (lotul 3 – 29.1 $\pm$ 1.6) vs lotul 2 – 30.8 $\pm$ 2.4 și lotul 1 – 30.2 $\pm$ 2.5, precum și alți factori asociați vârstei mici de gestație – capacitatea de a menține căldura, de a suga sânul mamei, de a coordona reflexele de respirație, sugere, glutiție ș.a. ($p=0.02$, 95%CI).

CONCLUZII GENERALE

- 1) 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 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, deasemenea s-a dublat ponderea copiilor cu masa la naștere 1000-1499g de la 5,2% la 11,5%; totodată se poate de menționat că a crescut raportul nou-născuților mai mici de 999g față de cei cu masa cuprinsă între 1000 și 1499g [12].
- 2) Analiza patologiilor existente la copiii prematuri în funcție de modul de transportare la nivelul superior a determinat: hipoglicemia, hipotermia, sindromul de detresă respiratorie, pneumotorax și hemoragie intraventriculară, mai frecvent 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* [26].
- 3) Gradul de detresă respiratorie a corelat cu nivelul maternității; cazurile severe au fost semnificativ mai frecvente nivelul III cu terapie 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 lotul 1 și 2 fără terapie non-invazivă – la a 7-a zi și respectiv mai mult de 7 zile, ceea ce demonstrează degradarea nou-născutului în timpul transportării [6].
- 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) pot fi factori de decizie importanți în alegerea metodei de resuscitare [12].
- 5) Analiza complicațiilor pulmonare în sindromul de detresă respiratorie a nou-născuților prematuri a determinat în lotul 3 (nivelul III – LISA) cea mai mică pondere a pneumoniei postaspiratorii (2.94%), a atelectaziei (2.94% vs 4.83% în lotul 1), nu au fost notate pleurezii (0 vs 2.1% în lotul 1 și 1.77% în lotul 2) și displazii bronhopulmonare (0 vs 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 în lotul cu terapia LISA, a identificat cel mai frecvent 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 ($p=0,01$) [9].

7) Compararea suportului respirator invaziv și non-invaziv la nou-născuții prematuri în sala de naștere a notat că metodele non-invazive au avut o corelație semnificativă între metoda de susținere respiratorie și nivelul maternității a nou-născuților prematuri ($p < 0.01$). Administrarea non-invazivă a surfactantului a redus necesitatea utilizării metodelor invazive așa ca intubarea și ventilația mecanică și durata de aflare la suport respirator [1, 15].

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 CPAP a prezentat diferențe semnificative în dinamică între loturile de studiu, în cazul lotului 3 (LISA) aceasta a fost necesară doar în prima zi de viață. Superioritatea valorilor frecvenței cazurilor din lotul 2 ce au necesitat CPAP s-au menținut pe tot parcursul perioadei postnatale analizate. Diferențele apărute între lotul 1 și 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 ($p = 0.0002$) [15].

9) Analiza modificărilor gazelor sanguine în funcție de metoda de suport respirator în sala de naștere și de transportare în secția de reanimare a notat că copiii din lotul 3 cu suport respirator non-invaziv – T-piece, au avut media pH 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 ale saturației oxigenului (în timpul transportării – $63.3\% \pm 18.2$, la internare în secție – până la $74.7\% \pm 12.7$) în comparație cu cele înregistrate în lotul 1 ($60.1\% \pm 18.0$, cu creștere până la $69.5\% \pm 14.8$) și lotul 2 ($40.6\% \pm 15.7$, cu creștere până la $67.2\% \pm 14.1$) ($p < 0.01$).

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 a notat o supraviețuire semnificativ mai mare în cazul prematurilor proveniți din maternitățile de nivel III care au urmat terapii LISA (93,3%), în comparație cu maternitățile de nivel III fără terapia LISA = 78,2% și nivel I și II, lotul 2, 78,9% ($p = 0.01$, $CI_{95\%}$) [11].

11) Regresia logistică multiplă a demonstrat că detresa respiratorie este factorul cel mai important de risc pentru deces ($CI_{95\%}$), urmat de greutatea la naștere ($CI_{95\%}$), vârsta de gestație ($CI_{95\%}$), metoda de resuscitare ($CI_{95\%}$) și nivelul maternității ($CI_{95\%}$) [11].

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, a complicațiilor la distanță și majorarea ratei de supraviețuire a nou-născuților prematuri mai mici de 34 săptămâni de gestație [12].

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Recomandări pentru centrele perinatale de nivelul I

- Administrarea primei doze de corticosteroizi, inițierea terapiei antibacteriene și tocolitice cu scop de profilaxie a declanșării nașterilor premature.
- Copiii mai mici de 34 săptămâni de gestație trebuie transportați la nivelul III *in utero*. [6, 11, 12, 21]

2. Recomandări pentru centrele perinatale de nivelul II

- Administrarea primei/ a doua doze de corticosteroizi, terapia antibacteriană și tocolitică cu scop de profilaxie a declanșării nașterilor premature.
- În caz de agravare a stării intrauterine a fătului, eclampsie/ preeclampsie, dezlipirea precoce a placentei normal inserate, prolabarea anșelor 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* [1, 11, 15, 21].

3. Recomandări pentru centrele perinatale de nivelul III

- Efectuarea curei complete cu corticosteroizi, 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 MgSO₄ 25% cu scop de neuroprotecție.
- Monitorizarea cardiotocografică în sala de naștere.
- În caz sarcină multiplă, prezentația pelvină, agravarea stării intrauterine a fătului, eclampsie/ preeclampsie, dezlipirea precoce a placentei normal inserate, prolabarea anșelor 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 [5, 8, 18, 19, 22, 23, 28, 29].

BIBLIOGRAFIE

1. Crivceanscaia L. Administrarea surfactantului la nou-născuții prematuri. În: Revista de Științe ale Sănătății din Moldova. Moldovan Journal of Health Sciences, 2017,2(12), p. 92-103.
2. Crivceanscaia L. ș.a. Pneumonia asociată de ventilator în secția ATI nou-născuți. În: Buletin de Perinatologie,2016,4(72), p. 12-15.
3. Crivceanscaia L., Brunchi L. Pneumonia asociată de ventilator în secția ATI nou-născuți. În: Buletin de Perinatologie, 2016, 2(70), p. 131-132.
4. Crivceanscaia L. Displazia bronho-pulmonară la nou-născuții prematuri ≤ 34 sg în era surfactantului. În: Abordarea multidisciplinară a prematurului. Materialele conferinței “Zilele neonatologiei Moldave” cu participare internațională. Murighiol, România, 2017, p. 33-39.
5. Crivceanscaia L. Low-invasive-surfactant-administration – a new beginning. In: Volume of abstract. The 13th European conference on pediatric and neonatal mechanical ventilation. Montreux, Switzerland, 2016, p. 53.
6. Crivceanscaia L. Maternal comorbidities as risk factors for premature babies. In: Archives of the Balkan Medical Union, 2017, 1(52), p. 106-110.
7. Crivceanscaia L. PDA reopening in premature infants with VLBW and ELBW, receiving respiratory support VAP and CPAP. In: Acta Medica Marisiensis. Volume of Abstracts. The 3rd National Neonatology Conference. Tîrgul Mureș, România, 2016, p. 18.
8. Crivceanscaia L. ș.a. Experiența de utilizare a diferitor moduri de ventilare a copiilor cu GFMN și GEMN. În: Buletin de Perinatologie, 2008, 2, p. 65-68.
9. Crivceanscaia L., Rusu L. Impactul asfixiei asupra nou-născuților premature cu tg ≤ 34 sg cu SDRDS. În: Abordarea multidisciplinară a prematurului. Materialele conferinței “Zilele neonatologiei Moldave” cu participare internațională. Murighiol, România, 2017, p. 25-32.
10. Crivceanscaia L., Rusu L. Sepsisul neonatal la nou-născuți în secția RTI. În: Volum de rezumate a conferinței naționale de neonatologie cu participare internațională. Iași, România, 2017, p. 42-43.
11. Crivceanscaia L., Stamatina M., Stratulat M. The survival of premature infants depending on the level of medical assistance. In: Romanian Journal of Pediatrics, 2016,4(65), p. 357-363.
12. Crivceanscaia L. Strategii terapeutice în sindromul de detresă respiratorie prin deficit de surfactant la prematuri. Chișinău: Tipografia Reclama, 2017, 160p.

13. Crivceanscaia L. Suportul respirator la copiii prematuri: management contemporan. În: Tezele conferinței consacrate celei de-a 70-a aniversări a USMF “Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2015, p. 18.
14. Crivceanscaia L., Șoitu M. Aspecte clinico-paraclinice și terapeutice ale hipertensiunii pulmonare persistente primare vs secundare. În: Buletin de Perinatologie, 2016, 2(70), p. 105-112.
15. Crivceanscaia L. Utilizarea surfactantului în managementul SDR la nou-născutul prematur în dependență de nivelul maternității. În: Archives of the Balkan Medical Union, 2017, 1(52), p. 100-102.
16. Curteanu A. ș.a. Actualitatea ductului arterial patent la nou-născuții prematuri într-un centru de nivel III. În: Abordarea multidisciplinară a prematurului. Materialele conferinței “Zilele neonatologiei Moldave” cu participare internațională. Murighiol, România, 2017, p. 41-44.
17. Șoitu M. ș.a. Specificul evoluției infecției nosocomiale la prematuri. În: Abordarea multidisciplinară a prematurului. Materialele conferinței “Zilele neonatologiei Moldave” cu participare internațională. Murighiol, România, 2017, p. 109-118.
18. 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, 2013, 2(58) – 3(59), p. 80-94.
19. 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, 2012, 2(54), p. 112-115.
20. Stratulat P., Crivceanscaia L., Rotaru D. Studiul infecțiilor nozocomiale în cadrul secțiilor de Reanimare și Terapie Intensivă Nou-născuți ale IMSP ICȘDOSMȘIC. În: Buletin de Perinatologie, 2011, 3(51) – 4(52), p. 195-204.
21. Stratulat P., Crivceanscaia L., Rotaru D. ș.a. Eficacitatea terapiei antenatale cu corticosteroizi asupra morbidității și mortalității copiilor prematuri în secția de reanimare și terapie intensivă a IMSP ICȘDOSMȘIC. În: Buletin de Perinatologie, 2009, 3(43), p. 77-81.
22. Stratulat P. ș.a. Metodele de stabilizare respiratorie a copiilor prematuri: NCPAP precoce vs surfactant vs ventilație mecanică. În: Buletin de Perinatologie, 2012, 2(54), p. 72-78.
23. Stratulat P. ș.a. Managementul în terapia cu surfactant: Survanta vs Curosurf. În: Buletin de Perinatologie, 2013, 2(58) – 3(59), p. 62-71.
24. Stratulat P. ș.a. Interpretarea clinică a semnificației hemoculturii în suportul măsurii ratelor bacteriemiei. În: Buletin de Perinatologie, 2004, 2, p. 177-182.

25. Stratulat P., Rotaru D., Crivceanscaia L. Analiza mortalității neonatale precoce pe anul 2005 în cadrul secției de reanimare și terapie intensivă IMSP ICȘOMSSIC. În: Buletin de Perinatologie, 2006, 3, p. 150-155.
26. Stratulat P. ș.a. Prematuritatea: Aspecte obstetricale și neonatale. Chișinău: Foxtrot, 2013, 454 p.
27. Stratulat P. ș.a. Protocoale neonatale. Chișinău: Editura , 2014, 321 p.
28. Stratulat P ș.a. Ventilația artificială pulmonară. În: Protocoale neonatale, 2014, p. 258-270.
29. Stratulat P ș.a. Ventilația pulmonară cu frecvență înaltă. În: Protocoale neonatale, 2014, p. 271-275.
30. Банкалари Э. Легкие Новорожденных. Проблемы и противоречия в неонатологии. Москва: Логосфера, 2015, 672 с.
31. Володин Р. Неонатология, национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009, 848 с.
32. Гребенников В.А. и.д. Респираторный дистресс-синдром у новорожденных. Москва: Вестник Медицины, 1995, 136 с.
33. Формичеф М.В. Респираторная поддержка в неонатологии. Екатеринбург: Уральское Издательство, 2002, 134 с.
34. Иванова Д.О. Рукаводство по перинатологии. Санкт-Петербург: Информ-Навигатор, 2015, 1216 с.
35. Алтабе Ф., Бхутта З., Бленкове Х. и. д. Рожденные слишком рано. В: Доклад о глобалиных действиях в отношении преждевременных родов. Россия, 2012. 113 с.
36. Роланд Р., Вауэр. Сурфактант в неонатологии. Москва: Медицинская литература, 2011, 96 с.
37. Borders, A. E. B. (2016). Committee Opinion No.677: Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation. Obstet Gynecol, 2016, 128(4), p. e187-94.
38. Aguar M., Cernada M., Brugada M., Gimeno A., Gutierrez A., Vento M. Minimaly invasive surfactant therapy with a gastric tube is as effective as the intubation, surfactant, and extubation tehniqe in preterm babies. In: Acta Paediatr., 2014, p. 229-233.
39. Ahmed S. J., Rich W., Finer N. N. The effect of averaging time on oximetry values in the premature infant. In: Pediatrics, 2010, 125(1), p. 115-21.
40. Andersson S. et al. Lung fluid during postnatal transition. In: Chinese Medical Journal, 2010, 123, p. 2919-2923.
41. Archana Jayaram M. B. B. S. et al. T-piece resuscitator vs self-inflating bag for preterm resuscitation: an institutional experience. In: Respiratory Care, 2013, 7(58), p. 12-33.

42. Avery M. E. Surfactant deficiency in hyaline membrane disease: the story of discovery.
In: *Am. J Respir. Crit. Care Med.*, 2000, 161, p. 1074.
43. Baraldi E., Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. In: *N Engl. J Med.*, 2007, 357, p.1946-1955.
44. Barker P. M., Olver R. E. Lung Edema Clearance: 20 Years of Progress Invited Review: Clearance of lung liquid during the period. In: *J Appl. Physiol.*, 2002, 93, p. 1542-1548.
45. Bennett S., Finer N. N., Rich W., Vaucher Y. A comparison of three neonatal resuscitation devices. In: *Resuscitation*, 2005, 67(1), p. 113-118.
46. Bohlin K. et al. Implementation of surfactant treatment during continuous positive airway pressure. In: *J. Perinatol.*, 2007, 27(7), p. 422-427.
47. Bohlin K. et al. Continuous positive airway pressure and surfactant. In: *Neonatology*, 2008, 93(4), p. 309-315.
48. Bohlin K. et al. Endogenous surfactant metabolism in newborn infants with and without respiratory failure. In: *Pediatr. Res.*, 2003, 54, p.185-191.
49. Campbell K. Intensive oxygen therapy as a possible cause of retrolental fibroplasia: a clinical approach. In: *Med. J. Austr.*, 1951, p. 48.
50. Carbajal R., Eble B., Anand K. J. Premedication for tracheal intubation in neonates: confusion or controversy? In: *Semin. Perinatol.*, 2007, 31, p. 309-317.
51. Carlo W. 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. 2348-2358.
52. Champagne D. L. de Kloet aE. R., Joëls M. Fundamental aspects of the impact of glucocorticoids on the (immature) brain. In: *Fetal Neonatal Med.*, 2009, 14, p. 136-142.
53. Chelly N. et al. Keratinocyte Growth Factor Enhances Maturation of Fetal Rat Lung TypeII Cells. In: *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 1999, 20, p. 423-431.
54. Chelly N. et al. Role of Keratinocyte Growth Factor en the Control of Surfactant Synthesis by Fetal Lung Mesenchyme. In: *Endocrinology*, 2001, 142, p. 1814-1819.
55. Chen M. et al. Infection, oxygen, and immaturity: interacting risk factors for retinopathy of prematurity. In: *Neonatology*, 2011, 99, p.125-132.
56. Chow L. C., Wright K. W., Sola A. Oxygen Administration Study Group: Can changes in clinical practice decrease the incidence of severe retinopathy of prematurity in very low birth weight infants? In: *Pediatrics*, 2003, 111, p. 339-345.
57. Christine A. Gleason, Sherin U. Avery's Diseases of the Newborn. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012, 1498 p.
58. Chow L., Wright K.W., Sola S. Can changes in clinical practice decrease the incidence

- of severe retinopathy in very low birth weight infants? In: *Pediatrics*, 2003, 111, p. 339.
59. Cogo P. E. et al. Dosing of porcine surfactant: effect on kinetics and gas exchange in respiratory distress syndrome. In: *Pediatrics*, 2009, 124, p. 950-957.
 60. Cole F. S., Hamvas A. Genetic Disorders Neonatal Respiratory Function. In: *Pediatr. Res.*, 2001, 50, p. 157-162.
 61. Collins M. P., Lorenz M. J., Jetton J. R. Hypocapnia and other ventilation related risk factors for cerebral palsy in low birth weight infants. In: *Pediatr. Res.*, 2001, 50, p. 712.
 62. Cools F. et al. Elective high-frequency oscillatory vs conventional sedation in preterm infants: a systematic review and meta-analysis of individual patients' data. In: *Lancet*, 2010, 375, p. 2082-2091.
 63. Copetti R., Cattarossi L. The 'double lung point': an ultrasound sign diagnostic of transient tachypnea of the newborn. In: *Neonatology*, 2007, 91, p. 203.
 64. Dani et al. Early extubation and nasal continuous positive airway pressure after treatment for respiratory distress syndrome among preterm infants <30 weeks gestation. In: *Pediatrics*, 2004, 113, p. 560-563.
 65. David G. Sweet et al. European Consensus Guidelines on the Management of Neonatal Respiratory Distress Syndrome in Preterm Infants – 2016 Update. 2016, 14 p.
 66. Davis P. G., Morley C. J., Owen L. S. Non-invasive respiratory support of preterm neonates with respiratory distress: Continuous positive airway pressure and nasal intermittent positive pressure ventilation. In: *Semin. Fetal Neonatal. Med.*, 2009, 14, p. 14-20.
 67. Davis P. G. et al. Caffeine for Apnea of Prematurity trial: benefits may vary in subgroups. In: *J. Pediatr.*, 2010, 156, p. 382-387.
 68. Davis P. G. et al. Resuscitation of newborn infants with 100% oxygen or air: a systematic review and meta-analysis. In: *Lancet*, 2004, 364, p. 1329-1333.
 69. Dawson J. A. et al. Providing PEEP during neonatal resuscitation: which device is best? In: *J. Paediatr. Child. Health.*, 2011, 47(10), p. 698-703.
 70. Dawson J. A. 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. 912-912.
 71. De Paoli A. G. et al. Devices and pressure sources for administration of nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) in preterm neonates. In: *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2008, 1, 30 p.
 72. DeWinter J. P., deVries M. A. G., Zimmermann L. J. I. Noninvasive respiratory support in newborns. In: *Eur. J. Pediatr.*, 2010, 169, p. 777-782.

73. Diblasi R. M. Nasal continuous positive airway pressure (CPAP) for the respiratory care of the newborn infant. In: *Respir. Care*, 2009, 54, p. 1209-1235.
74. Dimitriou G. et al. Prediction of extubation outcome in preterm infants by composite extubation indices. In: *Pediatr. Crit. Care Med.*, 2011, 12(6), p. 242-249.
75. Hong S. W. et al. Comparison of the therapeutic effects of Curosurf and Newfactant in RDS. In: *J. Korean Soc. Neonatol.*, 2008, 15, p. 142-151.
76. Dimitriou G. A. Greenough, B. Laubscher. Appropriate positive end expiratory pressure level in surfactant-treated preterm infants. In: *Eur. Pediatr.*, 1999, 158, p. 888-891.
77. Doyle L. W. et al. Outcomes at 2 Years of Age oh Infants from the DART Study: A Multicenter, International, Randomized, Controlled Trial of Low – Dose Dexamethasone. In: *Pediatrics*, 2007, 119, p. 716-721.
78. Doyle L. W. Impact of postnatal systemic corticosteroids on mortality and cerebral palsy in preterm infants: effect modification by risk for chronic lung disease. In: *Pediatrics*, 2005, 115, p. 655-661.
79. Dreyfuss D., Saumon G. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1998, 157, p. 294-323.
80. Neal, C. R., Weidemann, G., Kabbaj, M., & Vázquez, D. M. Effect of neonatal dexamethasone exposure on growth and neurological development in the adult. In: *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2004, 287(2), p. 375-385.
81. Ellyett K. M., Cragg P. A., Broadbent R. S. Effect of surfactant deficiency and surfactant replacement on airway patency in the piglet lung. In: *Respir. Physiol. Neurobiol.*, 2006, 150, p. 173-181.
82. Engle W. A. Surfactant-replacement therapy for respiratory distress in the preterm and term neonate. In: *Pediatrics*, 2008, 121, p. 419-432.
83. Escobedo M. B. et al. Early surfactant for neonates with mild to moderate respiratory distress syndrome: a multicenter, randomized trial. In: *J. Pediatr.*, 2004, 144, p. 804-808.
84. Fanaroff A. A. et al. Trends in Neonatal Morbidity and Mortality for Very Low Birthweight Infants. In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2007, 147, p. 31-38.
85. Fatemeh Sadat Nayeri et. all. Comparison of INSURE Method with Conventional Mechanical Ventilation after Surfactant Administration in Preterm Infants with Respiratory Distress Syndrome: Therapeutic Challenge. In: *Acta Medica Iranica*, 2014, 8(52), p. 604-608.
86. Finer N. N. et al. Early CPAP vs surfactant in extremely preterm infants. In: *N. Engl. J. Med.*, 2010, 362(21), p. 1970-1979.

87. Firme S. R., Mc Evoy C. T., Alconcel C. Episodes of hypoxemia during synchronized intermittent mandatory ventilation in ventilator- dependent very low birth weight infants. In: *Pediatr. Pulmonol.*, 2005, 40, p. 9-14.
88. Foglia E. E., Kirpalani H., DeMauro S. B. Long-term respiratory morbidity in preterm infants: is non-invasive support in the delivery room the solution? In: *J. Pediatr.*, 2014, p. 222-225.
89. Gemeinsame Empfehlung et al. Premature birth at the boundary of infant viability. In: *Geburtshilfe Neonatol.*, 2008, 212, p. 109-113.
90. Gerald B., Sandra L. *Handbook of Neonatal Intensive Care*. St. Louise: Mosby, 2002, 863 p.
91. Georg M. Schmölzer et. all. Non-invasive vs invasive respiratory support in preterm infants at birth: systematic review and meta-analysis. In: *BMJ*, 2013, 347, p. 598.
92. Greenough A., Milner A. D., Dimitriou G. Synchronized meet ventilation for respiratory support in newborn infants. In: *Codas Database of Systematic Reviews*, 2007, 9, 76 p.
93. Grossmann G., NilssonR., RobertsonB. Scanning electron microscopy of epithelial lesions induced by artificial ventilation in the immature neonatal lung; the prophylactic effect of surfactant replacement. In: *Eur. J. Pediatr.*, 1986, 145, p. 361-367.
94. Goes P. F., Troster E. J. The role of liquid ventilation in the treatment of acute respiratory failure in children--a systematic review. In: *Rev. Assoc. Med. Bras.*, 2006, 52, p. 103-107.
95. Gupta S. et al. A randomized controlled trial of post-extubation bubble continuous positive airway pressure vs Infant Flow Driver continuous positive airway pressure in preterm infants with respiratory distress syndrome. In: *Journal of Pediatrics*, 2009, 154, p.645-650.
96. Guttentag S., Foster C. D. Update in surfactant therapy. In: *Neoreviews*, 2011, 12(11), p. 625-634.
97. Hack M., Fanoroff A. A. Outcomes of extremely-low-birth-weight infants between 1982 and 1988. In: *New England Journal of Medicine*, 1989, 321, p. 1642-1647.
98. Hack M. et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Network. In: *Pediatrics*, 1991, 87, p. 584-597.
99. Halliday H. L., Ehrenkranz R. A., Doyle L. W. Early (<8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. In: *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2010, 5, 133 p.
100. Hallman M. Peltoniemi O., Kari A. Enhancing Functional Maturity before Preterm Birth. In: *Neonatology*, 2010, 97, p. 373-378.

101. Hans Fuchs et. all. Techniques and Devices to Improve Noninvasive Ventilation in the Delivery Room. In: NeoReviews, 2012, 6, p. 353-363.
102. Haresh Kirpalani et. al. A Trial Comparing Noninvasive Ventilation Strategies in Preterm Infants. In: The New England Journal of Medicine, 2013, p. 611-620.
103. Hauser J. et al. Effects of prenatal dexamethasone treatment on postnatal physical, endocrine, and social development in the common marmoset monkey. In: Endocrinology, 2007, 148, p. 1813-1822.
104. Hawkes C. P., Ryan C. A., Dempsey E. M. Comparison of the T-piece resuscitator with other neonatal manual ventilation devices: a qualitative review. In: Resuscitation, 2012, 83, p. 797-802.
105. Helmut D. Hummler. Non-invasive Intermittent Mandatory Ventilation in Preterm Infants with Respiratory Distress Syndrome Immediately after Extubation: a Controlled Study on Synchronized Non-invasive Mechanical Ventilation and Review of the Literature. In: Universität Ulm., 2014, 76 p.
106. Helve O. et al. Pulmonary Fluid Balance in the Human Newborn Infant. In: Neonatology, 2009, 95, p. 347-352.
107. Hendrik J. et. al. Effects of less-invasive surfactant administration on oxygenation, pulmonary surfactant distribution, and lung compliance in spontaneously breathing preterm lambs. In: Pediatric Research, 2014, 2(76), p. 166-170.
108. Henderson-Smart D. J., Davis P. G. Prophylactic methylxanthines for endotracheal extubation in preterm infants. In: Cochrane Database Syst. Rev., 2013, 12, 16 p.
109. Hitzert M. M. et al. Hydrocortisone vs dexamethasone treatment for bronchopulmonary dysplasia and their effects on general movements in preterm infants. In: Pediatr. Res., 2012, 71, p. 100-106.
110. Hintz S. R. et al. Neurodevelopmental Outcomes of Premature Infants with Severe Respiratory Failure Enrolled in a Randomized Controlled Trial of Inhaled Nitric Oxide. In: Journal of Pediatric., 2007, 151, p. 31-33.
111. Holleman-Duray D., Kaupie D., Weiss M. G. Heated humidified high-flow nasal cannula: use and a neonatal early extubation protocol. In: Journal of Perinatology, 2007, 27, p. 776-781.
112. Hooper S. B. et al. Imaging lung aeration and liquid clearance at birth using phase contrast X-ray imaging. In: Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., 2009, 36, p. 117-125.
113. Hooper S. B. et al. Establishing functional residual capacity in the non-breathing infant. In: Semin. Fetal. Neonatal Med., 2013, 18, p. 336-343.
114. Ho J. J. et al. Early vs delayed initiation of continuous distending pressure for

- respiratory distress syndrome in preterm infants. In: Cochrane Database Syst.Rev., 2010, 2, 27 p.
115. Ho J. J. et al. Continuous distending pressure for respiratory distress in preterm infants. In: Cochrane Database Syst. Rev., 2002, 7, 52 p.
 116. Iwona Dąbrowska-Wójciak et.al. Positive end-expiratory pressure during mechanical ventilation and respiratory support in newborns and children. In: Anaesthesiology Intensive Therapy, 2013, 2(45), p. 111-114.
 117. Jain L., Eaton D. C. Physiology of fetal lung fluid clearance and the effect of labor. In: Semin. Perinatol., 2006, 30, p. 34.
 118. Jobe A. H. et al. Injury and Inflammation from Resuscitation of the Preterm Infant. In: Neonatology, 2008, 94, p. 190-196.
 119. Jobe A. H., Mitchell B. R., Gunkel J. H. Beneficial effects of the combined use of prenatal corticosteroids and postnatal surfactant on preterm infants. In: Am. J. Obstet. Gynecol., 1993, 168, p. 508-513.
 120. Jobe A. H. Pharmacology review: why surfactant works for respiratory distress syndrome. In: NeoReview, 2006, 7(2), p. 95-106.
 121. Jobe A.H. The new bronchopulmonary dysplasia. In: Curr. Opin. Pediatr., 2011, 23, p. 167-172.
 122. Jobe A. H. Adaptation in the delivery room and less RDS: “Don’t just do something, stand there!”. In: J. Pediatr., 2005, 147, p. 284-286.
 123. Kahn D. J. et al. Unpredictability of delivered bubble nasal continuous positive airway pressure: role of bias flow magnitude and nares – prong air leaks. In: Pediatr. Res., 2007, 62, p. 343-347.
 124. Kanmaz H. G. et al. Surfactant administration via thin catheter during spontaneous breathing: randomized controlled trial. In: Pediatrics, 2013, 131(2), p. 502-509.
 125. Katrin Mehler et. al. Outcome of extremely low gestational age newborns after introduction of a revised protocol to assist preterm infants in their transition to extrauterine life. In: Acta Paediatrica Foundation, 2012, 101, p. 1232-1239.
 126. Kattwinkel J. et al. Neonatal resuscitation: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. In: Pediatrics, 2010, 126, p. 1405-1456.
 127. Kaufman D. et al. Fluconazole prophylaxis against fungal colonization and infection in preterm infants. In: N Engl J Med., 2001, 345(23), p. 1660-1666.
 128. Kinsella J. P., Greenough A., Abman S. H. Bronchopulmonary dysplasia. In: Lancet, 2006, 367, p. 1421-1431.

129. Kresch M. J., Clive L. M. Meta-analyses of surfactant replacement therapy of infants with birth weights less than 2000 grams. In: J. Perinatol., 1998, 18, p. 276-283.
130. Kribs A. et al. Early administration of surfactant in spontaneous breathing with nCPAP: feasibility and outcome in extremely premature infants (postmenstrual age $< 27\frac{1}{2}$ weeks). In: Paediatr Anaesth., 2007, 17(4), p. 364-369.
131. Laughon M. et al. A Pilot Randomized, Controlled Trial of Later Treatment With a Peptide-Containing, Synthetic Surfactant for the Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia. In: Pediatrics, 2009, 123, p. 89-96.
132. Lawrence Miall, Sam Wallis. The management of respiratory distress in the moderately preterm newborn infant. In: Education & Practice, 2011, 4, 128-135.
133. Lemyre B., Davis P. G., de Paoli A. G. Nasal intermittent positive pressure ventilation(NIPPV) vs nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for apnea of prematurity. In: Cochrane Database Syst. Rev., 2017, 2, 37 p.
134. Loche R. G., Wosfon M. R., Shaffer T. H. Inadvertent administration of positive end-distending pressure during nasal cannula flow. In: Pediatrics, 1993, 91, p. 135.
135. Lundstrom K. E., Pryds O., Greisen G. Oxygen at birth and prolonged cerebral vasoconstriction in preterm infants. In: Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal., 1995, 73, p. 81-86.
136. Li-Tung Huang. The Link Between Perinatal Glucocorticoids Exposure and Psychiatric Disorders. In: Pediatr. Res., 2011, 69, p. 9-25.
137. Lynch P. J. et al. Antenatal Betamethasone and fetal growth in prematurely born children: implications for temperament traits at the age of 2 years. In: Pediatrics, 2009, 123, p. 31-37.
138. Machado Lu et al. Surfactant deficiency in transient tachypnea of the newborn. In: J. Pediatr., 2011, 159, p. 750-754.
139. Malloy C. A., Nicoski P., Muraskas J. K. A randomized trial comparing beractant and poractant treatment in neonatal respiratory distress syndrome. In: Acta. Paediatr., 2005, 94(6), p. 779-784.
140. Mariarosa Colnaghi et. all. Nasal Continuous Positive Airway Pressure With Heliox in Preterm Infants With Respiratory Distress Syndrome. In: Pediatrics, 2012, 129(2), p. e333-8.
141. Mariani G. et al. Pre-ductal and post-ductal O₂ saturation in healthy term neonates after birth. In: J Pediatr., 2007, 150, p. 418.
142. Marlow N. et al. Motor and executive function at 6 years of age after extremely preterm birth. In: Pediatrics, 2007, 120, p. 793-804.

143. Marta Aguar et. al. Minimally invasive surfactant therapy with a gastric tube is as effective as the intubation, surfactant, and extubation technique in preterm babies. In: *Acta Pædiatrica*, 2014, 6(103), p. e229-e233.
144. Mazela J., Merritt T. A., Finer N. N. Aerosolized surfactants. In: *Curr. Opin. Pediatr.*, 2007, 19(2), p. 155-162.
145. Mercado-Deane M. G. et al. Swallowing dysfunction in infants less than 1 year of age. In: *Pediatr Radiol.*, 2001, 6, p. 423-428.
146. Miller J. D., Carlo W. A. Pulmonary complications of mechanical ventilation in neonates. In: *Clin. Perinatol.*, 2008, 35(1), p. 273-281.
147. Ventura M. L. et. al. Weaning from invasive respiratory support in newborn: is there just one strategy? In: *Acta Biomed.*, 2014, 85(1), p. 20-24.
148. Moretti C. et al. Surfactant and non invasive ventilation. In: *Pediatr. Med. Chir.*, 2005, 27(5), p. 26-29.
149. Morley C. J., Davis P., Doyle L. Continuous positive airway pressure: randomized, controlled trial in Australia. In: *Pediatrics*, 2001, 108, p. 1383.
150. Morley C. J., et al. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. In: *N. Engl. J. Med.*, 2008, 358(7), p. 700-708.
151. Narendran V. et al. Early Bubble CPAP and Outcomes in ELBW Preterm Infants. In: *Journal of Perinatology*, 2003, 23, p. 195-199.
152. Neubauer A. P., Voss W., Kattner E. Outcome of extremely low birth weight survivors at school age: the influence of perinatal parameters on neurodevelopment. In: *Eur. J. Pediatr.*, 2008, 167, p. 87-95.
153. Finer N. N. et al. Early CPAP vs surfactant in extremely preterm infants. NICHD Neonatal Research Network. In: *N. Engl. J. Med.*, 2010, 362, p. 1970-1979.
154. Notter R. H. Lung surfactants: Basic science and clinical applications. In: *Lung Biology in Health and Disease*, 2007, 149(62), p. 343-347.
155. O'Donnell C. P. et al. Neonatal resuscitation 2: an evaluation of manual ventilation devices and face masks. In: *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.*, 2005, 90(5), p. 392-396.
156. O'Donnell C. P. Resuscitation of extremely preterm and/or low birth weight infants – time to ‘call it’? In: *Neonatology*, 2008, 93, p. 295-301.
157. Onland W. et al. Effects of antenatal corticosteroids given prior to 26 weeks' gestation: a systematic review of randomized controlled trials. In: *Am. J. Perinatol.*, 2011, 28, p. 33-44.
158. Osborn D. A., Evans E. Randomized trial of high-frequency oscillatory ventilation vs

- conventional ventilation: effect on systemic blood flow in very preterm infants. In: *Pediatrics*, 2003, 143, p. 192-198.
159. Peaceman A. M. et al. The interval between a single course of antenatal steroids and delivery and its association with neonatal outcomes. In: *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2005, 193, p. 1165-1169.
 160. Pesonen A. K. et al. Antenatal betamethasone and fetal growth in prematurely born children: implications for temperament traits at the age of 2 years. In: *Pediatrics*, 2009, 123(1), p. 31-37.
 161. Pillow J. J., Minocchieri S. Innovation in surfactant therapy II: surfactant administration by aerosolization. In: *Neonatology*, 2012, 101(4), p. 337-344.
 162. Poets C. F. Interventions for apnoea of prematurity: A personal view. In: *Acta Paediatr.*, 2010, 99, p. 172-177.
 163. Porto A. M. et al. Effectiveness of antenatal corticosteroids in reducing respiratory disorders in late preterm infants: randomised clinical trial. In: *BMJ*, 2011, 342, p. 1696.
 164. Ramachandrappa A. Health Issues of Late Preterm Infant. In: *Pediatric Clinics of North America*, 2009, 56, p. 565-577.
 165. Ramanathan R. Choosing a Right Surfactant for Respiratory Distress Syndrome Treatment. In: *Neonatology*, 2009, 95, p. 1.
 166. Reininger A. et al. Surfactant administration by transient intubation in infants 29 – 35 weeks' gestation with respiratory distress syndrome decreases the likelihood of later mechanical ventilation: a randomized controlled trial. In: *J. Perinatol.*, 2005, 25(11), p. 703-708.
 167. Ring A. M. et al. The effect of a prolonged time interval between antenatal corticosteroid administration and delivery on outcomes in preterm neonates: a cohort study. In: *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2007, 196, p. 1-6.
 168. Roberts D., Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risks of preterm birth. In: *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2017, 3, 271 p.
 169. Robertson D., Van Golde L., Batenburg J. J. Pathology and pathophysiology of neonatal surfactant deficiency. In: *Pulmonary Surfactant*. Amsterdam: Elsevier Science, 1984, p. 383-418.
 170. Roberts D., Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. In: *The Cochrane Collaboration*, 2016, 3, 181. p.
 171. Rodriguez A., Bohlin G. Are maternal smoking and stress during pregnancy related to ADHD symptoms in children? In: *J. Child. Psychol. Psychiatry*, 2005, 46, p. 246-254.
 172. Roehr C. C. et al. Manual ventilation devices in neonatal resuscitation: tidal volume

- and positive pressure-provision. In: *Resuscitation*, 2010, 81(2), p. 202-205.
173. Roehr C. C. et al. Equipment and operator training denote manual ventilation performance in neonatal resuscitation. In: *Am. J. Perinatol.*, 2010, 27(9), p. 753-758.
 174. Rojas M. A. et al. Very early surfactant without mandatory ventilation in premature infants treated with early continuous positive airway pressure: a randomized, controlled trial. In: *Pediatrics*, 2009, 123(1), p. 137-142.
 175. Rüdiger M. et al. Naturally derived commercial surfactants differ in composition of surfactant lipids and in surface viscosity. In: *Am. J. Physiol. Lung. Cell Mol. Physiol.*, 2005, 288, p. 379-383.
 176. Rüdiger M. et al. Plasmalogens effectively reduce the surface tension of surfactantlike phospholipid mixtures. In: *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*, 1998, 274, p. 143-148.
 177. Rüdiger M. et al. Preterm infants with high polyunsaturated fatty acid and plasmalogen content in tracheal aspirates do develop bronchopulmonary dysplasia less often. In: *Crit. Care Med.*, 2000, 28, p. 1572.
 178. Saugstad O. D. Bronchopulmonary dysplasia-oxidative stress and antioxidants. In: *Semin. Neonatol.*, 2003, 8, p. 39-49.
 179. Saugstad O. D. Optimal oxygenation at birth and in the neonatal period. In: *Neonatology*, 2007, 91, p. 319-322.
 180. Saugstad O. D. et al. Novel mutations in the gene encoding ATP binding cassette protein member A3 (ABCA3) resulting in fatal neonatal lung disease. In: *Acta Paediat.*, 2007, 96, p. 185-190.
 181. Saugstad O. D., Ramji S., Vento M. Resuscitation of depressed newborn infants with air or pure oxygen: a meta-analysis. In: *Biol. Neonate.*, 2005, 87, p. 27-34.
 182. Schmidt B. et al. Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Investigators: Survival without disability to age 5 years after neonatal caffeine therapy for apnea of prematurity. In: *JAMA*, 2012, 307, p. 275-282.
 183. Schmidt B. et al. Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group: Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. In: *N. Engl. J. Med.*, 2007, 357, p. 1893-1902.
 184. Schmölzer G. M. et al. Reducing lung injury during neonatal resuscitation of preterm infants. In: *J. Pediatr.*, 2008, 153, p. 741-745.
 185. Seckl J. R. Glucocorticoids, developmental 'programming' and the risk of affective dysfunction. In: *Prog. Brain. Res.*, 2008, 167, p. 17-34.
 186. Seger N., Soli R. Animal derived surfactant extract for treatment of respiratory distress

- syndrome. In: Cochrane Database of syst. rev., 2009, 2, 72 p.
187. Shangle C. E. et al. Effects of endotracheal intubation and surfactant on a 3-channel neonatal electroencephalogram. In: J. Pediatr., 2012, 161(2), p. 252-257.
 188. Shinwell E. S., Eventov-Friedman S. Impact of perinatal corticosteroids on neuromotor development and outcome: Review of the literature and new meta-analysis. In: Fetal Neonatal Med., 2009, 14, p. 164-170.
 189. Siew M. L. et al. Positive end-expiratory pressure enhances development of a functional residual capacity in preterm rabbits ventilated from birth. In: J. Appl. Physiol., 2009, 106, p. 1487.
 190. Singh N., Hawley K. L., Viswanathan K. Efficacy of porcine vs bovine surfactants for preterm newborns with respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. In: Pediatrics, 2011, 128, p. 1588-1595.
 191. Soll R. F., Morley C. J. Prophylactic vs selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. In: Cochrane Database Syst. Rev., 2001, 3, 41 p. .
 192. Soll R. Early vs delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. In: Cochrane Database Syst. Rev., 2012, 11, 66 p. .
 193. Soll R. F. Prophylactic natural surfactant extract for preventing morbidity and mortality in preterm infants. In: Cochrane Database Syst. Rev., 2010, 4, 39 p. .
 194. Soll R., Ozek E. Prophylactic protein free synthetic surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants. In: Cochrane Database Syst. Rev., 2010, 1, 25 p.
 195. Sotiriadis A., Makrydimas G., Papatheodorou S., Loannidis J. P. Corticosteroids for preventing neonatal respiratory morbidity after elective caesarean section at term. In: Cochrane Database Syst. Rev. 2009, 7(4), 18 p. .
 196. Stefanescu B. M. et al. A randomized, controlled trial comparing two different continuous positive airway pressure systems for the successful extubation of extremely low birth weight infants. In: Pediatrics, 2003, 112(5), p. 1031-1038.
 197. Stefano Parmigiani. Non-invasive surfactant administration in newborn babies. In: Infant, 2011, 7(4), p. 112-15. .
 198. Stevens T. P. et al. Early surfactant administration with brief ventilation vs selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. In: Cochrane Database Syst. Rev., 2007, 4, 37 p. .
 199. Subramaniam P., Henderson-Smart D. J., Davis P. G. Prophylactic nasal continuous positive airways pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants. In: Cochrane Database Syst. Rev., 2009, 3, 18 p.

200. Su P. H., Chen J. Y. Inhaled Nitric Oxide in the Management of Preterm Infants with Severe Respiratory Failure. In: *Journal of Perinatology.*, 2008, 28, p. 112-116.
201. Sweet D. et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome. In: *J. Perinat. Med.*, 2007, 35, p. 175-186.
202. Sweet D. G. et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants – 2010 update. In: *Neonatology*, 2010, 97, p. 402-417.
203. Tan A., Schulze A., O'Donnell C. P. Air vs oxygen for resuscitation of infants at birth. In: *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2010, 1(1), p. 331-350.
204. TePas A. B. et al. From liquid to air: breathing after birth. In: *J. Pediatr.*, 2008, 152(5), p. 607-611.
205. TePas A. B. et al. Establishing Functional Residual Capacity at Birth: The Effect of Sustained Inflation and Positive End-Expiratory Pressure in a Preterm Rabbit Model. In: *Pediatr. Res.*, 2009, 65, p. 537-541.
206. TePas A. B., Walther F. J. A randomized, controlled trial of deliveryroom respiratory management in very preterm infants. In: *Pediatrics.*, 2007, 120(2), p. 322-329.
207. Thomas C. W. et al. Neurodevelopmental outcomes of extremely low birth weight infants ventilated with continuous positive airway pressure vs mechanical ventilation. In: *Indian J. Pediatr.*, 2012, 79, p. 218-223.
208. Thome U. H., Carrol W., Wu T. J. Outcome of extremely preterm infants randomized at birth to different PaCO₂ targets during the first seven days of life. In: *Biol. Neonate.*, 2006, 90, p. 218-225.
209. Qiu X. et al. Comparison of Singleton and Multiple-Birth Outcomes of Infants Born at or Before 32 Weeks Gestation. In: *Obstetrics and Gynecology*, 2008, 111, p. 365-371.
210. Van Bel F., Heijnen C. J. Perinatal programming and reprogramming by glucocorticoid therapy and perinatal stress. In: *Neonatal Med.*, 2009, 14, p. 127-129.
211. Venkatesh V. et al. Endotracheal intubation in a neonatal population remains associated with a high risk of adverse events. In: *Eur. J. Pediatr.*, 2011, 170(2), p. 223-227.
212. Vento M., Cheung P. Y., Aguar M. The first golden minutes of the extremely low gestational age neonate: a gentle approach. In: *Neonatology*, 2009, 92, p. 286-298.
213. Vento M. Noninvasive respiratory support in the delivery room: introduction. In: *NeoReviews*, 2012, 13(6), p. 334-335.
214. Verder H. et al. Nasal continuous positive airway pressure and early surfactant therapy for respiratory distress syndrome in infants of less than 30 weeks` gestation. In: *Pediatrics*, 1999, 103, p. 24.

215. Verder H. et al. Surfactant therapy and nasal continuous positive airway pressure for newborns with respiratory distress syndrome. In: N. Engl. J. Med., 1994, 331, p. 1051-1055.
216. Watterberg K. L. Postnatal corticosteroids to prevent or treat bronchopulmonary dysplasia. In: Pediatrics, 2010, 126, p. 800-808.
217. Wells D. A., Gillies D., Fitzgerald D. A. Positioning for acute respiratory distress in hospitalised infants and children. In: Cochrane Database Syst. Rev., 2012, 7, 94 p.
218. Whitsett J. A., Wert S. E., Weaver T. E. Alveolar Surfactant Homeostasis and the Pathogenesis of Pulmonary Disease. In: Annu. Rev. Med., 2010, 61, p. 105-119.
219. Wilson S. M., Olver R. E., Walter D. V. Developmental regulation of luminal lung fluid and electrolyte transport. In: Resp. Physiol. Neurobiol., 2007, 159, p. 247-255.
220. Wilkinson D. J., Andersen C., Holberton J. Should high flow nasal cannula be used for respiratory support in preterm infants? In: Neonatology Today, 2008, 3, p. 1-5.
221. Wright J. R. Host defense functions of pulmonary surfactant. In: Biol. Neonate, 2004, 85, p. 326-332.
222. Wyckoff M. H. Outcome of extremely low birthweight infants who received delivery room cardiopulmonary resuscitation. In: J. Pediatr., 2012, 160, p. 239-244.
223. Yates H. L., Newell S. J. Minidex: very low dose dexamethasone (0.05 mg/kg/day) in chronic lung disease. In: Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed., 2011, 96, p. 190-194.
224. Zohreh Badiie et. al. Noninvasive Positive Pressure Ventilation or Conventional Mechanical Ventilation for Neonatal Continuous Positive Airway Pressure Failure. In: International Journal of Preventive Medicine, 2014, 8, p. 1045-1053.
225. ACOG. Premature rupture of membranes. Washington, 2007. <http://www.guidelines.gov/content.aspx?id=10915> (vizitat 15.02.2017).
226. AWHONN: Evidence-based clinical practice guideline. Washington (DC): Association of Women's Health, Obstetric and Neonatal Nurses 2010. 57 p. <http://www.guidelines.gov/content.aspx?id=24066&search=rds> (vizitat 29.01.2017)
227. AWMF-Leitlinie Surfactanttherapie des AtemnotsyndFrühgeborener (RDS) / Leitlinie der GNPI, Nr. 024/021. [http:// www.uni-duesseldorf.de/AWM_F/II/024-021.htm](http://www.uni-duesseldorf.de/AWM_F/II/024-021.htm)(vizitat 12.09.2016)
228. British Association of Perinatal Medicine. Position Statement on Early Care of the Newborn (Supporting Documents), 2005. http://www.bapm.org/media/documents/publications/RDS_Surfactant.pdf.(vizitat 6.12.2016).

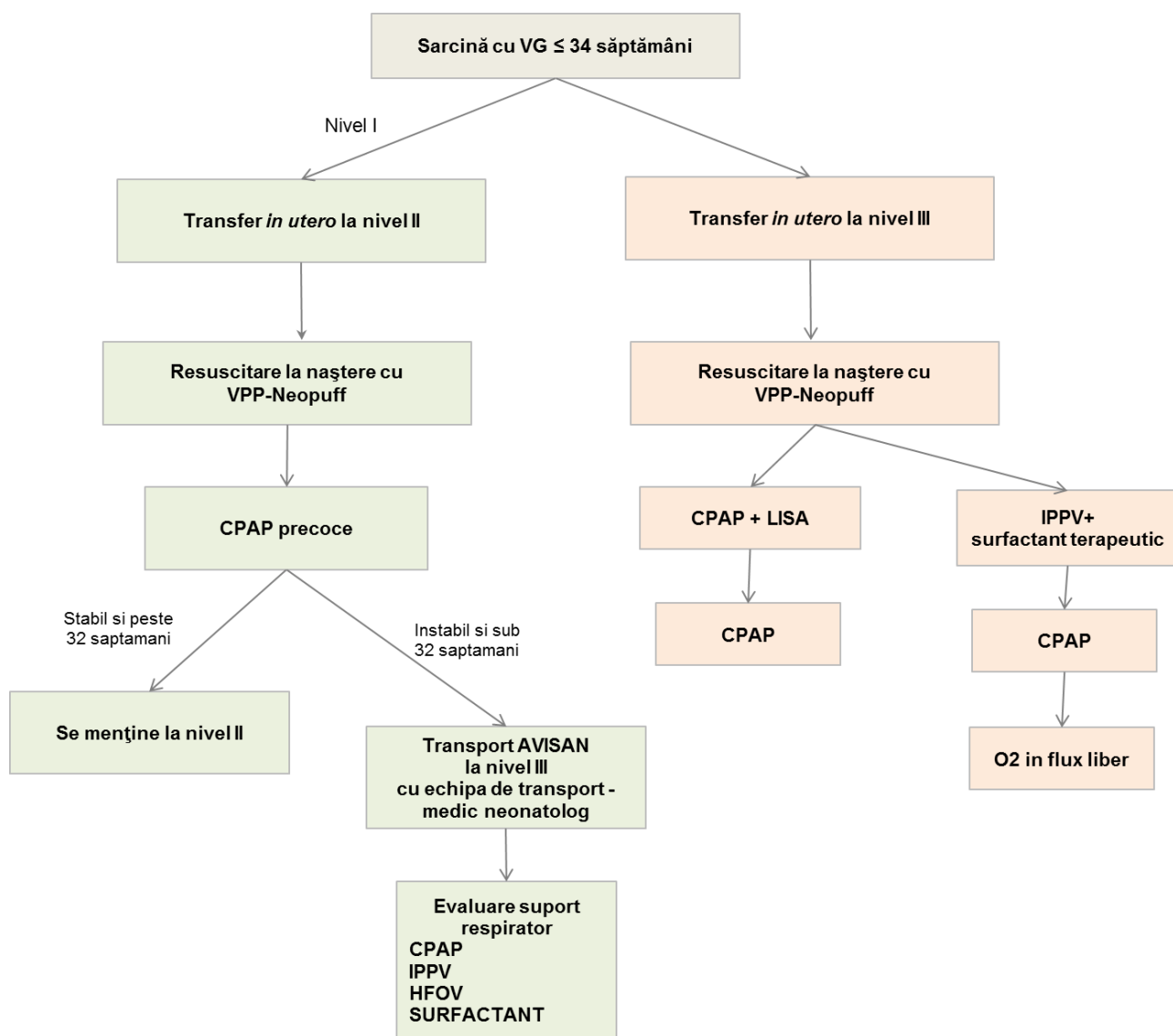
229. EuroNeoStat: General report for very low birth weight infants. Data from 2003 to 2007.
http://www.euroneostat.org/paginas/publicas/euroneo/euroNeoStat/documents/General/GENERAL%20WEB%20REPORT_ENS.pdf (vizitat 17.03.2017).
230. ERC – European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 7.
 Sam Richmonda, Jonathan Wyllie, Resuscitation of babies at birth. Resuscitation 2010 nr 81, p. 1389-1399. www.elsevier.com/locate/resuscitation (vizitat 8.05.2017).
231. Perlman J. M., Wyllie J., Kattwinkel J. et al. Neonatal Resuscitation Chapter
 Collaborators. Neonatal resuscitation: 2010 International Consensus on
 Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with
 Treatment Recommendations. In: Pediatrics, 2010, 126(5).
232. Statistisches Bundesamt Wiesbaden.
<http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Statistiken/Bevoelkerung/EheschliessungenScheidungen/Tabelullen/Content100/EheschliessungenGeboreneGestorbene,property=file.xls> (vizitat 30.01.2017).

ANEXA 1

ALGORITM DE ÎNGRIJIRE ȘI SUPORT RESPIRATOR

AL NOU-NĂSCUȚILOR CU

VÂRSTA DE GESTAȚIE SUB 34 DE SĂPTĂMÂNI



ANEXA 2

Tabelele de la capitolul 1

Tabelul A1.1 Riscul de naștere prematură

Sarcina în adolescență	+	Frecvența crescută a anemiei, hipertensiunii pe fondul sarcinii, greutatea scăzută la naștere, prematurității, întârzierii creșterii intrauterine și mortalității neonatale
Intervalele între sarcini -Scurt -Îndelungat	+	Nașteri premature: raportul șanselor 1,45, greutate mică la naștere: raportul șanselor 1,65 Nașteri premature: raportul șanselor 1,21, greutate mică la naștere: raportul șanselor 1,37
Greutatea femeii înainte de sarcină -Insuficiența de masă corporală -Exces ponderal patologic	+	Nașteri premature: raportul șanselor 1,32, greutate mică la naștere: raportul șanselor 1,64 Nașteri premature: raportul șanselor 1,07 Exces ponderal patologic la mamă este factorul de risc pentru mai multe complicații în sarcina care includ hipertensiune arterială, diabet gestațional, hemoragie postpartum, malformații congenitale, decese antenatale.
Deficit de microelemente -Acid folic -Fierul	+/-	Deficitul de acid folic este legat cu defectele tubului neural la nou-născuți. Anemia mărește riscul mortalității materne și fetale, nașterii premature și greutatea mică la naștere
Maladii cronice -Diabet zaharat -Hipertensiune arterială -Anemie	+	Pentru copiii născuți din mame care au suferit de diabet zaharat preconcepțional este un risc mult mai mare de deces antenatal, mortalitate perinatală, malformații congenitale și avorturi spontane, naștere prematură, tulburări hipertensive și nașteri prin cezariană. Potrivit unui studiu, prezența anemiei materne preconcepțional, mărește riscul nașterilor premature și greutatea mică la naștere.
Sănătatea mintală precară (depresia) și violența de către partenerul de viață	++	Crește riscul nașterii premature, greutate corporală la naștere și depresiile pe perioada sarcinii și în perioada neonatală precoce. De asemenea se mărește riscul pentru: nașteri premature, decese antenatale, probleme ginecologice, inclusiv pentru boli sexual transmisibile; depresii.
Maladii infecțioase Infecțiile sexual transmisibile	++	Maladiile infecțioase sexual transmisibile măresc riscul nașterilor spontane, decese antenatale și infecții congenitale.

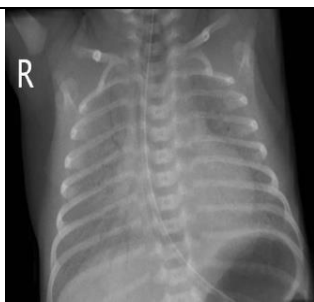
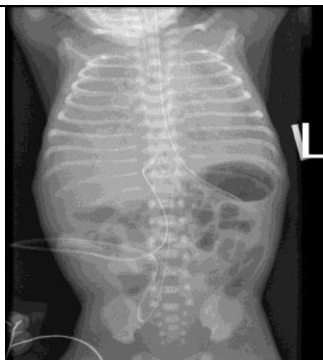
(Lues) SIDA Rubeola		
Consumul de tutun	++	Unica cercetare a demonstrat riscul nașterilor premature = 2,2 Fumatul mărește riscul nașterii premature, patologiei placentare, malformațiilor congenitale, morții subite la copil, deceselor antenatale și greutatea mică la naștere.

Tabelul A1.2. Rezultatele în timp ale acțiunii nașterii premature asupra organismului supraviețuitorilor

Rezultatele în timp		Exemplu	Incidența printre supraviețuitori
Tulburări specifice ale dezvoltării fizice	Tulburări de vedere	-Cecitate sau miopie forte după retinopatia prematurului- Hipermetropia de grad înalt sau miopia	
	Tulburări auditive		De la 5% la 10% din nou-născuți, apar destul de devreme
	Boala pulmonară cronică a prematurului	De la reducerea toleranței la efort fizic la nevoia de aprovizionare constantă de oxigen	Până la 40% de nou-născuți, apare destul de devreme
	Tulburări la nivelul sistemului cardio-vascular și maladii neinfecțioase	-Hipertensiune arterială -Afectarea funcției pulmonare -Frecvent este întâlnit astmul bronșic -Probleme de dezvoltare antropometrică în primul an de viață	Nu sunt cifre concrete
Tulburări de dezvoltare a sistemului nervos/comportamentului	Tulburări moderate la nivelul trunchiului cerebral	Dizabilități de învățare specifice, dislexie, nivel intelectual scăzut	

	Restricție de dezvoltare (de la grad ușor la moderat)	-Tulburări cognitive de grad moderat sau sever -Tulburări motorii -Paralizie cerebrală	Depind de vîrsta gestațională și îngrijire
	Tulburări psihice și de comportament	-Sindrom de hiperactivitate și deficit de atenție -Nivel crescut de anxietate și depresie	
Efecte familiale, economice și sociale	Acțiunea asupra familiei Acțiunea asupra sistemului de sănătate Probleme între generații	-Probleme psihosociale, emoționale și economice -Costul tratamentului: în stări acute și necesitatea în terapie de susținere -Risc de nașteri prematuri la urmași	Variază în funcție de factorii de risc pentru sănătate, handicap, statutul socio-economic

Tabelul A1.3. Evidențierea radiologică a stadiilor SDR

Stadiul	Schimbările	Tabloul radiologic tipic	Comentarii
I	Modificări micronodulare la nivelul ambelor câmpuri pulmonare		Granulații, zone atelectatice (neventilate)
II	Modificări micronodulare la nivelul pulmonilor și bronhogramă aerică		Zone pulmonare permanent deschise cu conținut aeric, bine vizualizate pe fond de zone atelectatice

III	Modificări micronodulare la nivelul pulmonilor și bronhogramă aerică, lipsa conturului clar dintre cord și diafragm		Conținut aeric în pulmoni, foarte micșorat în zonele periferice, limita ștersă cu cordul, diafragmul și ficatul
IV	Pulmonii albi		Conținut aeric scăzut în pulmoni, cu lipsa limitei dintre cord, diafragm și ficat

ANEXA 3

Tabelele de la capitolul 3

Tabelul A3.1. Repartizarea nou-născuților cu GFMN și GEMN pe anii 2004-2012 in utero

	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	Total
≤999	3 (1%)	3 (1%)	6 (2%)	39 (13,4%)	39 (13,4%)	51 (17,6%)	52 (17,9%)	43 (14,9%)	53 (18,3%)	289
≤1499	41 (5,2%)	96 (12,2%)	71 (9,1%)	65 (8,2%)	98 (12,5%)	112 (14,3%)	102 (13%)	109 (13,9%)	90 (11,5%)	784
Total	44	99	77	104	137	163	154	152	143	1073

Tabelul A3.2. Repartizarea nou-născuților cu GFMN și GEMN
pe perioada anilor 2004-2012 postnatal

	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	Tot.
≤999	7 11,5%	5 8,8%	5 8,2%	8 13,1%	6 9,8%	9 14,8%	7 11,5%	4 6,6%	10 16,4%	61
≤1499	49 12,3%	38 9,6%	46 11,6%	38 9,6%	50 12,6%	44 11,1%	45 11,3%	36 9,1%	51 12,8%	397
Total	56	43	51	46	56	53	52	40	61	458

Tabelul A3.3. Indicatori ai patologiei sarcinii și nașterii premature a nou-născuților
internați în RTI NN în perioada 2004-2012

	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Total copii GFMN și GEMN	100	142	128	150	193	216	206	192	204
ITU	42 42%	55 38,7%	51 39,8%	62 41,3%	120 62,2%	136 63%	131 63,6%	127 66,1%	133 65,2%
Preeclampsia	8 8%	13 9,2%	13 10,2%	20 13,3%	42 21,8%	45 20,8%	47 22,8%	48 25%	55 27%
Sarcină multiplă	6 6%	7 4,9%	8 6,3%	10 6,7%	25 13%	28 13%	31 15%	27 14,1%	33 16,2%
Operație cezariană	14 14%	21 14,8%	19 14,9%	24 16%	48 24,9%	58 26,9%	58 28,2%	56 29,2%	65 31,9%
Prezență patologică	4 4%	7 4,9%	6 4,7%	9 6%	25 13%	26 12,1%	29 14,1%	25 13%	31 15,2%

Tabelul A3.4. Patologie maternă - factori de risc pentru nașterea prematură

Patologie	Lot 1	Lot 2	Lot 3	Nivel III	Nivel I, II	Nivel III- LISA	Chi-prtrat χ^2/p 95% interval de oncredere	
	N			%				
HTA esențială	24	7	8	5.04%	2.92%	23.53%	16.00083	0.0034
Preclampsie	64	17	4	13.45%	7.08%	11.76%	6.915672	0.03150
RPPA	205	27	13	43.07%	11.25%	38.24%	73.93571	<0.001
PA≥18 ore	160	13	10	33.61%	5.42%	29.41%	69.25392	<0.001
Anemie	173	65	9	36.34%	27.08%	26.47%	6.981506	0.03048
febra /corioamniotita	156	12	5	32.77%	5.00%	14.71%	70.75421	<0.001
ITU	85	27	6	17.86%	11.25%	17.65%	5.351969	0.06005
Diabet gestațional	310	179	0	65.13%	74.58%	0.00%	73.01550	<0.001
Infecție TORCH	18	5	0	3.78%	2.08%	0.00%	2.674595	p=.15270
Citomegalovirus	9	2	0	1.89%	0.83%	0.00%		
Toxoplasmoza	8	3	0	1.68%	1.25%	0.00%		
Herpes simplex	1	0	0	0.21%	0.00%	0.00%		
Polihidramnios	25	12	2	5.25%	5.00%	5.88%	.0531945	p=.97326
Oligoamnios	35	4	0	7.35%	1.67%	0.00%	12.41878	p=.00201
HELP sindrom	8	3	0	1.68%	1.25%	0.00%	.7349000	p=.69250

Tabelul A3.5. Tipul nașterii în loturile studiate

Loturi de studiu		Lot 1	Lot 2	Lot 3	Total	P
Nivelul maternității		Nivel III	Nivel I, II	Nivel III – LISA		
Tipul nașterii	naștere naturală	241	183	13	437	$\chi^2=55.6$ p<<0.01
		50.63%	76.25%	38.24%		
	op. Planificată	29	0	1	30	
		6.09%	0.00%	2.94%		
	op. cezariană urgență	206	57	20	283	
		43.28%	23.75%	58.82%		
Total		476	240	34	750	

Tabel 3.3. Manevrelle aplicate la naștere în loturile studiate

Loturi de studiu		Lot 1	Lot 2	Lot 3	95% interval de
Nivelul maternității		Nivel III	Nivel I, II	Nivel III - LISA	oncredere
Manevre în timpul nașterii	Absente	473	240	34	$\chi^2=1.733$ p=0.4202
		99.37%	100.00%	100.00%	
	Vacum	3	0	0	
		0.63%	0.00%	0.00%	
Total		476	240	34	

Tabelul A3.6. Tipul prezentației în loturile studiate

Loturi de studiu		Lot 1	Lot 2	Lot 3	Total	P
Nivelul maternității		Nivel III	Nivel I, II	Nivel III – LISA		
Prezența	Normală	359	225	29	613	$\chi^2=127.06$ $p<<0.01$
		75.42%	93.75%	85.29%		
	Pelviană	76	6	5	87	
		15.97%	2.50%	14.71%		
	Podalică	29	7	0	36	
		6.09%	2.92%	0.00%		
	Transver-să	12	2	0	14	
		2.52%	0.83%	0.00%		
Total		476	240	34	750	

Tabelul A3.7. Cura cu dexametazon în loturile studiate

Loturi de studiu		Lot 1	Lot 2	Lot 3	Total	p
Nivelul maternității		Nivel III	Nivel I, II	Nivel III – LISA		
Cura cu dexametazon	Absentă	93	164	8	265	$\chi^2=167.2$ $p<<0.01$
		19.54%	68.33%	23.53%		
	Prezentă	383	76	26	485	
		80.46%	31.67%	76.47%		
	Cura completă	269	22	18	309	
		56.51%	9.17%	52.94%		
	Cura incompletă	114	54	8	176	
		23.95%	22.50%	23.53%		
Total		476	240	34		

Tabelul A3.8. Antibiotic intrapartum în loturile studiate

Loturi de studiu		Lot 1	Lot 2	Lot 3	Total	P
Nivelul maternității		Nivel III	Nivel I, II	Nivel III – LISA		
Antibiotic intrapartum	Prezent	230	30	16	276	$\chi^2=89.63$ $p<<0.01$
		48.32%	12.50%	47.06%		
	Absent	246	210	18	474	
		51.68%	87.50%	52.94%		
Total		476	240	34	750	

Tabelul A3.9. Aspecte histopatologice ale placentei în loturile studiate

Loturi de studiu		Lot 1	Lot 2	Lot 3	Total	P
Nivelul maternității		Nivel III	Nivel I, II	Nivel III – LISA		
Aspecte histopatologice ale placentei	Absente	238	235	26	499	$\chi^2=166.6$ $p<<0.01$
		49.89%	97.92%	76.47%		
	Prezente	238	5	8	251	
		50.11%	2.08%	23.53%		
Total		476	240	34	750	

Tabelul A3.12. Vârsta de gestație în loturile de studiu

Lot studiu	Nivelul maternității	VG[≤ 28săpt.]	VG [29-31săpt.]	VG [32-34săpt.]	Total	P
Lot 1	Nivel III	131	169	176	476	$\chi^2=19.7$ p=0.001
		27.52%	35.50%	36.97%		
Lot 2	Nivel I, II	44	81	115	240	
		18.33%	33.75%	47.92%		
Lot 3	Nivel III – LISA	13	16	5	34	
		38.24%	47.06%	14.71%		
	Total	188	266	296	750	

Tabel A3.11. Intervalele de clasă ale vârstei de gestație a nou-născuților prematuri cu VG<34săpt.

Vârsta de gestație	Count	%	% cumulat
22<VG≤23	1	0.13333	0.1333
23< VG ≤24	8	1.06667	1.2000
24<VG≤25	20	2.66667	3.8667
25<VG≤26	25	3.33333	7.2000
26<VG≤27	59	7.86667	15.0667
27<VG≤28	75	10	25.0667
28<VG≤29	61	8.13333	33.2000
29<VG≤30	108	14.40000	47.6000
30<VG≤31	97	12.93333	60.5333
31<VG≤32	153	20.40000	80.9333
32<VG≤33	86	11.46667	92.4000
33<VG≤34	57	7.60000	100.0000

Lot	Media	Media		Dev.std	Er.std	Min	Max	Q25	Med.	Q75	p
	VG	-95%	+95%								
Nivel III	30.2	30.0	30.4	2.5	0.1	23.0	34.0	28.0	31.0	32.0	F _L =5.75 p=0.003
Nivel I, II	30.8	30.5	31.1	2.4	0.2	24.0	34.0	29.0	31.0	33.0	
Nivel III– LISA	29.1	28.6	29.7	1.6	0.3	26.0	32.0	28.0	29.0	30.0	

Tabelul A3.13. Sexul nou-născuților din loturile de studiu

	Nivel III		Nivel I, II		Nivel III - LISA		Total	95% interval de oncredere	
	N	%	N	%	N	%		Chi-prtrat χ^2	P
Feminin	229	48.11%	114	47.50%	16	47.06%	359	$\chi^2=.0330462$	p=0.98361
Masculin	247	51.89%	126	52.50%	18	52.94%	391	r=0.0065915	
Total	476		240		34		750		

Tabelul 3.14. Intervalele de clasă ale greutății la naștere

Greutatea la naștere	Count	%	% cumulat	P
400<GN<=600	2	0.26667	0.2667	d=0.05 p<0.1
600<GN<=800	37	4.66667	4.9333	
800<GN<=1000	99	8.26667	13.2000	
1000<GN<=1200	242	19.06667	32.2667	
1200<GN<=1400	388	19.46667	51.7333	
1400<GN<=1600	516	17.06667	68.8000	
1600<GN<=1800	619	13.73333	82.5333	
1800<GN<=2000	686	8.93333	91.4667	
2000<GN<=2200	728	5.60000	97.0667	
2200<GN<=2400	743	2.00000	99.0667	
2400<GN<=2600	748	0.66667	99.7333	
2600<GN<=2800	750	0.26667	100	

Tabelul A3.15. Indicatorii statistici ai greutății la naștere în lotul de studiu

Lot	Media	Media		Dev.std	Er.std	Min	Max	Q25	Mediana	Q75
	GN	-95%	+95%							
Nivel III	1415.1	1377.9	1452.2	412.0	18.9	580.0	2720.0	1122.5	1360.0	1677.5
Nivel I, II	1482.3	1435.3	1529.4	369.9	23.9	585.0	2400.0	1200.0	1480.0	1740.0
Nivel III –LISA	1264.7	1180.9	1348.6	240.4	41.2	840.0	1960.0	1100.0	1235.0	1450.0

Tabelul A3.16. Scorul Apgar în loturile de studiu

	Valoarea scor Apgar	Lot 1		Lot 2		Lot 3		Total		95% interval de oncredere	
		n	%	N	%	N	%	N	%	Chi-prtrat χ^2	P
Apgar 1 min	0-3	16	3.36%	15	6.25%	0	0.00%	31	4.13%	$\chi^2=6.251$ r=-.106980	p=0.1811
	4-6	284	59.66%	148	61.67%	23	67.65%	455	60.67%		
	≥7	176	36.97%	77	32.08%	11	32.35%	264	35.20%		
Apgar 5 min	0-3	1	0.21%	7	2.92%	0	0.00%	8	1.07%	$\chi^2=24.78578$ r=-.196323	p=0.00006
	4-6	98	20.59%	72	30.00%	3	8.82%	173	23.07%		
	≥7	377	79.20%	161	67.08%	31	91.18%	569	75.87%		
Total		476		240		34		750			

Tabelul A3.17. Metoda de resuscitare în loturile de studiu

Metoda de Resuscitare	Nivel III		Nivel I, II		Nivel III – LISA		Total	95% interval de oncredere	
	n	%	N	%	N	%		Chi-prtrat χ^2	P
Fără resuscitare	203	42.65%	170	70.83%	-	-	373	$\chi^2=262.1313$ r=-0.5167951	p=0.00
VPP BM	98	20.59%	70	29.17%	-	-	168		
VPP Neopuff	175	36.76%	-	-	34	100%	209		
Total	476		240		34		750		

Tabelul A3.18. Cura cu dexametazon vs. sindromul de detresă respiratorie

		SDRDS				Total	p
		absent	Ușoar	Mediu	Sever		
Dexamenazonă	Fără	145	40	66	14	265	
	%	54.72%	15.09%	24.91%	5.28%		
	completă	96	68	134	11	309	
	%	31.07%	22.01%	43.37%	3.56%		
	incompletă	46	38	76	16	176	
	%	26.14%	21.59%	43.18%	9.09%		
Total		287	146	276	41	750	

Tabelul A3.19. Indicatorii statistici ai VG în loturile de studiu vs. SDRDS

Lot	SDRDS	Media VG	Media		Dev.std	Er.std	Min	Max	Q25	Mediana	Q75
			-95%	+95%							
Nivel III	ABS.	32.0	31.7	32.2	1.6	0.1	26.0	34.0	31.0	32.0	33.0
	SDRDS ușor	29.7	29.3	30.2	2.1	0.2	24.0	34.0	28.0	30.0	31.0
	SDRDS mediu	29.3	28.9	29.6	2.4	0.2	24.0	34.0	27.0	30.0	31.0
	SDRDS sever	27.2	26.3	28.1	1.8	0.4	23.0	30.0	26.0	27.5	28.0
Nivel I, II	ABS.	31.5	31.2	31.9	2.0	0.2	24.0	34.0	30.0	32.0	33.0
	SDRDS ușor	29.3	28.5	30.1	2.4	0.4	24.0	34.0	28.0	30.0	30.0
	SDRDS mediu	30.5	29.9	31.1	2.4	0.3	25.0	34.0	29.0	31.0	32.0
	SDRDS sever	29.6	28.2	30.9	2.8	0.7	25.0	34.0	28.0	28.0	32.0
Nivel III –LISA	ABS.	31.0	18.3	43.7	1.4	1.0	30.0	32.0	30.0	31.0	32.0
	SDRDS ușor	29.5	28.1	30.9	1.7	0.6	28.0	32.0	28.0	29.0	31.0
	SDRDS mediu	29.0	28.2	29.7	1.6	0.3	26.0	32.0	28.0	29.0	30.0
	SDR DS sever	28.0	25.5	30.5	1.0	0.6	27.0	29.0	27.0	28.0	29.0

Tabelul A3.20. Indicatorii statistici ai VG în loturile de studiu vs. DBP

Lot	DBP	Media VG	Media		Dev.std	Er.std	Min	Max	Q25	Mediana	Q75
			-95%	+95%							
Nivel III	Prezent	27.0	25.1	28.9	2.8	0.8	24.0	34.0	25.0	27.0	28.0
	abs.	30.3	30.1	30.5	2.4	0.1	23.0	34.0	28.0	31.0	32.0
Nivel I, II	prezent	27.4	26.7	28.1	0.5	0.2	27.0	28.0	27.0	27.0	28.0
	abs.	30.8	30.5	31.1	2.3	0.2	24.0	34.0	30.0	31.0	33.0
Nivel III – LISA	prezent	28.0	28	29	0.7	0.1	28.0	29.0	28.0	28.0	28.0
	abs.	29.2	28.6	29.8	1.6	0.3	26.0	32.0	28.0	29.0	30.0

Tabelul A3.21. Indicatorii statistici ai VG în loturile de studiu vs. HIV/HPV

Lot		Media	Media		Dev.std	Er.std	Min	Max	Q25	Mediana	Q75
		VG	-95%	+95%							
Nivel III	Abs	30.2	30.0	30.5	2.5	0.1	23.0	34.0	28.0	31.0	32.0
	HPV	31.4	31.0	31.9	1.5	0.2	27.0	34.0	31.0	32.0	32.0
	HIV	28.5	27.8	29.2	2.0	0.3	25.0	33.0	27.0	28.0	30.0
Nivel I, II	Abs	30.7	30.4	31.0	2.4	0.2	24.0	34.0	29.0	31.0	33.0
	HPV	31.8	31.2	32.4	1.5	0.3	26.0	34.0	32.0	32.0	33.0
	HIV	29.7	28.2	31.2	2.7	0.7	25.0	34.0	27.0	30.0	32.0
Nivel III –	Abs	29.3	28.6	29.9	1.7	0.3	26.0	32.0	28.0	29.0	30.0
LISA	HIV	28.5	27.9	29.1	0.5	0.2	28.0	29.0	28.0	28.5	29.0

Tabelul A3.22. Evoluția nou-născuților în maternitate

	Supraviețuire	Decese	
Nivel III	419	57	476
	88.03%	11.97%	
Nivel 2	209	31	240
	87.08%	12.92%	
Nivel III - LISA	32	2	34
	94.12%	5.88%	
Total	660	90	750

Tabelul A3.23. Rezultatele Life-Table pentru evaluarea ratei de supraviețuire în loturile studiate

Limita timpului (momentul evaluării)	% cumulativ Srvvng	% cumulativ Srvvng	% cumulativ Srvvng
[zile]	Lot 1 – nivel III	Lot 2 – nivel I, II	Lot 3 – nivel III-LISA
1.000000	100.0000	100.0000	100.0000
16.44444	90.4651	88.1235	93.3333
31.88889	88.4696	86.6171	93.3333
47.33334	86.0704	82.0583	93.3333
62.77778	83.6287	78.9022	93.3333
78.22222	78.2333	78.9022	93.3333
93.66666	70.4099	78.9022	
109.1111	23.4700	78.9022	
124.5555		78.9022	
140.0000		78.9022	

Tabelul A3.24. Indicatorii statistici ai vârstei de gestație în loturile de studiu vs. supraviețuire

Lot		Media	Media		Dev.std	Er.std	Min	Max	Q25	Mediana	Q75
		VG	-95%	+95%							
Nivel III	supr.	30.5	30.3	30.8	2.3	0.1	24.0	34.0	29.0	31.0	32.0
	deces	27.6	27.1	28.2	2.1	0.3	23.0	34.0	26.0	28.0	29.0
Nivel I, II	supr.	30.9	30.6	31.2	2.2	0.2	24.0	34.0	30.0	31.0	33.0
	deces	29.6	28.6	30.7	2.9	0.5	25.0	34.0	27.0	29.0	32.0
Nivel III –LISA	supr.	29.2	28.6	29.8	1.6	0.3	26.0	32.0	28.0	29.0	30.0
	deces	28.5	22.1	34.9	0.7	0.5	28.0	29.0	28.0	28.5	29.0

Tabelul A3.25. Severitatea SDRDS în loturile studiate vs. decese

Loturi de studiu		Decese		
Nivelul maternității		Supraviețuire	Decese	Total
SDRDS	Absent	271	16	287
		94.43%	5.57%	
	Ușoară	135	11	146
		92.47%	7.53%	
	Medie	242	34	276
		87.68%	12.32%	
	Severă	12	29	41
		29.27%	70.73%	
	Total		660	90

Tabelul A3.26. Coeficienții calculați și testul Wald în regresia multiplă privind factorii de risc în decesul nou-născutului prematur

Factori de risc	B	S.E.	Wald	Sig. p-value	Hazard Ratio (HR) Exp(β)	95% CI for EXP(β)	
						Lower	Upper
VG	6.048	0.035	1.949	0.0163	2.4049	1.981	3.123
GN	9.018	0.019	7.797	0.0344	2.9018	2.311	4.058
Metoda resuscitare	4.751	0.059	2.739	0.0190	2.2352	1.927	4.182
SDRDS	2.047	0.091	0.620	0.0142	3.0351	2.026	4.657
DBP	1.017	0.046	4.135	0.0271	1.8983	1.599	3.076
Nivelul maternității	2.002	0.007	3.099	0.0275	1.7702	1.289	4.015
CI – interval de confidență, df-grade de libertate, HR-rata hazardului (risc), SE-eroare standard							

ANEXA 4
TABELE LA CAPITOLUL 4

Tabelul A4.1. Severitatea SDRDS în loturile studiate

Loturi de studiu		Lot 1	Lot 2	Lot 3	
Nivelul maternității		Nivel III	Nivel I, II	Nivel III – LISA	Total
SDRDS	Absent	161	124	0	285
		33.82%	51.67%	0%	
	Ușoară	99	39	10	148
		20.80%	16.25%	29.41%	
	Medie	196	59	21	276
		41.18%	24.58%	61.76%	
	Severă	20	18	3	41
		4.20%	7.50%	8.82%	
Total		476	240	34	750

Tabelul A4.2. Sindromul de detresă respiratorie în evoluție vs. loturi de studiu

SINDROM DE DETRESA RESPIRATORIE								
Lot studiu		1 zi	2 zile	3 zile	4 zile	5 zile	6 zile	7 zile
Nivel III	N	214	26	9	3	0	1	0
Nivel I, II		74	8	10	1	2	1	3
Nivel III – LISA		22	1	1	0	0	0	0
Nivel III	%	44.96%	5.46%	1.89%	0.63%	0.00%	0.21%	
Nivel I, II		30.83%	3.33%	4.17%	0.42%	0.83%	0.42%	1.25%
Nivel III – LISA		64.71%	2.94%	2.94%				

Tabelul A4.3. Pneumonie post aspirație. în loturile studiate

Loturi de studiu		Lot 1	Lot 2	Lot 3
Nivelul maternității		Nivel III	Nivel I, II	Nivel III – LISA
Pneumonie post aspirație	Prezent	31	13	1
		6.51%	5.42%	2.94%
	Absent	445	227	33
		93.49%	94.58%	97.06%
Total		476	240	34

Tabelul A4.4. Pneumonia post aspirație la nou-născutul prematur în evoluție vs.

loturi de studiu

PNEUMONIE POSTASPIRATORIE						
	Nivel III (n=476)	Nivel 2 (n=240)	Nivel III – LISA (n=34)	Nivel III	Nivel 2	Nivel III – LISA
zi de viață	%		N			
5 zile	3.15%	2.50%		15	6	
6 zile	0.42%	0.42%		2	1	
7 zile	1.05%	0.42%		5	1	
8 zile	0.21%	0.42%		1	1	
9 zile	0.21%	0.42%		1	1	
10 zile	0.21%	0.42%		1	1	
11 zile	0.21%	0.42%		1	1	
12 zile	0.21%	0.42%		1	1	
13 zile	0.63%	0.42%		3	1	
14 zile	0.00%	0.00%		0	0	
15 zile	0.00%	0.42%		0	1	
16 zile	0.00%	0.00%		0	0	
17 zile	0.00%	0.00%		0	0	
18 zile	0.21%	0.00%		1	0	
19 zile	0.00%	0.42%		0	1	
20 zile	0.00%	0.42%		0	1	
peste 21 zile	1.05%	0.00%		5	0	

Tabelul A4.5. Pneumotorax în loturile studiate

Loturi de studiu	Lot 1	Lot 2	Lot 3	
Nivelul maternității	Nivel III	Nivel I, II	Nivel III – LISA	
Pneumotorax	Prezent	20	14	2
		4.20%	5.83%	5.8%
	Absent	456	226	32
				94.
		95.80%	94.17%	12
				%
Total		476	240	34

Tabelul A4.6. Frecvența pneumotoraxului la nou-născutul prematur în evoluție vs. loturi de studiu.

PNEUMOTORAX						
	Nivel III (n=476)	Nivel 2 (n=240)	Nivel III – LISA (n=34)	Nivel III	Nivel 2	Nivel III – LISA
zi de viață	%			N		
1 zi	0.84%	2.92%	0.00%	4	7	0
2 zile	0.42%	1.25%	5.88%	2	3	2
3 zile	1.05%	0.42%	5.88%	5	1	2
4 zile	1.05%	0.42%	0.00%	5	1	0
5 zile	1.05%	0.83%	0.00%	5	2	0
6 zile	0.21%	0.42%	0.00%	1	1	0
7 zile	0.00%	0.42%	0.00%	0	1	0
8 zile	0.00%	0.00%	0.00%	0	0	0
9 zile	0.00%	0.00%	0.00%	0	0	0
10 zile	0.00%	0.00%	0.00%	0	0	0
11 zile	0.00%	0.42%	0.00%	0	1	0
12 zile	0.00%	0.00%	0.00%	0	0	0
13 zile	0.21%	0.00%	0.00%	1	0	0
14 zile	0.21%	0.00%	0.00%	1	0	0
15 zile	0.00%	0.00%	0.00%	0	0	0
16 zile	0.00%	0.00%	0.00%	0	0	0
17 zile	0.00%	0.00%	0.00%	0	0	0
18 zile	0.00%	0.00%	0.00%	0	0	0
19 zile	0.00%	0.00%	0.00%	0	0	0
20 zile	0.00%	0.00%	0.00%	0	0	0
21 zile	0.00%	0.00%	0.00%	0	0	0
peste 21 zile	0.21%	0.00%	0.00%	1	0	0

Tabelul A4.7. Hemoragia pulmonară în loturile studiate

Loturi de studiu		Lot 1	Lot 2	Lot 3
Nivelul maternității		Nivel III	Nivel I, II	Nivel III – LISA
Hemoragie pulmonara	Prezent	15	4	1
		3.15%	1.67%	2.94%
	Absent	461	236	33
		96.85%	98.33%	97.06%
Total		476	240	34

Tabelul A4.8. Hemoragia pulmonară la nou-născutul prematur în evoluție vs. loturi de studiu

HEMORAGIE PULMONARĂ						
	Nivel III (n=476)	Nivel 2 (n=240)	Nivel III – LISA (n=34)	Nivel III	Nivel 2	Nivel III – LISA
zi de viață	%			N		
1 zi	0.00%	0.00%	0.00%	0	0	0
2 zile	0.42%	0.00%	0.00%	2	0	0
3 zile	0.00%	0.83%	0.00%	0	2	0
4 zile	0.42%	0.00%	0.00%	2	0	0
5 zile	0.21%	0.00%	0.00%	1	0	0
6 zile	0.42%	0.00%	2.94%	2	0	1
7 zile	0.00%	0.00%	0.00%	0	0	0
8 zile	0.63%	0.00%	0.00%	3	0	0
9 zile	0.21%	0.00%	0.00%	1	0	0
10 zile	0.21%	0.00%	2.94%	1	0	1
11 zile	0.00%	0.00%	0.00%	0	0	0
12 zile	0.00%	0.00%	0.00%	0	0	0
13 zile	0.00%	0.00%	0.00%	0	0	0
14 zile	0.21%	0.00%	0.00%	1	0	0
15 zile	0.00%	0.42%	0.00%	0	1	0
16 zile	0.00%	0.00%	0.00%	0	0	0
17 zile	0.00%	0.00%	0.00%	0	0	0
18 zile	0.00%	0.00%	0.00%	0	0	0
19 zile	0.00%	0.00%	0.00%	0	0	0
20 zile	0.00%	0.00%	0.00%	0	0	0
21 zile	0.00%	0.00%	0.00%	0	0	0
peste 21 zile	0.42%	0.00%	0.00%	2	0	0

Tabelul A4.9. Pneumomediastin în loturile studiate

Loturi de studiu		Lot 1	Lot 2	Lot 3
Nivelul maternitroii		Nivel III	Nivel I, II	Nivel III – LISA
Pneumomediastin	Prezent	13	10	2
		2.73%	4.17%	5.88%
	Absent	463	230	32
		97.27%	95.83%	94.12%
		Total	476	240

Tabelul A4.10. Pneumomediastin la nou-născutul prematur în evoluție vs. loturi de studiu

PNEUMOMEDIATIM						
	Nivel III (n=476)	Nivel 2 (n=240)	Nivel III – LISA (n=34)	Nivel III	Nivel 2	Nivel III – LISA
zi de viață	%			N		
1 zi	0.42%	0.21%	0.00%	2	1	0
2 zile	0.21%	0.42%	2.94%	1	1	1
3 zile	0.21%	0.42%	0.00%	1	1	0
4 zile	0.21%	0.21%	0.00%	1	1	0
5 zile	0.00%	0.83%	0.00%	0	2	0
6 zile	0.63%	0.42%	0.00%	3	1	0
7 zile	0.21%	0.00%	0.00%	1	0	0
8 zile	0.21%	0.00%	0.00%	1	0	0
9 zile	0.21%	0.00%	0.00%	1	0	0
10 zile	0.00%	0.00%	0.00%	0	0	0
11 zile	0.21%	0.00%	0.00%	1	0	0
12 zile	0.00%	0.42%	0.00%	0	1	0
13 zile	0.00%	0.83%	0.00%	0	2	0
14 zile	0.00%	0.00%	2.94%	0	0	1
15 zile	0.00%	0.00%	0.00%	0	0	0
16 zile	0.00%	0.00%	0.00%	0	0	0
17 zile	0.00%	0.00%	0.00%	0	0	0
18 zile	0.00%	0.00%	0.00%	0	0	0
19 zile	0.00%	0.00%	0.00%	0	0	0
20 zile	0.00%	0.00%	0.00%	0	0	0
21 zile	0.00%	0.00%	0.00%	0	0	0
peste 21 zile	0.21%	0.00%	0.00%	1	0	0
				13	108	2

Tabelul A4.11. Atelectazia în loturile studiate

Loturi de studiu	Lot 1	Lot 2	Lot 3
Nivelul maternității	Nivel III	Nivel I, II	Nivel III – LISA
Atelectazie	Prezent	23	4
		4.83%	1.67%
	Absent	453	236
		95.17%	98.33%
	Total		34
			97.06%

Tabelul A4.12. Atelectazia la nou-născutul prematur în evoluție vs. loturi de studiu

ATELECTAZIE						
	Nivel III (n=476)	Nivel 2 (n=240)	Nivel III – LISA (n=34)	Nivel III	Nivel 2	Nivel III – LISA
zi de viață	%			N		
1 zi	0.63%	0.00%	0.00%	3	0	0
2 zile	0.00%	0.42%	0.00%	0	1	0
3 zile	0.63%	0.00%	0.00%	3	0	0
4 zile	0.00%	0.00%	0.00%	0	0	0
5 zile	0.42%	0.42%	0.00%	2	1	0
6 zile	0.00%	0.00%	0.00%	0	0	0
7 zile	0.00%	0.00%	0.00%	0	0	0
8 zile	0.42%	0.42%	2.94%	2	1	1
9 zile	0.21%	0.00%	0.00%	1	0	0
10 zile	0.21%	0.00%	0.00%	1	0	0
11 zile	0.00%	0.00%	0.00%	0	0	0
12 zile	0.00%	0.00%	0.00%	0	0	0
13 zile	0.21%	0.42%	0.00%	1	1	0
14 zile	0.42%	0.00%	0.00%	2	0	0
15 zile	0.42%	0.00%	0.00%	2	0	0
16 zile	0.42%	0.00%	0.00%	2	0	0
17 zile	0.21%	0.00%	0.00%	1	0	0
18 zile	0.21%	0.00%	0.00%	1	0	0
19 zile	0.21%	0.00%	0.00%	1	0	0
20 zile	0.00%	0.00%	0.00%	0	0	0
21 zile	0.00%	0.00%	0.00%	0	0	0
peste 21 zile	0.21%	0.00%	0.00%	1	0	0

Tabelul A4.13. Emfizem în loturile studiate

Loturi de studiu		Lot 1	Lot 2	Lot 3
Nivelul maternitroii		Nivel III	Nivel I, II	Nivel III – LISA
Emfizem	Prezent	16	8	2
		3.36%	3.33%	5.88%
	Absent	460	232	32
		96.64%	96.67%	94.12%
Total		476	240	34

Tabelul A4.14. Pleurezia în loturile studiate

Loturi de studiu		Lot 1	Lot 2	Lot 3
Nivelul maternitroii		Nivel III	Nivel I, II	Nivel III – LISA
Pleurezie	Prezent	10	4	0
		2.10%	1.67%	0.00%
	Absent	466	236	34
		97.90%	98.33%	100.00%
Total		476	240	34

Tabelul A4.15. Pleurezia la nou-născutul prematur în evoluție vs. loturi de studiu

PLEUREZIE						
	Nivel III (n=476)	Nivel 2 (n=240)	Nivel III – LISA (n=34)	Nivel III	Nivel 2	Nivel III – LISA
zi de viață	%			N		
1 zi	0.00%	0.00%	0.00%	0	0	0
2 zile	0.42%	0.42%	0.00%	2	1	0
3 zile	0.00%	0.42%	0.00%	0	1	0
4 zile	0.00%	0.42%	0.00%	0	1	0
5 zile	0.42%	0.00%	0.00%	2	0	0
6 zile	0.21%	0.00%	0.00%	1	0	0
7 zile	0.21%	0.00%	0.00%	1	0	0
8 zile	0.00%	0.00%	0.00%	0	0	0
9 zile	0.00%	0.00%	0.00%	0	0	0
10 zile	0.00%	0.00%	0.00%	0	0	0
11 zile	0.00%	0.00%	0.00%	0	0	0
12 zile	0.00%	0.00%	0.00%	0	0	0
13 zile	0.00%	0.00%	0.00%	0	0	0
14 zile	0.21%	0.00%	0.00%	1	0	0
15 zile	0.00%	0.00%	0.00%	0	0	0
16 zile	0.21%	0.00%	0.00%	1	0	0
17zile	0.21%	0.00%	0.00%	1	0	0
18 zile	0.00%	0.00%	0.00%	0	0	0
19 zile	0.00%	0.00%	0.00%	0	0	0
20 zile	0.00%	0.42%	0.00%	0	1	0
21 zile	0.00%	0.00%	0.00%	0	0	0
peste 21 zile	0.21%	0.00%	0.00%	1	0	0

Tabelul A4.16. DBP în loturile studiate

Loturi de studiu		Lot 1	Lot 2	Lot 3
Nivelul maternitroii		Nivel III	Nivel I, II	Nivel III – LISA
DBP	Prezent	13	4	0
		2,73%	1.67%	0%
	Absent	463	236	34
		97.27%	98.33%	100%
Total		476	240	34

Tabelul A4.17. DBP la nou-născutul prematur în evoluție vs. loturi de studiu

DBP						
	Nivel III (n=476)	Nivel I,II (n=240)	Nivel III – LISA (n=34)	Nivel III	Nivel I,II	Nivel III – LISA
zi de viață	%			N		
21 zile	0.21%	0%	0%	1	0	0
22 zile	0.21%	0.42%	0%	1	1	0
23 zile	0.21%	0.42%	0%	1	1	0
24 zile	0.21%	0%	0%	1	0	0
25 zile	0.42%	0%	0%	2	0	0
26 zile	0.21%	0%	0%	1	0	0
27 zile	0.42%	0.00%	0%	2	0	0
28 zile	0.42%	0.42%	0%	2	1	0
29 zile	0.42%	0.42%	0%	2	1	0

Tabelul A4.18. EUN în loturile studiate

Loturi de studiu		Lot 1	Lot 2	Lot 3
Nivelul maternitroii		Nivel III	Nivel I, II	Nivel III – LISA
EUN	Prezent	32	18	3
		6.72%	7.50%	8.82%
	Absent	444	222	31
		93.28%	92.50%	91.18%
Total		476	240	34

Tabelul A4.19. EUN la nou-născutul prematur în evoluție vs. loturi de studiu

EUN						
	Nivel III (n=476)	Nivel 2 (n=240)	Nivel III – LISA (n=34)	Nivel III	Nivel 2	Nivel III – LISA
zi de viață	%			N		
1 zi	0.21%	0.00%	0.00%	1	0	0
2 zile	0.42%	0.00%	0.00%	2	0	0
3 zile	0.42%	0.00%	2.94%	2	0	1
4 zile	0.84%	1.67%	2.94%	4	4	1
5 zile	0.21%	0.00%	0.00%	1	0	0
6 zile	0.63%	0.00%	2.94%	3	0	1
7 zile	0.84%	0.42%	0.00%	4	1	0
8 zile	0.21%	0.42%	0.00%	1	1	0
9 zile	0.00%	0.00%	0.00%	0	0	0
10 zile	0.00%	0.83%	0.00%	0	2	0
11 zile	0.63%	0.83%	0.00%	3	2	0
12 zile	0.63%	0.42%	0.00%	3	1	0
13 zile	0.63%	0.42%	0.00%	3	1	0
14 zile	0.00%	0.42%	0.00%	0	1	0
15 zile	0.00%	0.00%	0.00%	0	0	0
16 zile	0.00%	0.00%	0.00%	0	0	0
17 zile	0.42%	0.00%	0.00%	2	0	0
18 zile	0.00%	0.42%	0.00%	0	1	0
19 zile	0.00%	0.00%	0.00%	0	0	0
20 zile	0.42%	0.00%	0.00%	2	0	0
21 zile	0.00%	0.42%	0.00%	0	1	0
peste 21 zile	0.21%	0.83%	0.00%	1	2	0

Tabelul A4.20. Hemoragia intra-și periventriculară în loturile studiate

Loturi de studiu		Lot 1	Lot 2	Lot 3	
Nivelul maternității		Nivel III	Nivel I, II	Nivel III - LISA	
HPV	Prezent	44	27	0	Ss
		9.24%	11.25%	0.00%	
	Absent	432	213	34	
		90.76%	88.75%	100.00%	
HIV	Prezent	40	15	6	Ns
		8.40%	6.25%	17.65%	
	Absent	436	225	28	
		91.60%	93.75%	82.35%	

HPV / HIV	Prezent	84	42	6	$\chi^2=0.0107$ $p=0.994$
		17.7%	17.50%	17.65%	
	Absent	392	198	28	$r=0.003, 95\%CI$
		82.4%	82.50%	82.35%	
Total		476	240	34	

Tabelul A4.21. Indicația administrării surfactantului în loturile de studiu

	Nu s-a Administrat	Profilactic	Curativ precoce	Curativ tardiv	Total
Nivel III	299	115	59	3	476
	62.82%	24.16%	12.39%	0.63%	
Nivel 2	203	3	18	16	240
	84.58%	1.25%	7.50%	6.67%	
Nivel III – LISA	0	30	0	4	34
	0.00%	88.24%	0.00%	11.76%	
Total	502	148	77	23	750

Tabelul A4.22. Modul de administrare a surfactantului în loturile de studiu

	Mod de administrare			
	Absent	INSURE	SG (LISA)	
Nivel III	299	177	0	476
	62.82%	37.18%	0.00%	
Nivel I, II	203	37	0	240
	84.58%	15.42%	0.00%	
Nivel III – LISA	0	0	34	34
	0.00%	0.00%	100.00%	
Total	502	214	34	750

Tabelul A4.23. Metoda de susținere respiratorie în dinamică

SUPPORT RESPIRATOR	Count	Percent
O2 independent	320	42.67%
CPAP	276	36.80%
CPAP-VAP-CPAP	47	6.27%
CPAP-HFVO-VAP-CPAP	36	4.80%
VAP-CPAP	40	5.33%
VAP-HFVO-VAP-CPAP	31	4.13%
Total	750	

Tabelul A4.24. Metoda de susținere respiratorie în sala de nașteri și în dinamică vs. loturi de studiu

Loturi de studiu		Lot 1	Lot 2	Lot 3	Total
Nivelul maternității		Nivel III	Nivel I, II	Nivel III – LISA	
Suportul Respirator	O2 independent	193	127	0	320
		40.55%	52.92%	0.00%	
	CPAP	183	66	27	276
		38.45%	27.50%	79.41%	
	VAP-HFVO-VAP-CPAP	21	10	0	31
		4.41%	4.17%	0.00%	
	VAP-CPAP	23	17	0	40
		4.83%	7.08%	0.00%	
	CPAP-VAP-CPAP	30	13	4	47
		6.30%	5.42%	11.76%	
	CPAP-HFVO-VAP-CPAP	26	7	3	36
		5.46%	2.92%	8.82%	
	Total		476	240	34

Tabelul A4.25. Indicatorii statistici ai VG în loturile de studiu vs. dinamica susținerii respiratorii

	Media VG	Media		Dev.std	Er.std	Min	Max	Q25	Mediana	Q75
		-95%	+95%							
O2 indep.	31.5	31.3	31.7	1.9	0.1	23.0	34.0	30.5	32.0	33.0
CPAP	30.0	29.7	30.2	2.3	0.1	24.0	34.0	28.0	30.0	32.0
VAP-HFVO-VAP-CPAP	28.1	27.2	28.9	2.2	0.4	24.0	33.0	27.0	28.0	29.0
VAP-CPAP	28.5	27.6	29.4	2.7	0.4	25.0	34.0	26.0	28.0	30.5
CPAP-VAP-CPAP	28.5	27.8	29.3	2.5	0.4	24.0	34.0	27.0	28.0	30.0
CPAP-HFVO-VAP-CPAP	29.2	28.5	30.0	2.2	0.4	26.0	34.0	27.0	29.0	30.0

Tabelul A4.26. Indicatorii statistici ai VG în dinamica susținerii respiratorii vs. loturi de studiu

	Nivel III				Nivel I, II				Nivel III – LISA			
	Media VG	Dev.std	Min	Max	Media VG	Dev.std	Min	Max	Media VG	Dev.std	Min	Max
O2 indep.	31.5	1.9	23.0	34.0	31.4	2.0	24.0	34.0				
CPAP	29.9	2.2	24.0	34.0	30.5	2.5	24.0	34.0	29.3	1.6	27.0	32.0

VAP-HFVO- VAP-CPAP	27.8	2.2	24.0	33.0	28.7	2.3	25.0	32.0				
VAP-CPAP	27.7	2.6	25.0	33.0	29.5	2.5	26.0	34.0				
CPAP-VAP- CPAP	28.2	2.2	25.0	33.0	29.5	3.0	24.0	34.0	27.8	1.3	26.0	29.0
CPAP-HFVO- VAP-CPAP	28.8	2.2	26.0	34.0	30.4	2.1	27.0	33.0	29.7	2.1	28.0	32.0

Tabelul A4.27. Metoda de susținere respiratorie în sala de nașteri și în dinamică vs. metoda de resuscitare

	O2 indep.	CPAP	VAP-HFVO -VAP-CPAP	VAP-CPAP	CPAP-VAP -CPAP	CPAP-HFVO -VAP-CPAP	Total
Fără resuscitare	249	95	4	6	11	8	373
%	66.76%	25.47%	1.07%	1.61%	2.95%	2.14%	
VPP neopuff	26	119	13	19	14	18	209
%	12.44%	56.94%	6.22%	9.09%	6.70%	8.61%	
VPP BM	45	62	14	15	22	10	168
%	26.79%	36.90%	8.33%	8.93%	13.10%	5.95%	
Totals	320	276	31	40	47	36	750

Tabelul A4.28. Metoda de susținere respiratorie în dinamică vs. loturile de studiu

NU NECESITĂ SUPORT RESPIRATOR						
	Nivel III	Nivel I,II	Nivel III LISA	Nivel III	Nivel I,II	Nivel III LISA
	N			%		
1z	182	127	0	38.24%	52.92%	0.00%
2z	428	212	34	89.92%	88.33%	100.00%
3z	443	222	34	93.07%	92.50%	100.00%
4z	464	225	34	97.48%	93.75%	100.00%
5z	459	229	34	96.43%	95.42%	100.00%
6z	462	236	34	97.06%	98.33%	100.00%
7z	461	234	34	96.85%	97.50%	100.00%
8z	463	233	34	97.27%	97.08%	100.00%
9z	468	236	34	98.32%	98.33%	100.00%
10z	466	238	34	97.90%	99.17%	100.00%
11z	469	232	34	98.53%	96.67%	100.00%
12z	467	235	34	98.11%	97.92%	100.00%
13z	471	237	34	98.95%	98.75%	100.00%
14z	471	237	34	98.95%	98.75%	100.00%
15z	469	237	34	98.53%	98.75%	100.00%
16z	472	238	34	99.16%	99.17%	100.00%
17z	472	238	34	99.16%	99.17%	100.00%
18z	471	236	34	98.95%	98.33%	100.00%
19z	472	238	34	99.16%	99.17%	100.00%
20z	474	239	34	99.58%	99.58%	100.00%

Tabelul A4.29. Susținerea respiratorie cu CPAP în dinamică vs. loturile de studiu

CPAP						
	Nivel III	Nivel I,II	Nivel III LISA	Nivel III	Nivel I,II	Nivel III LISA
	N			%		
1z	227	82	34	47.69%	34.17%	100.00%
2z	17	15	0	3.57%	6.25%	0.00%
3z	13	8	0	2.73%	3.33%	0.00%
4z	9	10	0	1.89%	4.17%	0.00%
5z	7	6	0	1.47%	2.50%	0.00%
6z	6	3	0	1.26%	1.25%	0.00%
7z	9	4	0	1.89%	1.67%	0.00%
8z	5	2	0	1.05%	0.83%	0.00%
9z	4	2	0	0.84%	0.83%	0.00%
10z	7	0	0	1.47%	0.00%	0.00%
11z	3	6	0	0.63%	2.50%	0.00%
12z	3	0	0	0.63%	0.00%	0.00%
13z	3	0	0	0.63%	0.00%	0.00%
14z	4	3	0	0.84%	1.25%	0.00%
15z	3	1	0	0.63%	0.42%	0.00%
16z	1	0	0	0.21%	0.00%	0.00%
17z	3	2	0	0.63%	0.83%	0.00%
18z	3	1	0	0.63%	0.42%	0.00%
19z	2	1	0	0.42%	0.42%	0.00%
20z	2	1	0	0.42%	0.42%	0.00%

Tabelul A4.30 Susținerea respiratorie cu VAP în dinamică vs. loturile de studiu

VAP						
Zi de viață	Nivel III	Nivel I,II	Nivel III LISA	Nivel III	Nivel I,II	Nivel III LISA
1z	49	21		10.29%	8.75%	
2z	18	9		3.78%	3.75%	
3z	12	2		2.52%	0.83%	
4z	0	2		0.00%	0.83%	
5z	6	2		1.26%	0.83%	
6z	5	0		1.05%	0.00%	
7z	2	1		0.42%	0.42%	
8z	4	3		0.84%	1.25%	
9z	1	0		0.21%	0.00%	

10z	2	1	0.42%	0.42%
11z	1	1	0.21%	0.42%
12z	2	1	0.42%	0.42%
13z	0	2	0.00%	0.83%
14z	0	0	0.00%	0.00%
15z	1	0	0.21%	0.00%
16z	0	1	0.00%	0.42%
17z	0	0	0.00%	0.00%
18z	1	0	0.21%	0.00%
19z	1	0	0.21%	0.00%
20z	0	0	0.00%	0.00%

Tabelul A4.31. Susținerea respiratorie cu HFOV în dinamică vs. loturile de studiu

	HFOV					
	Nivel III	Nivel I,II	Nivel III LISA	Nivel III	Nivel I,II	Nivel III LISA
	N			%		
1z	18	2		3.78%	0.83%	
2z	12	1		2.52%	0.42%	
3z	8	4		1.68%	1.67%	
4z	3	2		0.63%	0.83%	
5z	3	3		0.63%	1.25%	
6z	3	0		0.63%	0.00%	
7z	2	1		0.42%	0.42%	
8z	0	1		0.00%	0.42%	
9z	2	0		0.42%	0.00%	
10z	1	0		0.21%	0.00%	
11z	2	1		0.42%	0.42%	
12z	1	1		0.21%	0.42%	
13z	2	1		0.42%	0.42%	
14z	1	0		0.21%	0.00%	
15z	0	1		0.00%	0.42%	
16z	0	0		0.00%	0.00%	
17z	0	0		0.00%	0.00%	
18z	1	2		0.21%	0.83%	
19z	0	0		0.00%	0.00%	
20z	0	0		0.00%	0.00%	

Tabelul A4.32. Sustinerea respiratorie cu O₂ flux liber în dinamică vs. loturile de studiu

Oxygen în flux liber					
	Nivel III	Nivel I,II	Nivel III LISA	Nivel III	Nivel I,II Nivel III LISA
	N			%	
1z	0	8		0.00%	3.33%
2z	1	3		0.21%	1.25%
3z	0	4		0.00%	1.67%
4z	0	1		0.00%	0.42%
5z	1	0		0.21%	0.00%
6z	0	1		0.00%	0.42%
7z	2	0		0.42%	0.00%
8z	4	1		0.84%	0.42%
9z	1	2		0.21%	0.83%
10z	0	1		0.00%	0.42%
11z	1	0		0.21%	0.00%
12z	3	3		0.63%	1.25%
13z	0	0		0.00%	0.00%
14z	0	0		0.00%	0.00%
15z	3	1		0.63%	0.42%
16z	3	1		0.63%	0.42%
17z	1	0		0.21%	0.00%
18z	0	1		0.00%	0.42%
19z	1	1		0.21%	0.42%
20z	0	0		0.00%	0.00%

Tabelul A4.33. Indicatorii statistici ai FiO₂ în sala de nașteri / transport/ATI

Momentul Evaluării	Media FiO ₂	Media		Dev.std	Er.std	Min	Max	Q25	Mediana	Q75
		-95%	+95%							
1 min	27.49	26.03	28.95	11.23	0.74	21.00	100.00	21.00	30.00	30.00
5 min	29.86	27.56	32.15	16.63	1.16	21.00	100.00	21.00	21.00	30.00
Transport/ATI	27.71	25.69	29.74	15.89	1.03	21.00	100.00	21.00	21.00	27.00

Tabelul A4.34. Indicatorii statistici ai FiO₂ în sala de nașteri / transport/ATI vs. lot studiu

	Momentul Evaluării	Media FiO ₂	Media		Dev.std	Er.std	Min	Max	Q25	Mediana	Q75
			-95%	+95%							
Lot I Nivel III	1 min	28.37	26.68	30.06	11.93	0.86	21.00	100.00	21.00	30.00	30.00
	5 min	31.18	28.47	33.89	17.77	1.37	21.00	100.00	21.00	25.00	30.00
	Transport/ATI	29.10	26.40	31.80	17.97	1.37	21.00	100.00	21.00	21.00	30.00
Lot II Nivel I, II	1 min	25.50	21.68	82.68	6.36	4.50	21.00	30.00	21.00	25.50	30.00
	5 min	40.33	21.26	81.93	16.74	9.67	21.00	50.00	21.00	50.00	50.00
	Transport/ATI	26.12	22.77	29.48	9.46	1.65	21.00	60.00	21.00	21.00	30.00
Lot III LISA	1 min	22.59	21.37	23.80	3.48	0.60	21.00	30.00	21.00	21.00	21.00
	5 min	22.18	21.20	23.16	2.77	0.48	21.00	30.00	21.00	21.00	21.00
	Transport/ATI	22.03	21.16	22.90	2.44	0.43	21.00	30.00	21.00	21.00	21.00

Tabelul A4.35. Indicatorii statistici ai FiO₂ în sala de nașteri / transport/ATI vs. lot studiu

	Momentul Evaluării	Reanimare FiO ₂	Media		Dev.std	Er.std	Min	Max	Q25	Mediana	Q75
			-95%	+95%							
1 min	VPPneopuff	27.56	25.88	29.24	12.00	0.85	30	100	21.00	30.00	30
	VPP BM	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
5 min	VPPneopuff	28.72	26.46	30.98	14.87	1.14	30	100	21.00	21.00	30
	VPP BM	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Transport/ ATI	VPPneopuff	26.88	24.71	29.05	13.97	1.10	30	100	21.00	21.00	25
	VPP BM	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

Tabelul A4.36. Indicatorii statistici ai FiO₂ în sala de nașteri / transport/ATI vs. lot studiu /
metodă reanimare

LOT	Momentul Evaluării	Reanimare	Media FiO ₂	Media		Dev.std	Er.std	Min	Max
				-95%	+95%				
Lot I Nivel III	1 min	VPPneopuff	28.6	26.6	30.6	12.9	1.0	30.0	100.0
		VPP BM	100	100	100	100	100	100	100
	5 min	VPPneopuff	30.3	27.6	33.0	16.1	1.4	30.0	100.0
		VPP BM	100	100	100	100	100	100	100
	Transp./ ATI	VPPneopuff	28.1	25.4	30.8	15.4	1.4	30.0	100.0
		VPP BM	100	100	100	100	100	100	100.0
Lot II Nivel I,II	1 min	VPP BM	100	100	100	100	100	100	100
	5 min	VPP BM	100	100	100	100	100	100	100
	Transp./ ATI	VPP BM	100	100	100	100	100	100	100
Lot III Nivel III	1 min	VPPneopuff	22.6	21.4	23.8	3.5	0.6	21.0	30.0
	5 min	VPPneopuff	22.2	21.2	23.2	2.8	0.5	21.0	30.0
	Transp./ ATI	VPPneopuff	22.0	21.2	22.9	2.4	0.4	21.0	30.0

Tabelul A4.37. Indicatorii statistici ai FiO₂ în dinamică

Momentul Evaluării	Media FiO ₂	Media		Dev.std	Er.std	Min	Max	Q25	Mediana	Q75
		-95%	+95%							
1min	27.5	26.03	28.95	11.23	0.74	21.00	100.00	21.00	30.00	30.00
5min	29.9	27.56	32.15	16.63	1.16	21.00	100.00	21.00	21.00	30.00
transp.ATI	27.7	25.69	29.74	15.89	1.03	21.00	100.00	21.00	21.00	27.00
1z	33.2	31.21	35.12	20.47	1.00	21.00	100.00	21.00	25.00	35.00
2z	50.1	42.65	57.50	29.72	3.71	21.00	100.00	25.00	40.00	80.00
3z	55.2	45.47	64.88	30.33	4.80	21.00	100.00	30.00	45.00	97.50
4z	53.5	25.92	49.41	25.09	5.61	21.00	100.00	21.00	27.50	43.50
5z	50.5	28.57	51.07	29.02	5.48	21.00	100.00	22.00	27.50	35.00
6z	49.9	30.41	62.22	29.85	7.46	21.00	100.00	25.50	32.50	62.50
7z	53.2	33.96	72.44	34.74	8.97	21.00	100.00	30.00	35.00	100.00
8z	50.4	25.60	50.18	24.72	5.83	21.00	100.00	21.00	30.00	45.00
9z	49.1	26.70	71.48	33.33	10.05	21.00	100.00	25.00	36.00	100.00
10z	40.6	19.90	61.30	28.93	9.15	21.00	100.00	25.00	30.00	30.00
11z	47.1	24.08	70.10	34.26	10.33	21.00	100.00	25.00	30.00	100.00
12z	48.0	26.55	69.45	29.99	9.48	21.00	100.00	30.00	31.00	62.00
13z	65.4	35.33	104.95	37.64	14.23	21.00	100.00	30.00	100.00	100.00
14z	38.0	23.34	52.66	15.85	5.99	21.00	65.00	25.00	30.00	50.00

Tabelul A4.38. Indicatorii statistici ai FiO₂ în dinamică vs. loturi de studiu

Momentul modificării în evoluție	Nivel III				Nivel I, II				Nivel III - LISA			
	Media FiO ₂	Dev.std	Min	Max	Media FiO ₂	Dev.std	Min	Max	Media FiO ₂	Dev.std	Min	Max
1min	28.3	11.9	21.0	100	25.5	6.4	21.0	30.0	22.6	3.5	21.0	30.0
5min	31.1	17.8	21.0	100	40.3	16.7	21.0	50.0	22.1	2.8	21.0	30.0
transp.ATI	29.1	18.0	21.0	100	38	9.5	21.0	60.0	22.0	2.4	21.0	30.0
1z	32.4	20.4	21.0	100	37.4	22.5	21.0	100.0	26.35	8.6	21.0	50.0
2z	38	30.3	21.0	100	46.5	27.4	21.0	100.0	28	55.9	21.0	100.0
3z	41	29.7	21.0	100	61	36.3	25.0	100.0	31	3.5	45.0	50.0
4z	44	16.2	21.0	66.3	58	33.8	21.0	100.0	28			
5z	45	19.2	21.0	100	59	36.0	21.0	100.0	29	42.2	21.0	100.0
6z	48.7	31.1	21.0	100	55	11.3	21.0	37.0	31			
7z	52.3	35.7	21.0	100	56.6	37.9	30.0	100.0	30			
8z	48	10.8	21.0	50.0	60.2	37.8	21.0	100.0	28	5.2	21.0	30.0
9z	45.5	34.1	21.0	100	58	0.0	36.0	36.0	31	42.4	40.0	100.0
10z	41.7	30.4	21.0	100	59	0.0	30.0	30.0	28			
11z	45	40.9	21.0	100	58	2.5	25.0	30.0	25	0.0	25.0	25.0
12z	43	33.7	21.0	100	57	1.2	30.0	32.0	21			
13z	41	45.6	21.0	100	55	34.6	40.0	100.0	30	0.0	30.0	30.0
14z	35.2	11.9	21.0	50	45	28.3	25.0	65.0	22.5			

Tabelul A4.39. Indicatorii statistici ai frecvenței în dinamică

Momentul Evaluării	Media Fr.	Media		Dev.std	Er.std	Min	Max	Q25	Mediana	Q75
		-95%	+95%							
transp.ATI	40.0	30.9	49.1	20.6	4.4	6.0	63.0	16.0	40.0	60.0
1z	35.7	30.0	41.3	21.0	2.8	10.0	80.0	13.0	40.0	60.0
2z	30.4	22.7	38.1	19.5	3.7	5.0	60.0	11.0	30.0	40.0
3z	25.8	15.2	36.5	22.8	5.1	5.0	80.0	10.0	14.0	40.0
4z	47.2	4.9	89.5	40.3	16.5	10.0	80.0	13.0	40.0	60.0
5z	26.4	12.2	40.7	18.5	6.2	7.0	60.0	13.0	20.0	40.0
6z	28.8	12.0	59.5	19.3	9.7	10.0	50.0	12.5	27.5	45.0
7z	41.3	6.6	75.9	21.7	10.9	10.0	60.0	27.5	47.5	55.0
8z	27.5	11.3	186.3	17.7	12.5	15.0	40.0	15.0	27.5	40.0
9z	21.5	16.5	129.5	12.0	8.5	13.0	30.0	13.0	21.5	30.0
10z	20.0			0.0		20.0	20.0	20.0	20.0	20.0
11z	10.0	12.4	22.4	5.0	2.9	5.0	15.0	5.0	10.0	15.0
12z	26.0	17.2	99.2	29.5	17.0	8.0	60.0	8.0	10.0	60.0
13z	38.2	20.8	97.2	47.5	21.3	8.0	80.0	10.0	13.0	40.0
14z	10.0	9.8	18.2	12.2	0.12	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0

Tabelul A4.40. Indicatorii statistici ai PIP în sala de nașteri / transport/ATI

Momentul Evaluării	Media PIP	Media		Dev.std	Er.std	Min	Max	Q25	Mediana	Q75
		-95%	+95%							
1 min	19.7	19.3	20.0	2.3	0.2	15.0	30.0	18.0	20.0	20.0
5 min	26.3	22.4	30.1	22.2	2.0	15.0	91.0	18.0	20.0	20.0
Transport/ATI	17.5	16.9	18.0	1.9	0.3	15.0	25.0	16.0	18.0	18.0

Tabelul A4.41. Indicatorii statistici ai PIP în sala de nașteri / transport/ATI vs. lot studiu

	Momentul Evaluării	Media PIP	Media		Dev.std	Er.std	Min	Max	Q25	Mediana	Q75
			-95%	+95%							
Lot I Nivel III	1 min	19.65	19.31	20.00	2.35	0.17	15.00	30.00	18.00	20.00	20.00
	5 min	26.34	22.43	30.24	22.24	1.97	15.00	91.00	18.00	20.00	20.00
	Transport/ATI	17.39	16.79	17.98	1.97	0.30	15.00	25.00	16.00	18.00	18.00
Lot II Nivel I, II	1 min	20.00			0.00		20.00	20.00	20.00	20.00	20.00
	5 min	18.00			0.00		18.00	18.00	18.00	18.00	18.00
	Transport/ATI	17.89	16.59	19.19	1.69	0.56	16.00	21.00	17.00	18.00	18.00

Tabelul A4.42. Indicatorii statistici ai PIP în sala de nașteri / transport/ATI vs. lot studiu

Momentul Evaluării	Reanimare	Media PIP	Media		Dev.std	Er.std	Min	Max	Q25	Mediana	Q75
			-95%	+95%							
1 min	VPPneopuff	19.5	19.2	19.9	2.1	0.2	15.0	30.0	18.0	20.0	20.0
	VPP BM INTUBATI	20.3	18.8	21.8	3.7	0.7	15.0	30.0	18.0	20.0	20.0
5 min	VPPneopuff	20.1	18.2	22.0	9.7	1.0	15.0	20.0	18.0	20.0	20.0
	VPP BM INTUBATI	17.1	16.3	18.0	1.4	0.4	15.0	20.0	16.0	17.5	18.0
Transport/ ATI	VPPneopuff	17.4	16.7	18.1	2.1	0.3	15.0	25.0	16.0	18.0	18.0
	VPP BM INTUBATI	17.3	16.5	18.2	1.5	0.4	15.0	20.0	16.0	18.0	18.0

Tabelul A4.43. Indicatorii statistici ai PIP în sala de nașteri / transport/ATI vs. lot studiu / metodă reanimare

LOT	Momentul Evaluării	Reanimare	Media PIP	Media		Dev.std	Er.std	Min	Max
				-95%	+95%				
Lot I Nivel III	1 min	VPPneopuff	19.5	19.2	19.9	2.1	0.2	15.0	30.0
		VPP BM	20.3	18.7	21.9	3.8	0.8	15.0	30.0
	5 min	VPPneopuff	20.1	18.2	22.0	9.7	1.0	15.0	30.0
		VPP BM	17.1	16.2	17.9	1.4	0.4	15.0	20.0
	Transp./ ATI	VPPneopuff	17.4	16.7	18.1	2.1	0.3	15.0	25.0
		VPP BM	17.3	16.1	18.6	1.7	0.6	15.0	20.0
Lot II Nivel I,II	1 min	VPP BM	20.0			0.0		20.0	20.0
	5 min	VPP BM	18.0			0.0		18.0	18.0
	Transp./ ATI	VPP BM	17.3	15.8	18.9	1.5	0.6	16.0	20.0

Tabelul A4.44. Indicatorii statistici ai PIP în dinamică

Momentul Evaluării	Media PIP	Media		Dev.std	Er.std	Min	Max	Q25	Mediana	Q75
		-95%	+95%							
1min	19.7	19.3	20.0	2.3	0.2	15.0	30.0	18.0	20.0	20.0
5min	26.3	22.4	30.1	22.2	2.0	15.0	91.0	18.0	20.0	20.0
transp.ATI	17.5	16.9	18.0	1.9	0.3	15.0	25.0	16.0	18.0	18.0
1z	17.7	17.2	18.2	2.0	0.2	14.0	25.0	16.0	18.0	18.0
2z	17.7	17.0	18.3	1.7	0.3	14.0	21.0	17.0	18.0	18.0
3z	18.1	17.5	18.7	1.1	0.3	16.0	20.0	18.0	18.0	18.0
4z	17.3	16.5	18.0	0.5	0.2	17.0	18.0	17.0	17.0	17.5
5z	18.4	16.1	20.8	3.0	1.0	15.0	25.0	17.0	18.0	19.0
6z	16.7	15.4	17.9	1.2	0.5	15.0	18.0	16.0	16.5	18.0

7z	18.8	16.4	21.1	1.5	0.7	17.0	20.0	17.5	19.0	20.0
8z	16.7	15.1	18.2	1.5	0.6	15.0	18.0	15.0	17.0	18.0
9z	18.3	14.5	22.1	1.5	0.9	17.0	20.0	17.0	18.0	20.0
10z	16.7	13.8	19.5	1.2	0.7	16.0	18.0	16.0	16.0	18.0
11z	17.5	11.1	23.9	0.7	0.5	17.0	18.0	17.0	17.5	18.0
12z	18.7	13.5	23.8	2.1	1.2	17.0	21.0	17.0	18.0	21.0
13z	17.3	14.5	20.2	1.2	0.7	16.0	18.0	16.0	18.0	18.0

Tabelul A4.45. Indicatorii statistici ai PIP în dinamică vs. loturi de studiu

Momentul evalurării	Nivel III				Nivel I, II				Nivel III - LISA			
	Media PIP	Dev.std	Min	Max	Media PIP	Dev.std	Min	Max	Media PIP	Dev.std	Min	Max
1min	19.7	2.4	15.0	30.0	20.0	0.0	20.0	20.0				
5min	26.3	22.2	15.0	91.0	18.0	0.0	18.0	18.0				
transp.ATI	17.4	2.0	15.0	25.0	17.9	1.7	16.0	21.0				
1z	17.3	1.8	14.0	25.0	18.8	2.3	16.0	25.0	18.0	0.0	18.0	18.0
2z	17.4	1.9	14.0	21.0	18.1	1.5	17.0	21.0	18.0	0.0	18.0	18.0
3z	18.1	1.1	16.0	20.0	18.0	0.0	18.0	18.0				
4z	17.0	0.0	17.0	17.0	17.3	0.6	17.0	18.0				
5z	17.2	3.4	16.0	25.0	17.5	1.7	15.0	18.0				
6z	16.7	1.2	15.0	18.0	18.1							
7z	16.4	1.7	17.0	20.0	18.0	0.0	18.0	18.0				
8z	15.0	0.0	15.0	15.0	17.3	1.2	16.0	18.0	18.0	0.0	18.0	18.0
9z	17.0	0.0	17.0	17.0	18.2				19.0	1.4	18.0	20.0
10z	17.0	1.4	16.0	18.0	18.1	0.0	16.0	16.0				
11z	17.2	0.0	18.0	18.0	17.6	0.0	17.0	17.0				
12z	16.9	2.8	17.0	21.0	18.0	0.0	18.0	18.0				
13z					18.0	0.0	18.0	18.0	16.0	0.0	16.0	16.0
14z												

Tabelul A4.46. Indicatorii statistici ai PEEP în sala de nașteri

LOT	Media PEEP	Media		Dev.std	Er.std	Min	Max	Q25	Mediana	Q75
		-95%	+95%							
Nivel III	4.94	4.57	5.31	2.22	0.19	2.00	3.00	5.00	5.00	5.00
Nivel I,II	5.00	5.00	5.00	0.00		5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
Nivel III(LISA)	4.94	4.84	5.03	0.25	0.04	4.00	5.00	5.00	5.00	5.00

Tabelul A4.47. Indicatorii statistici ai amplitudinii în dinamică

Momentul Evaluării	Media Ampl.	Media		Dev.std	Er.std	Min	Max	Q25	Mediana	Q75
		-95%	+95%							
1z	33.50	28.91	44.09	16.21	3.63	25.00	45.00	29.00	30.00	39.00
2z	36.6	31.41	46.96	29.61	7.40	22.00	45.00	30.00	40.00	57.50
3z	35.3	31.27	46.23	18.06	5.21	22.00	45.00	27.50	45.00	45.00
4z	34	22.24	43.24	8.49	6.00	28.00	40.00	28.00	34.00	40.00
5z	37.4	26.28	41.72	10.25	4.58	30.00	45.00	30.00	35.00	50.00
6z	43.5	34.12	45.12	28.28	20.00	22.00	45.00	22.00	28.00	45.00
7z	47.5	45.66	49.66	35.36	25.00	50.00	45.00	22.00	28.00	45.00
8z	33.5	21.04	43.04	67.18	47.50	22.00	45.00	25.00	52.50	45.00
9z	36	28.53	48.53	7.07	5.00	30.00	40.00	30.00	35.00	40.00
10z	42			0.00		22.00	45.00	22.00	28.00	45.00
11z	38.3	32.57	42.57	43.30	25.00	25.00	45.00	25.00	22.00	45.00
12z	33.5	29.86	44.86	24.75	17.50	25.00	45.00	25.00	42.50	45.00
13z	40	28.49	41.51	8.66	5.00	35.00	45.00	35.00	35.00	45.00
14z	40			0.00		22.00	40.00	40.00	40.00	40.00

Tabelul A4.48. Indicatorii statistici ai amplitudinii în dinamică vs. loturi de studiu

Momentul evaluării	Nivel III				Nivel I, II				Nivel III – LISA			
	Media Ampl.	Dev.std	Min	Max	Media Ampl.	Dev.std	Min	Max	Media Ampl.	Dev.std	Min	Max
1z	36.7	17.0	25.0	45.0	35	7.1	25.0	40.0				
2z	43.9	28.0	10.0	45.0	40	0.0	22.0	40.0	45.0	0.0	22	45.0
3z	42.1	14.7	25.0	45.0	48.25	24.9	22.0	40.0	25.0	0.0	25.0	40.0
4z	34.0	8.5	28.0	40.0	47.3							
5z	38.3	10.4	30.0	50.0	40	14.1	30.0	50.0				
6z	45.0	28.3	25.0	45.0	50							
7z	50.0	0.0	25.0	50.0	100	0.0	20.0	40.0				
8z	22.0	0.0	22.0	40.0	100	0.0	20.0	45.0				
9z	35.0	7.1	30.0	40.0	85							
10z	60.0	0.0	2.0	45.0	78							
11z	25.0	0.0	22.0	45.0	25	0.0	25.0	45.0				
12z	60.0	0.0	20.0	45.0	25	0.0	25.0	45.0				
13z	35.0	0.0	20.0	35.0	28	0.0	22.0	45				
14z	40.0	0.0	20.0	40.0								

Tabelul A4.49. Indicatorii statistici ai MAP în dinamică

Momentul Evaluării	Media MAP	Media		Dev.std	Er.std	Min	Max	Q25	Mediana	Q75
		-95%	+95%							
transp.ATI	8.0	7.6	8.3	0.9	0.2	7.0	10.0	7.0	8.0	8.0
1z	8.7	8.3	9.2	2.0	0.2	6.0	18.0	8.0	8.0	10.0
2z	9.2	8.6	9.8	1.9	0.3	6.0	14.0	8.0	8.0	10.0
3z	9.9	8.7	11.1	2.8	0.6	7.0	18.0	8.0	9.0	10.0
4z	8.3	5.5	11.0	1.7	0.9	6.0	10.0	7.0	8.5	9.5
5z	9.1	7.6	10.5	2.4	0.7	6.0	15.0	8.0	8.0	10.0
6z	9.4	7.8	11.0	1.9	0.7	7.0	12.0	8.0	9.0	11.0
7z	10.6	7.2	13.9	3.6	1.4	8.0	18.0	8.0	10.0	12.0
8z	9.0	6.4	11.6	2.4	1.0	8.0	14.0	8.0	8.0	8.0
9z	8.7	5.8	11.5	1.2	0.7	8.0	10.0	8.0	8.0	10.0
10z	8.8	5.2	12.3	2.2	1.1	7.0	12.0	7.5	8.0	10.0
11z	11.8	7.5	16.1	3.5	1.6	7.0	16.0	10.0	12.0	14.0
12z	9.8	0.9	18.6	5.6	2.8	6.0	18.0	6.5	7.5	13.0
13z	10.3	3.2	17.5	2.9	1.7	7.0	12.0	7.0	12.0	12.0
14z	12.0	3.2	17.5	1.1	0.5	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0

Tabelul A4.50. Indicatorii statistici ai MAP în dinamică vs. loturi de studiu

Momentul evaluării	Nivel III				Nivel I, II				Nivel III – LISA			
	Media MAP	Dev.std	Min	Max	Media MAP	Dev.std	Min	Max	Media MAP	Dev.std	Min	Max
transp.ATI	7.95	0.95	7.00	10.00	8.00	0.00	8.00	8.00				
1z	8.81	2.08	6.00	18.00	8.50	1.62	6.00	12.00				
2z	9.52	2.14	6.00	14.00	8.30	0.67	8.00	10.00	10.00	0.00	10.00	10.00
3z	9.24	1.86	8.00	15.00	12.00	4.64	7.00	18.00	10.00	0.00	10.00	10.00
4z	9.00	1.00	8.00	10.00	6.00	0.00	6.00	6.00				
5z	9.00	1.51	8.00	12.00	9.20	3.56	6.00	15.00				
6z	9.38	1.92	7.00	12.00								
7z	9.60	1.67	8.00	12.00	13.00	7.07	8.00	18.00				
8z	8.00	0.00	8.00	8.00	11.00	4.24	8.00	14.00				
9z	8.67	1.15	8.00	10.00								
10z	9.33	2.31	8.00	12.00	7.00	0.00	7.00	7.00				
11z	12.00	2.00	10.00	14.00	11.50	6.36	7.00	16.00				
12z	12.50	7.78	7.00	18.00	7.00	1.41	6.00	8.00				
13z	12.00	0.00	12.00	12.00	7.00	0.00	7.00	7.00				
14z	12.00	0.00	12.00	12.00								

Tabelul A4.51. Indicatorii statistici ai CPAP în dinamică

Momentul Evaluării	Media CPAP	Media		Dev.std	Er.std	Min	Max	Q25	Mediana	Q75
		-95%	+95%							
transp.ATI	4.69	4.56	4.82	1.01	0.07	1.00	16.00	4.00	5.00	5.00
1z	4.32	4.25	4.40	0.74	0.04	1.00	7.00	4.00	4.00	5.00
2z	4.52	4.29	4.75	0.74	0.11	3.00	7.00	4.00	5.00	5.00
3z	4.60	4.36	4.84	0.58	0.12	3.00	5.00	4.00	5.00	5.00
4z	4.36	3.87	4.84	0.84	0.23	3.00	5.00	4.00	5.00	5.00
5z	4.67	4.33	5.00	0.73	0.16	3.00	6.00	4.00	5.00	5.00
6z	4.38	3.92	4.85	0.77	0.21	3.00	5.00	4.00	5.00	5.00
7z	4.73	4.29	5.16	0.65	0.19	4.00	6.00	4.00	5.00	5.00
8z	4.33	3.88	4.79	0.82	0.21	3.00	6.00	4.00	4.00	5.00
9z	4.50	3.87	5.13	0.76	0.27	3.00	5.00	4.00	5.00	5.00
10z	4.78	4.44	5.12	0.44	0.15	4.00	5.00	5.00	5.00	5.00
11z	3.86	3.22	4.50	0.69	0.26	3.00	5.00	3.00	4.00	4.00
12z	4.50	3.58	5.42	0.58	0.29	4.00	5.00	4.00	4.50	5.00
13z	4.33	1.46	7.20	1.15	0.67	3.00	5.00	3.00	5.00	5.00
14z	4.33	3.48	5.19	0.82	0.33	3.00	5.00	4.00	4.50	5.00

Tabelul A4.52. Indicatorii statistici ai CPAP în dinamică vs. loturi de studiu

Momentul evalurării	Nivel III				Nivel I, II				Nivel III – LISA			
	Media CPAP	Dev.std	Min	Max	Media CPAP	Dev.std	Min	Max	Media CPAP	Dev.std	Min	Max
transp.ATI	4.61	1.14	1.00	6.00	4.84	0.47	3.00	5.00	4.97	0.30	4.00	6.00
1z	4.28	0.75	1.00	7.00	4.25	0.71	2.00	7.00	4.85	0.56	3.00	6.00
2z	4.54	0.79	3.00	7.00	4.46	0.66	3.00	5.00	5.00	0.00	5.00	5.00
3z	4.65	0.59	3.00	5.00	4.25	0.50	4.00	5.00	5.00	0.00	5.00	5.00
4z	4.37	0.92	3.00	5.00	4.33	0.82	3.00	5.00				
5z	4.45	0.52	4.00	5.00	4.86	1.07	3.00	6.00	5.00	0.00	5.00	5.00
6z	4.33	0.78	3.00	5.00	5.00	0.00	5.00	5.00				
7z	4.67	0.71	4.00	6.00	5.00	0.00	5.00	5.00				
8z	4.11	0.78	3.00	5.00	5.00	1.00	4.00	6.00	4.33	0.58	4.00	5.00
9z	4.40	0.89	3.00	5.00	4.00	0.00	4.00	4.00	5.00	0.00	5.00	5.00
10z	4.88	0.35	4.00	5.00	4.00	0.00	4.00	4.00				
11z	4.80	0.50	4.00	5.00	3.33	0.58	3.00	4.00				
12z	4.67	0.58	4.00	5.00	4.00	0.00	4.00	4.00				
13z	4.50	0.00	3.00	5.00	5.00	0.00	5.00	5.00	5.00	0.00	5.00	5.00
14z	4.25	0.96	3.00	5.00	4.50	0.71	4.00	5.00				

ANEXA 5
TABELE LA CAPITOLUL 5

Tabelul A5.1. Indicatorii statistici ai pH-ului din cordon în loturile de studiu

	Media	Media		Dev.std	Er.std	Min	Max	Q25	Mediana	Q75
	pH cordon	-95%	+95%							
Nivel III	7.33	7.32	7.34	0.11	0.01	6.94	7.57	7.28	7.35	7.40
Nivel I, II	7.07	6.46	7.68	0.38	0.19	6.50	7.30	6.85	7.24	7.29
Nivel III – fLISA	7.34	7.32	7.36	0.05	0.01	7.22	7.44	7.31	7.35	7.36
Total lot	7.33	7.31	7.34	0.12	0.01	6.50	7.57	7.28	7.35	7.40

Tabelul A5.2. Indicatorii statistici ai pH-ului în dinamică

Momentul Evaluării	Media	Media		Dev.std	Er.std	Min	Max	Q25	Mediana	Q75
	pH	-95%	+95%							
Cordon	7.33	7.31	7.34	0.12	0.01	6.50	7.57	7.28	7.35	7.40
m1	7.30	7.29	7.31	0.12	0.00	6.52	7.54	7.26	7.31	7.37
m2	7.32	7.31	7.34	0.12	0.01	6.72	7.53	7.29	7.35	7.39
m3	7.30	7.28	7.32	0.14	0.01	6.64	7.61	7.25	7.33	7.38
m4	7.28	7.25	7.31	0.15	0.02	6.72	7.53	7.23	7.33	7.38
m5	7.31	7.27	7.35	0.14	0.02	6.77	7.47	7.24	7.36	7.41
m6	7.36	7.33	7.39	0.08	0.01	7.15	7.51	7.32	7.35	7.41
m7	7.32	7.30	7.35	0.08	0.01	7.14	7.47	7.28	7.33	7.37
m8	7.32	7.27	7.37	0.08	0.02	7.13	7.42	7.29	7.31	7.37
m9	7.29	7.17	7.40	0.13	0.05	7.06	7.42	7.18	7.35	7.38
m10	7.28	7.15	7.40	0.05	0.03	7.23	7.33	7.23	7.27	7.33
m11	7.29	6.50	7.85	0.27	0.16	6.87	7.39	6.87	7.27	7.39
m12	7.34	7.27	7.40	0.01	0.00	7.33	7.34	7.33	7.34	7.34
m13	7.35	7.28	7.41	0.01	0.01	7.34	7.35	7.34	7.35	7.35
m14	7.34			0.00		7.34	7.34	7.34	7.34	7.34

Tabelul A5.3. Indicatorii statistici ai pH-ului în dinamică vs. loturi de studiu

Momentul evaluării	Nivel III				Nivel I, II				Nivel III – LISA			
	Media pH	Dev.std	Min	Max	Media pH	Dev.std	Min	Max	Media pH	Dev.std	Min	Max
Cordon	7.33	0.11	6.94	7.57	7.07	0.38	6.50	7.30	7.34	0.05	7.22	7.44
m1	7.30	0.10	6.77	7.52	7.29	0.15	6.52	7.54	7.27	0.07	7.16	7.47
m2	7.33	0.12	6.72	7.52	7.31	0.12	6.89	7.53	7.25	0.10	6.95	7.47
m3	7.28	0.14	6.64	7.47	7.35	0.12	6.91	7.61	7.22	0.14	6.98	7.40
m4	7.28	0.16	6.72	7.53	7.35	0.15	6.86	7.42	7.22	0.15	7.00	7.39
m5	7.30	0.15	6.77	7.46	7.34	0.09	7.08	7.47	7.23	0.04	7.20	7.26
m6	7.35	0.08	7.15	7.51	7.39	0.05	7.34	7.47	7.25	0.00	7.35	7.35
m7	7.30	0.09	7.14	7.43	7.37	0.06	7.29	7.47				
m8	7.32	0.08	7.13	7.42								
m9	7.29	0.13	7.06	7.42								
m10	7.28	0.05	7.23	7.33								
m11	7.18	0.27	6.87	7.39								
m12	7.34	0.01	7.33	7.34								
m13	7.35	0.01	7.34	7.35								
m14	7.34	0.00	7.34	7.34								

Tabelul A5.4. Indicatorii statistici ai PO₂ în dinamică

Momentul evaluării	Media PO ₂	Media		Dev.std	Er.std	Min	Max	Q25	Mediana	Q75
		-95%	+95%							
5 min	24.45	22.87	26.03	15.05	0.80	0.40	106.60	14.30	22.20	29.80
m1	44.07	42.47	45.67	20.71	0.81	2.50	198.50	34.00	41.80	49.70
m2	43.02	41.58	44.45	13.59	0.73	12.10	119.00	35.60	40.80	48.20
m3	42.00	39.25	44.75	16.87	1.39	4.10	126.00	32.40	39.00	49.40
m4	43.16	38.66	47.65	22.78	2.27	12.10	226.40	34.10	41.60	47.00
m5	39.41	36.32	42.50	10.42	1.54	20.20	70.80	31.10	38.20	46.90
m6	46.22	40.36	52.08	16.25	2.87	14.90	90.70	35.45	42.20	53.65
m7	45.57	40.21	50.93	17.64	2.66	22.20	100.00	33.70	40.60	54.50
m8	50.48	36.19	64.77	23.65	6.56	29.40	114.60	35.40	41.00	54.70
m9	39.15	27.44	50.86	14.01	4.95	25.10	60.40	26.85	36.15	50.85
m10	50.30	27.96	72.64	8.99	5.19	40.00	56.60	40.00	54.30	56.60
m11	57.43	2.20	112.67	22.23	12.84	31.80	71.50	31.80	69.00	71.50

m12	69.65	13.11	126.19	6.29	4.45	65.20	74.10	65.20	69.65	74.10
m13	47.25	31.37	63.13	1.77	1.25	46.00	48.50	46.00	47.25	48.50
m14	49.20	-	-	0.00		49.20	49.20	49.20	49.20	49.20

Tabelul A5.5. Indicatorii statistici ai PO₂ în dinamică vs. loturi de studiu

Momentul evaluării	Nivel III				Nivel I, II				Nivel III – LISA			
	Media PO ₂	Dev.std	Min	Max	Media PO ₂	Dev.std	Min	Max	Media PO ₂	Dev.std	Min	Max
5 min	8	15.13	0.4	106.6	29.67	13.63	13.1	45.60	23.92	14.62	6	54.50
m1	41.10	16.36	3.4	184.2	49.04	26.31	2.5	198.50	45.95	18.01	24.6	127.90
m2	40.85	12.40	12.1	98.5	48.80	16.01	27.7	119.00	47.62	7.25	24.9	54.70
m3	38.04	12.84	4.1	81.2	48.56	18.42	11.8	99.00	52.09	33.65	32.4	126.00
m4	40.26	12.06	12.1	83.7	45.91	15.63	20.9	84.40	62.62	80.44	31.5	226.40
m5	38.14	8.48	20.2	84.7	46.06	13.76	27.6	70.80	63.2	4.24	30	36.00
m6	43.22	13.86	20.9	85.6	58.10	20.17	27.3	90.70	64.61	0.00	35	35.00
m7	42.64	18.66	22.2	100	53.37	11.99	31.9	69.20				
m8	50.48	23.65	29.4	114.6								
m9	49.15	14.01	30.1	60.4								
m10	50.30	8.99	40	66.6								
m11	57.43	22.23	41.8	71.5								
m12	69.65	6.29	65.2	74.1								
m13	67.25	1.77	66	68.5								
m14	59.20	0.00	62.5	69.2								

Tabelul A5.6. Indicatorii statistici ai PCO₂ în dinamică

Momentul evaluării	Media PCO ₂	Media		Dev.std	Er.std	Min	Max	Q25	Mediana	Q75
		-95%	+95%							
5 min	39.6	38.3	41.0	13.1	0.7	4.4	95.3	30.1	39.0	47.0
m1	38.4	37.3	39.5	14.2	0.6	5.5	135.8	29.6	36.8	44.8
m2	37.1	35.2	39.0	18.2	1.0	7.0	261.0	28.1	34.4	40.5
m3	38.7	36.4	41.0	14.1	1.2	13.6	96.4	28.9	36.5	46.7
m4	41.6	38.3	44.9	17.0	1.7	17.3	112.3	30.0	37.0	47.5
m5	41.4	37.6	45.2	12.9	1.9	15.8	80.2	29.4	42.9	50.0
m6	35.6	31.5	39.8	11.5	2.0	15.8	74.1	27.5	36.0	41.7
m7	42.7	36.7	48.6	19.4	2.9	4.0	86.0	29.4	41.0	48.6
m8	40.0	33.3	46.7	11.1	3.1	26.2	59.3	30.2	36.7	47.4
m9	40.4	29.1	51.6	13.4	4.7	19.5	65.6	33.1	40.2	45.5
m10	47.7	29.7	65.8	7.3	4.2	41.5	55.7	41.5	46.0	55.7
m11	34.8	6.6	63.0	11.4	6.6	25.3	47.4	25.3	31.8	47.4
m12	34.0	15.6	52.5	2.1	1.5	32.6	35.5	32.6	34.0	35.5
m13	45.2	32.5	172.8	14.2	10.0	35.1	55.2	35.1	45.2	55.2
m14	53.1	32.5	92.8	8.3	4.2	53.1	53.1	53.1	53.1	53.1

Tabelul A5.7. Indicatorii statistici ai PCO₂ în dinamică vs. loturi de studiu

Momentul evaluării	Nivel III				Nivel I, II				Nivel III – LISA			
	Media PCO ₂	Dev.std	Min	Max	Media PCO ₂	Dev.std	Min	Max	Media PCO ₂	Dev.std	Min	Max
5 min	40.03	13.36	4.40	95.3	40.45	6.27	35.0	49.4	34.20	9.75	22.2	49.3
m1	39.67	13.73	11.70	135.8	35.64	14.13	5.5	124.7	41.75	17.93	24.8	120.0
m2	38.61	12.99	7.01	90.0	35.44	27.23	8.2	261.0	42.77	16.75	22.2	116.5
m3	39.45	13.88	15.30	96.4	35.82	14.46	13.6	89.0	46.32	13.01	33.4	65.2
m4	42.21	16.68	19.40	112.3	41.22	17.95	18.4	79.0	36.33	18.05	17.3	70.0
m5	41.89	12.33	15.80	60.1	40.58	14.54	22.8	80.2	39	18.81	25.7	52.3
m6	39.43	12.17	15.80	74.1	31.35	8.36	18.9	44.0	46	0.00	46.0	46.0
m7	43.76	16.63	25.30	86.0	29.01	20.40	4.0	68.0				
m8	40	11.08	26.20	59.3								
m9	40.36	13.42	19.50	65.6								
m10	43.73	7.26	41.50	55.7								
m11	44.83	11.36	25.30	47.4								
m12	44.05	2.05	32.60	35.5								
m13	44.15	14.21	35.10	55.2								
m14	43.1	0.00	53.10	53.1								

Tabelul A5.8. Indicatorii statistici ai HCO₃ în dinamică

Momentul evaluării	Media HCO ₃	Media		Dev.std	Er.std	Min	Max	Q25	Mediana	Q75
		-95%	+95%							
5 min	19.8	19.3	20.2	4.4	0.2	2.6	35.6	17.1	20.0	22.5
m1	18.8	18.4	19.2	5.0	0.2	3.5	50.9	16.2	18.8	21.3
m2	18.6	18.2	19.1	4.3	0.2	6.4	41.2	16.2	18.3	20.7
m3	18.6	17.8	19.5	5.0	0.4	5.3	40.3	15.6	18.1	21.0
m4	19.3	18.2	20.5	5.8	0.6	7.4	36.8	15.9	18.1	22.6
m5	20.2	18.3	22.2	6.8	1.0	6.4	41.0	16.9	19.1	24.4
m6	20.8	18.5	23.2	6.4	1.2	8.7	42.3	17.3	20.1	24.1
m7	22.1	20.5	23.8	5.3	0.8	13.9	32.1	18.0	21.4	25.4
m8	20.3	17.8	22.7	4.1	1.1	14.1	26.7	17.7	18.5	23.6
m9	20.6	16.0	25.2	5.5	1.9	12.0	28.2	16.4	21.3	24.6
m10	22.5	8.0	37.0	5.8	3.4	18.7	29.2	18.3	19.6	23.4
m11	23.3	6.8	38.7	9.2	5.3	6.0	24.0	21.4	24.0	25.0
m12	24.0	5.3	30.7	1.4	1.0	17.0	19.0	23.0	24.0	25.0
m13	25.5	11.4	27.9	0.9	0.7	19.0	20.3	24.5	25.5	26.3
m14	28.3			0.0		28.3	28.3	28.3	28.3	28.3

Tabelul A5.9. Indicatorii statistici ai HCO₃ în dinamică vs. loturi de studiu

Momentul Evaluării	Nivel III				Nivel I, II				Nivel III – LISA			
	Media HCO ₃	Dev.std	Min	Max	Media HCO ₃	Dev.std	Min	Max	Media HCO ₃	Dev.std	Min	Max
5 min	19.9	4.4	2.6	35.6	18.3	1.6	16.8	19.8	18.6	4.6	12.3	25.6
m1	19.6	5.1	5.3	50.9	17.4	4.6	3.5	32.9	17.9	4.5	9.5	28.8
m2	18.8	3.9	6.4	41.2	18.3	5.4	7.2	38.4	18.4	3.7	11.7	26.9
m3	18.5	5.0	5.3	40.3	19.1	5.0	8.5	31.8	22.3	3.6	13.4	23.1
m4	19.5	5.9	7.4	36.8	19.7	5.7	9.2	33.5	24.6	4.0	10.5	25.0

m5	19.8	6.9	6.4	41.0	21.5	7.0	11.0	38.4	25.3	0.7	18.0	26.0
m6	20.7	6.9	8.7	42.3	21.2	5.7	14.9	30.5	26.1	0.0	20.3	27.3
m7	21.9	4.7	14.4	29.9	22.7	7.0	13.9	32.1				
m8	20.3	4.1	14.1	26.7								
m9	20.6	5.5	12.0	28.2								
m10	22.5	5.8	18.7	29.2								
m11	22.9	9.2	6.0	24.0								
m12	22.3	1.4	17.0	26.5								
m13	24.6	0.9	19.0	27.5								
m14	28.3	0.0	28.3	28.3								

Tabelul A5.10. Indicatorii statistici ai BE în dinamică

Momentul evaluării	Media BE	Media		Dev.std	Er.std	Min	Max	Q25	Mediana	Q75
		-95%	+95%							
5 min	-5.11	-5.60	-4.61	4.72	0.25	-20.40	11.30	-7.70	-4.70	-2.10
m1	-7.28	-7.69	-6.87	5.29	0.21	-33.10	23.90	-10.00	-6.95	-4.30
m2	-7.32	-7.84	-6.80	4.96	0.27	-25.40	20.50	-9.50	-7.20	-4.50
m3	-7.53	-8.61	-6.46	6.57	0.54	-32.30	22.70	-10.90	-7.50	-4.30
m4	-7.58	-8.87	-6.28	6.61	0.65	-25.40	14.10	-10.60	-7.80	-3.70
m5	-6.13	-8.18	-4.08	6.83	1.02	-28.60	12.00	-9.90	-6.40	-2.20
m6	-5.73	-7.54	-3.93	5.01	0.89	-14.90	8.30	-8.15	-5.90	-3.15
m7	-3.08	-5.17	-0.98	6.90	1.04	-12.90	17.70	-7.60	-3.95	-1.10
m8	-4.60	-8.88	-0.32	7.08	1.96	-12.40	13.30	-8.70	-7.10	-0.70
m9	-4.21	-13.35	-0.03	7.97	2.82	-18.50	8.10	-12.00	-5.95	-3.60
m10	-3.13	-17.61	11.35	5.83	3.37	-7.80	3.40	-7.80	-5.00	3.40
m11	-4.82	-43.29	14.96	11.72	6.77	-27.60	3.00	-27.60	-8.90	-6.00
m12	-3.11	-17.45	4.15	1.20	0.85	-7.50	2.80	-7.50	-6.65	-5.80
m13	-2.15	-57.42	53.12	6.15	4.35	-6.50	2.20	-6.50	-2.15	2.20
m14	1.50			0.00		1.50	1.50	1.50	1.50	1.50

Tabelul A5.11. Indicatorii statistici ai BE în dinamică vs. loturi de studiu

Momentul evaluării	Nivel III				Nivel I, II				Nivel III – LISA			
	Media BE	Dev.std	Min	Max	Media BE	Dev.std	Min	Max	Media BE	Dev.std	Min	Max
5 min	-4.9	4.8	-20.4	11.3	-7.8	1.9	-9.2	-5.1	-6.9	4.1	-13.2	1.4
m1	-6.6	5.1	-27.1	23.9	-8.4	5.5	-33.1	14.7	-4.03	4.9	-16.6	3.3
m2	-7.2	4.4	-25.4	7.3	-7.8	6.4	-24.5	20.5	-3.6	3.6	-14.1	2.2

m3	-7.9	6.5	-32.3	12.4	-6.6	6.9	-24.5	22.7	-3.02	5.2	-17.5	-1.8
m4	-7.9	6.5	-25.4	7.0	-6.3	7.3	-19.9	14.1	-3.3	4.7	-16.0	-1.9
m5	-6.8	7.2	-28.6	7.2	-4.6	6.5	-13.7	12.0	-2.5	1.6	-7.6	-1.3
m6	-6.6	4.6	-14.9	1.4	-3.01	6.0	-8.1	8.3	-2.3	0.0	-4.0	-1.0
m7	-2.6	6.7	-10.7	17.7	-4.3	7.5	-12.9	10.0				
m8	-2.6	7.1	-12.4	13.3								
m9	-3.7	8.0	-18.5	8.1								
m10	-3.1	5.8	-7.8	3.4								
m11	-4.2	11.7	-27.6	-2.0								
m12	-3.65	1.2	-7.5	-1.8								
m13	-2.15	6.2	-6.5	2.2								
m14	1.5	0.0	1.5	1.5								

Tabelul A5.12. Indicatorii statistici ai SaO₂ în sala de nașteri / transport/ATI

Momentul Evaluării	Media SaO ₂	Media		Dev.std	Er.std	Min	Max	Q25	Mediana	Q75
		-95%	+95%							
1 min	63.7	62.1	65.3	14.9	0.8	31.0	91.0	53.0	68.0	75.0
5 min	82.5	81.4	83.6	10.1	0.6	32.0	98.0	80.0	85.0	89.0
Transport/ATI	60.1	58.0	62.3	18.1	1.1	12.1	98.1	45.0	61.0	75.0

Tabelul A5.13. Indicatorii statistici ai SaO₂ în sala de nașteri / transport/ATI vs. lot studiu

	Momentul evaluării	Media SaO ₂	Media		Dev.std	Er.std	Min	Max	Q25	Mediana	Q75
			-95%	+95%							
Lot I Nivel III	1 min	62.6	60.9	64.3	15.0	0.9	31.0	90.0	51.0	65.0	74.0
	5 min	82.2	81.0	83.4	10.5	0.6	32.0	98.0	80.0	85.0	89.0
	Transport/ATI	60.1	57.9	62.4	18.0	1.1	12.1	98.1	45.0	61.0	74.0
Lot II Nivel I, II	1 min	73.7	64.1	83.3	17.3	4.5	32.0	91.0	69.0	80.0	85.0
	5 min	85.5	80.2	90.8	9.6	2.5	60.0	95.0	80.0	89.0	92.0
	Transport/ATI	40.6	15.6	65.6	15.7	7.9	17.5	51.7	30.8	46.5	50.4
Lot III LISA	1 min	68.8	65.7	71.9	8.5	1.5	43.0	80.0	66.0	70.0	75.0
	5 min	83.3	81.4	85.2	5.1	0.9	70.0	90.0	80.0	83.0	88.0
	Transport/ATI	63.3	55.2	71.3	18.2	3.9	32.0	86.0	49.0	69.0	78.0

Tabelul A5.14. Indicatorii statistici ai SaO₂ în sala de nașteri / transport/ATI vs. metodă reanimare

Momentul Evaluării	Reanimare	Media SaO ₂	Media		Dev.std	Er.std	Min	Max	Q25	Mediana	Q75
			-95%	+95%							
1 min	Fără resuscitare	68.7	65.6	71.9	13.0	1.6	44.0	91.0	60.0	69.0	77.5
	VPPneopuff	61.9	59.7	64.0	15.1	1.1	31.0	88.0	50.0	66.0	73.0
	VPP BM	63.8	60.3	67.3	14.8	1.8	32.0	88.0	54.0	65.0	75.0
5 min	Fără resuscitare	87.8	86.1	89.5	6.6	0.9	71.0	98.0	84.0	89.0	92.0
	VPPneopuff	81.2	79.8	82.5	9.7	0.7	43.0	97.0	80.0	83.0	88.0
	VPP BM	76.8	71.9	84.6	12.2	1.4	32.0	96.0	79.0	85.0	89.0
Transport/ ATI	Fără resuscitare	77.3	53.7	81.0	18.2	1.8	17.5	98.1	41.2	55.6	72.0
	VPPneopuff	72.0	67.7	74.3	17.9	1.7	12.1	95.0	47.0	61.8	75.5
	VPP BM	62.9	58.3	67.4	18.1	2.3	31.0	98.0	49.0	62.0	78.0

Tabelul A5.15. Indicatorii statistici ai SaO₂ în dinamică

Momentul Evaluării	Media SaO ₂	Media		Dev.std	Er.std	Min	Max	Q25	Mediana	Q75
		-95%	+95%							
1min	63.7	62.1	65.3	14.9	0.8	31.0	91.0	53.0	68.0	75.0
5min	82.5	81.4	83.6	10.1	0.6	32.0	98.0	80.0	85.0	89.0
transp.ATI	60.1	58.0	62.3	18.1	1.1	12.1	98.1	45.0	61.0	75.0
1z	72.3	71.1	73.5	14.9	0.6	27.0	99.9	62.4	74.0	83.0
2z	71.0	68.5	73.5	15.0	1.3	28.6	98.0	60.0	72.7	80.8
3z	73.0	69.7	76.2	15.0	1.6	37.1	99.6	63.2	73.3	83.8
4z	78.6	75.5	81.8	12.5	1.6	38.0	97.3	72.4	79.3	87.8
5z	76.1	70.7	81.6	18.2	2.7	35.4	99.7	66.0	80.0	92.0
6z	70.7	65.9	75.5	13.8	2.4	32.0	97.0	65.0	72.5	78.0
7z	69.9	63.9	76.0	16.8	3.0	8.3	94.0	66.0	72.9	80.0
8z	68.1	61.9	74.3	16.3	3.0	32.7	96.0	55.3	70.2	80.0
9z	71.6	63.3	80.0	15.7	3.9	40.0	93.7	60.0	69.7	86.2
10z	72.3	51.8	73.7	20.5	5.1	33.0	94.5	41.5	63.2	80.2
11z	78.3	71.2	85.5	14.3	3.4	42.0	93.1	69.4	82.7	90.0
12z	79.4	59.5	78.9	17.6	4.5	41.4	96.0	52.6	71.3	82.1
13z	77.3	52.2	72.9	15.4	4.6	37.0	80.0	49.0	69.9	74.0
14z	79.4	72.5	86.4	10.9	3.1	62.0	96.0	73.4	80.0	86.8

Tabelul A5.16. Indicatorii statistici ai SaO₂ în dinamică vs. loturi de studiu

Momentul modificării în evoluție	Nivel III				Nivel I, II				Nivel III – LISA			
	Media SaO ₂	Dev.std	Min	Max	Media SaO ₂	Dev.std	Min	Max	Media SaO ₂	Dev.std	Min	Max
1min	62.6	15.0	31	90.0	73.7	17.3	32	91.0	68.8	8.5	43	80.0
5min	82.2	10.5	32	98.0	85.5	9.6	60	95.0	83.3	5.1	70	90.0
transp.ATI	60.1	18.0	25	98.1	40.6	15.7	17.5	51.7	63.3	18.2	32	86.0
1z	69.5	14.8	27	99.7	67.2	14.1	36.7	99.9	74.7	12.7	44	99.0
2z	69.7	15.1	28.6	97.3	73.3	15.7	41	98.0	76.9	9.4	60	89.0
3z	71.2	15.1	37.1	99.6	77.5	15.5	44	96.5	79.8	6.4	70	84.0
4z	75.8	13.0	38	93.1	80.0	12.2	38.9	97.3	82.8	6.8	69	85.0
5z	72.5	17.3	35.4	94.3	79.0	20.5	38	99.7	82.3	11.6	70	98.0
6z	69.5	13.6	32	94.5	71.6	16.9	45.9	97.0	79.5	9.3	65	87.0
7z	65.8	19.2	8.3	92.0	76.7	9.7	51	94.0	82.0	4.2	74	80.0
8z	64.7	13.3	47	89.4	73.6	21.8	32.7	96.0	83.5	13.2	76	80.0
9z	69.7	12.5	52	90.3	75.8	12.2	44	93.7	84.5	12.7	79	58.0
10z	63.1	21.6	57	94.5	76.0	18.3	40	73.4	85.7		81	
11z	68.7	14.5	60	86.0	78.4	9.1	48	93.1	87.5	0.0	83	83.0
12z	69.0	17.7	69	93.2	70.7	22.1	57	96.0	92.1	0.0	84	65.0
13z	61.5	14.5	69	79.0	72.3	0.0	65	41.3	94.2	4.2	85	80.0
14z	78.0	11.1	75	96.0	86.5	9.2	80	93.0				

ANEXA 6
TABELELE LA CAPITOLUL 6

Tabelul A6.1. Indicatorii statistici ai VG a nou-născuților în loturile de studiu vs. resuscitare

Lot	Resusci- tare	Media VG	Media		Dev.std	Er.std	Min	Max	Q25	Mediana	Q75
			-95%	+95%							
Lot 1	Fără	31.0	30.7	31.4	2.4	0.2	24.0	34.0	30.0	32.0	33.0
	VPP _{Neopuff}	29.8	29.4	30.1	2.2	0.2	25.0	34.0	28.0	30.0	32.0
	VPP BM	29.2	28.7	29.7	2.6	0.3	23.0	34.0	27.0	30.0	31.0
Lot 2	Fără	31.0	30.6	31.3	2.3	0.2	24.0	34.0	30.0	32.0	33.0
	VPP _{Neopuff}										
	VPP BM	30.3	29.7	30.8	2.4	0.3	24.0	34.0	29.0	31.0	32.0
Lot 3	Fără										
	VPP _{Neopuff}	29.1	28.6	29.7	1.6	0.3	26.0	32.0	28.0	29.0	30.0
	VPP BM										

Tabelul A6.2. Indicatorii statistici ai scorului Apgar al nou-născuților în loturile de studiu vs. resuscitare

Lot	Resusc.	Media Apgar	Media		Dev.std	Er.std	Min	Max	Q25	Mediana	Q75
			-95%	+95%							
Apgar 1 min	Fără	6.42	6.33	6.52	0.90	0.05	3.00	8.00	6.00	7.00	7.00
	VPP _{Neopuff}	5.76	5.61	5.90	1.08	0.07	1.00	7.00	5.00	6.00	6.00
	VPP BM	5.46	5.24	5.67	1.41	0.11	1.00	7.00	5.00	6.00	6.00
Apgar 5 min	Fără	7.27	7.18	7.37	0.91	0.05	1.00	9.00	7.00	7.00	8.00
	VPP _{Neopuff}	6.82	6.72	6.93	0.79	0.05	3.00	8.00	7.00	7.00	7.00
	VPP BM	6.59	6.42	6.76	1.08	0.08	2.00	8.00	6.00	7.00	7.00

Tabelul A6.3. Indicatorii statistici ai scorului Apgar la 1 min al nou-născuților în loturile de studiu vs. resuscitare

Lot	Resusc.	Media Apgar 1min	Media		Dev.std	Er.std	Min	Max	Q25	Mediana	Q75
			-95%	+95%							
Lot 1	Fără	6.57	6.45	6.68	0.82	0.06	3.00	8.00	6.00	7.00	7.00
	VPP _{Neopuff}	5.66	5.50	5.83	1.12	0.08	1.00	7.00	5.00	6.00	6.00
	VPP BM	5.73	5.51	5.96	1.14	0.11	2.00	7.00	5.00	6.00	6.00
Lot 2	Fără	6.23	6.07	6.39	0.97	0.08	3.00	8.00	6.00	6.00	7.00

VPP _{Neopuff}											
	VPP BM	5.05	4.64	5.46	1.67	0.21	1.00	7.00	4.00	5.00	6.00
Fără											
Lot 3	VPP _{Neopuff}	6.24	6.02	6.45	0.61	0.10	5.00	7.00	6.00	6.00	7.00
VPP BM											

Tabelul A6.4. Indicatorii statistici ai scorului Apgar la 5 min al nou-născuților în loturile de studiu vs. resuscitare

Lot	Resusci- tare	Media Apgar 5min	Media		Dev.std	Er.std	Min	Max	Q25	Mediana	Q75
			-95%	+95%							
Lot 1	Fără	7.41	7.30	7.52	0.78	0.05	4.00	9.00	7.00	8.00	8.00
	VPP _{Neopuff}	6.77	6.64	6.89	0.81	0.06	3.00	8.00	6.00	7.00	7.00
	VPP BM	6.73	6.57	6.90	0.84	0.09	4.00	8.00	6.00	7.00	7.00
Lot 2	Fără	7.09	6.93	7.26	1.03	0.08	1.00	9.00	7.00	7.00	8.00
	VPP _{Neopuff}	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	VPP BM	6.38	6.05	6.71	1.34	0.17	2.00	8.00	6.00	7.00	7.00
Lot 3	Fără										
	VPP _{Neopuff}	7.12	6.93	7.31	0.54	0.09	6.00	8.00	7.00	7.00	7.00
	VPP BM	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabelul A6.5. Coeficienții calculați și testul Wald în regresia multiplă privind factorii implicați în nevoia de resuscitare

METODA DE RESUSCITARE	B	S.E.	Wald	Sig. p-value	Hazard Ratio (HR) Exp(β)	95% CI for EXP(β)	
						Lower	Upper
VG	5.873	0.254	20.072	0.00247	5.0194	4.517	6.023
GN	2.094	0.241	3.953	0.0149	2.4110	1.748	3.108
Apgar 5 min	4.030	0.597	2.970	0.0328	2.2357	1.311	4.152
Tipul nașterii	0.260	0.293	0.072	0.1819	1.0542	0.563	1.576
Partea prezentabilă	0.941	1.987	0.167	0.0612	1.4132	0.182	4.697
CI – interval de confidență, df-grade de libertate, HR-rata hazardului (risc), SE-eroare standard							

Tabelul A6.6. Indicatorii statistici ai pH din cordonul nou-născuților în loturile de studiu vs.

resuscitare

Lot	Resusc.	Media pH cordon	Media		Dev.std	Er.std	Min	Max	Q25	Mediana	Q75
			-95%	+95%							
Lot 1	Fără	7.36	7.34	7.37	0.09	0.01	6.99	7.57	7.30	7.37	7.42
	VPP _{Neopuff}	7.31	7.29	7.33	0.12	0.01	6.94	7.55	7.26	7.34	7.38
	VPP BM	7.31	7.28	7.34	0.13	0.01	6.95	7.57	7.24	7.32	7.40
Lot 2	Fără	7.00	5.92	8.07	0.43	0.25	6.50	7.30	6.50	7.19	7.30
	VPP _{Neopuff}										
	VPP BM	7.07	6.46	7.68	0.38	0.19	6.50	7.30	7.11	7.24	7.30
Lot 3	Fără										
	VPP _{Neopuff}	7.34	7.32	7.36	0.05	0.01	7.22	7.44	7.31	7.35	7.36
	VPP BM										

Tabelul A6.7. Indicatorii statistici ai PO₂ ai nou-născuților în loturile de studiu vs.

resuscitare

Lot	Resusc.	Media PO ₂	Media		Dev.std	Er.std	Min	Max	Q25	Mediana	Q75
			-95%	+95%							
Lot 1	Fără	24.10	21.57	26.64	14.55	1.28	3.20	106.60	15.40	22.40	27.80
	VPP _{Neopuff}	22.98	20.43	25.52	13.83	1.28	0.40	94.90	13.95	19.60	28.55
	VPP BM	27.12	23.16	31.08	17.56	1.99	4.00	96.00	11.80	24.85	35.70
Lot 2	Fără	35.20	10.92	59.48	9.78	5.64	26.20	45.60	26.20	33.80	45.60
	VPP _{Neopuff}										
	VPP BM	29.68	10.98	43.37	13.63	6.82	13.10	45.60	27.30	30.00	42.10
Lot 3	Fără										
	VPP _{Neopuff}	23.92	17.89	29.95	14.62	2.92	6.00	54.50	13.90	20.70	32.90
	VPP BM										

Tabelul A6.8. Indicatorii statistici ai PCO₂ al nou-născuților în loturile de studiu vs.

resuscitare

Lot	Resusc.	Media PCO ₂	Media		Dev.std	Er.std	Min	Max	Q25	Mediana	Q75
			-95%	+95%							
Lot 1	Fără	38.72	37.00	40.45	9.96	0.87	17.30	66.00	31.60	39.25	45.50
	VPP _{Neopuff}	38.60	35.94	41.25	14.56	1.34	4.40	79.00	28.20	37.20	48.00
	VPP BM	44.27	40.83	47.71	15.45	1.73	18.30	95.30	32.45	40.55	53.70
Lot 2	Fără	40.70	21.69	59.71	7.65	4.42	35.00	49.40	35.00	37.70	49.40
	VPP _{Neopuff}										
	VPP BM	40.45	30.47	50.42	6.26	3.13	35	49.4	33.42	38.7	45.80
Lot 3	Fără										
	VPP _{Neopuff}	34.21	30.18	38.23	9.75	1.95	22.20	49.30	25.40	34.00	41.30
	VPP BM										

Tabelul A6.9. Indicatorii statistici ai HCO₃ al nou-născuților în loturile de studiu vs.

resuscitare

Lot	Resusc.	Media HCO ₂	Media		Dev.std	Er.std	Min	Max	Q25	Mediana	Q75
			-95%	+95%							
Lot 1	fără	20.73	19.86	21.61	5.04	0.44	2.60	35.60	18.20	20.50	23.80
	VPP _{Neopuff}	18.86	18.14	19.58	3.96	0.36	7.50	30.00	16.20	19.15	21.60
	VPP BM	20.07	19.29	20.85	3.50	0.39	11.10	29.30	18.20	19.95	22.15
Lot 2	fără	18.73	14.97	22.50	1.51	0.87	17.00	19.80	17.00	19.40	19.80
	VPP _{Neopuff}										
	VPP BM	18.25	15.75	20.75	1.57	0.78	16.80	19.80	17.50	18.20	19.20
Lot 3	fără										
	VPP _{Neopuff}	18.64	16.76	20.53	4.57	0.91	12.30	25.60	14.00	18.90	22.90
	VPP BM										

Tabelul A6.10. Indicatorii statistici ai EB al nou-născuților în loturile de studiu vs.

resuscitare

Lot	Resusc.	Media EB	Media		Dev.std	Er.std	Min	Max	Q25	Mediana	Q75
			-95%	+95%							
Lot 1	Fără	-3.84	-4.56	-3.12	4.11	0.36	-15.40	4.80	-6.30	-3.10	-1.60
	VPP _{Neopuff}	-6.18	-7.14	-5.23	5.22	0.48	-20.40	11.30	-9.30	-5.80	-3.00
	VPP BM	-4.85	-5.89	-3.81	4.63	0.52	-17.50	8.70	-7.70	-4.40	-1.60
Lot 2	Fără	-7.73	-13.41	-2.06	2.29	1.32	-9.20	-5.10	-9.20	-8.90	-5.10
	VPP _{Neopuff}										
	VPP BM	-7.78	-10.75	-4.80	1.87	0.93	-9.20	-5.10	-9.50	-8.40	-6.56
Lot 3	Fără										
	VPP _{Neopuff}	-6.95	-8.63	-5.26	4.08	0.82	-13.20	1.40	-10.70	-7.10	-3.70
	VPP BM										

Tabelul A6.11. Indicatorii statistici ai duratei oxigenoterapiei în loturile de studiu

Lot	Media Durata ventil.	Media		Dev.std	Er.std	Min	Max	Q25	Mediana	Q75
		-95%	+95%							
Nivel III (lotul 1)	4.9	3.5	6.2	10.6	0.7	1.0	101.0	1.0	2.0	4.0
Nivel I, II (lotul 2)	5.5	4.0	7.0	8.0	0.8	1.0	50.0	1.0	2.0	7.0
Nivel III –LISA (lotul 3)	4.5	3.1	5.8	3.8	0.7	1.0	18.0	2.0	3.0	6.0

Tabelul A6.12. Indicatorii statistici ai evoluției greutății nou-născuților în loturile de studiu

Lot	Media Diferenței în greutate (g)	Media		Dev.std	Er.std	Min	Max	Q25	Mediana	Q75
		-95%	+95%							
Nivel III	645.2	599.0	691.4	512.5	23.5	-240.0	2680.0	267.5	567.5	947.5
Nivel I, II	567.5	506.4	628.5	479.9	31.0	-1395.0	2350.0	220.0	492.5	847.5
Nivel III – LISA	714.6	582.1	847.1	379.8	65.1	-110.0	1470.0	479.0	695.0	995.0

Tabelul A6.13. Indicatorii statistici ai evoluției greutății nou-născuților în loturile de studiu

Lot		Media Difer.greut.	Media		Dev.std	Er.std	Min	Max	Q25	Mediana	Q75
			-95%	+95%							
Nivel III	suprav.	710.4	664.4	756.4	478.9	23.4	-130.0	2680.0	350.0	630.0	975.0
	decese	166.2	33.3	299.0	500.7	66.3	-240.0	2628.0	-20.0	0.0	150.0
Nivel I, II	suprav.	642.7	580.4	705.0	456.8	31.6	-1395.0	2350.0	340.0	550.0	900.0
	decese	60.5	-45.5	166.5	288.9	51.9	-170.0	1390.0	-70.0	-10.0	40.0
Nivel III – LISA	suprav.	761.4	639.3	883.5	338.7	59.9	70.0	1470.0	514.0	730.0	1002.5
	decese	-35.0	-988.0	918.0	106.1	75.0	-110.0	40.0	-110.0	-35.0	40.0

Tabel 6.14. Indicatorii statistici ai duratei de spitalizare în loturile de studiu

Lot	Media Durata spit. (zile)	Media		Dev.std	Er.std	Min	Max	Q25	Mediana	Q75
		-95%	+95%							
Nivel III	31.1	29.2	33.0	20.8	1.0	1.0	107.0	16.0	26.0	44.0
Nivel I, II	27.6	25.0	30.2	20.6	1.3	1.0	140.0	14.0	22.0	35.0
Nivel III –LISA	39.4	34.3	44.4	13.5	2.5	7.0	67.0	34.0	40.5	46.0





Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 5601

Pentru inovația cu titlul

**„APLICAREA METODEI DE APRECIERE NON-
INVAZIVĂ A CONCENTRAȚIEI OXIGENULUI ÎN
SÎNGELE ARTERIAL ÎN SALA DE NAȘTERE”**

Inovația a fost înregistrată pe data de
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
“Nicolae Testemițanu”

Se recunoaște calitatea de autor(i)

CRIVCEANSCAIA Larisa



Data eliberării 10 august 2017 a.

L.Ș.

(Semnătura autorizată)





Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 5600

Pentru inovația cu titlul
“ APLICAREA ÎN PRACTICĂ A CONCEPTULUI
HIPERCAPNIEI PERMISIVE PENTRU
PROFILAXIA DBP ȘI APARIȚIA SINDROMULUI
SCURGERII DE AER”

Inovația a fost înregistrată pe data de
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
“Nicolae Testemițanu”

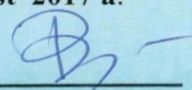
Se recunoaște calitatea de autor(i)

CRIVCEANSCAIA Larisa



Data eliberării 10 august 2017 a.

L.Ș.


(Semnătura autorizată)





Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 5599

Pentru inovația cu titlul
„METODA DE VENTILARE MECANICĂ CU
FRECVENȚĂ ÎNALTĂ (HFOV) A NOU-
NĂSCUȚILOR PREMATURI CU SDR DS CE
NECESITĂ SUPORT RESPIRATOR”

Inovația a fost înregistrată pe data de
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
“Nicolae Testemițanu”

Se recunoaște calitatea de autor(i)

CRIVCEANSCAIA Larisa



Data eliberării 21 iunie 2017 a.

L.Ș.

(Semnătura autorizată)





Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 5597

Pentru inovația cu titlul

**„APLICAREA METODEI DE ADMINISTRARE A
SURFACTANTULUI PRIN SONDA GASTRICĂ LA
NOU-NĂSCUȚII PREMATUR - LISA”**

Inovația a fost înregistrată pe data de
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
“Nicolae Testemițanu”

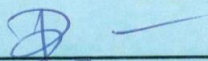
Se recunoaște calitatea de autor(i)

CRIVCEANSCAIA Larisa



Data eliberării 21 iunie 2017 a.

L.Ș.


(Semnătură autorizată)





Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 5596

Pentru inovația cu titlul

**“ APLICAREA DISPOZITIVULUI DE SUPORT
RESPIRATOR – T-PIECE LA NOU-NĂSCUȚII
PREMATUR ÎN SALA DE NAȘTERE”**

Inovația a fost înregistrată pe data de
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
“Nicolae Testemițanu”

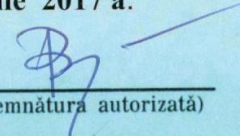
Se recunoaște calitatea de autor(i)

CRIVCEANSCAIA Larisa



Data eliberării 21 iunie 2017 a.

L.Ș.


(Semnătura autorizată)





Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 5575

Pentru inovația cu titlul

APLICAREA CPAP ÎN SUPORTUL RESPIRATOR NON-INVAZIV LA NOU- NĂSCUȚII PREMATURI

Inovația a fost înregistrată pe data de 15 mai 2017
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)

Crivceanscaia Larisa



Data eliberării 15 mai 2017

(Semnătura autorizată)



Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 5603

Pentru inovația cu titlul

**„UTILIZAREA SURFACTANTULUI ÎN
PROFILAXIA DISPLAZIEI
BRONHO-PULMONARE ȘI ROP”**

Inovația a fost înregistrată pe data de
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
“Nicolae Testemițanu”

Se recunoaște calitatea de autor(i)

CRIVCEANSCAIA Larisa

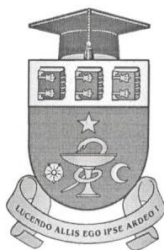


Data eliberării 10 august 2017 a.

L.Ș.

(Semnătura autorizată)





**UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU”**

“APROB”

**Prorector pentru activitatea științifică
IP USMF „Nicolae Testemițanu” din RM**

Prof. univ., dr. hab. în șt. med.,

Gh.ROJNOVEANU

19 septembrie 2017 a.

ACTUL nr. 59

DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI

(în procesul științifico-practic)

1. **Denumirea ofertei pentru implementare:** ”UTILIZAREA SURFACTANTULUI ÎN PROFILAXIA DISPLAZIEI BRONHO-PULMONARE ȘI ROP”
2. **Autorii:** Crivceansaia Larisa dr.șt.med.,conf.univer.
3. **Numărul inovației** Nr.5603 din 10 august 2017 a.
4. **Unde și când a fost implementată:** Propunere este implementată în Centrul Perinatal de nivel III “Petru STRATULAT” începând cu anul 2014.
5. **Eficacitatea implementării:** Efectul pozitiv al utilizării surfactantului reese din rezultatele obținute în acest studiu clinic. Reducerea incidenței DBP și ROP este o dovadă relevantă că metoda este practică și aplicată în managementul nou-născuților prematuri cu SDR DS îmbunătățește prognosticul acestora. Rezultatele obținute au fost expuse la conferințe științifico-practice, fiind acceptate ca un nou concept științifico-didactic și de perspectivă în managementul terapeutic.
6. **Obiecții/Propuneri:** Implementarea metodei propuse de autori și utilizată în activitatea didactică este o lucrare științifică, bine argumentată clinico-paraclinic este accesibilă tehnic, deschide noi perspective în optimizarea managementului terapeutic și pronosticul nou-născuților prematuri cu SDR DS.

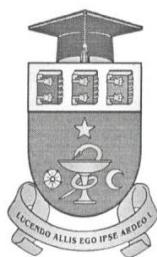
Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere

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

 **Sergiu GLADUN**

Șef departament știință,
Prof. univ., dr. hab.în șt. med.

 **Ghenadie CUROCICHIN**



UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU”

“APROB”

Prorector pentru activitatea științifică
IP USMF „Nicolae Testemițanu” din RM
Prof. univ., dr. hab. în șt. med.,
Gh.ROJNOVEANU

19 septembrie 2017 a.

ACTUL nr.58
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI
(în procesul științifico-practic)

1. Denumirea ofertei pentru implementare: "METODOLOGIA APLICĂRII SUPORTULUI RESPIRATOR AL NOU-NĂSCUȚILOR PREMATURE ÎN DINAMICĂ"
2. Autorii: Crivceansaia Larisa dr. în șt. med., conf. univ.
3. Numărul inovației Nr. 5602 din 10 august 2017a.
4. Unde și când a fost implementată: Propunerea este implementată în Centru Perinatal de nivelul III „Petrus STRATULAT” IMȘIC
5. Eficacitatea implementării: Eficacitatea implementării constă în efectuarea resuscitării cu posibilitatea setării presiunii respiratorii mai aproape de presiunea țintă prestabilită cu mai puțin variație, capacitatea de a furniza un inspir mai prelungit și un volum Tidal mai consistent, evitând din tubația și ventilația mecanică a prematurilor. Rezultatelor obținute au fost expuse la conferințe științifico-practice naționale și internaționale, în monografie „Strategii terapeutice în sindromul de detresă respiratorie prin deficit de surfactant la prematuri”, fiind acceptate ca un nou concept științifico-didactic și de perspectivă în managementul respirator în sala de naștere.
6. Obiecții/Propuneri: Implementarea metodei propuse de autori și utilizată în activitatea didactică este o lucrare științifică, bine argumentată clinico-paraclinic este accesibilă tehnic, deschide noi perspective în optimizarea managementului respirator al nou-născutului prematur și pronosticul perioadei neonatale. Fiind accesibil tehnic, eficient și argumentat economic-financiar, metoda este utilă de a fi aplicată în resuscitarea neonatală în sala de naștere.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere

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

Șef departament știință,
Prof. univ., dr. hab. în șt. med.

 Sergiu GLADUN

 Ghenadie CUROICHIN



INSTITUȚIE MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL MAMEI ȘI COPILULUI

"APROB"
Director al IMSP IMȘC R.Moldova
Dr. în st. med., conf. universitar
Sergiu GLADUN

nr _____ din _____ 20 _____

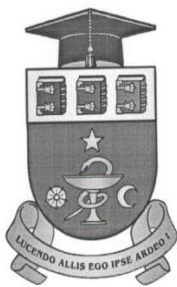
ACTUL
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI

- 1. Denumirea ofertei pentru implementare** "APLICAREA METODEI DE APRECIERE NON-INVAZIVĂ A CONCENTRAȚIEI OXIGENULUI ÎN SÎNGELE ARTERIAL ÎN SALA DE NAȘTERE"
- 2. Autorii:** Crivceanscaia Larisa, dr. în st. med., conf. univ.
- 3. Numărul inovației** Nr. 5601 din 10 august 2017 a.
- 4. Unde și când a fost implementată:** Propunerea este implementată în Centrul Perinatal de nivel III "Petru STRATULAT" și toate Centrele Perinatale de nivelul II din țară.
- 5. Eficacitatea implementării:** Eficacitatea este evaluată prin evoluția în dinamică a nou-născutului și aprecierea invazivă a gazelor sanguine. Noutatea științifică constă în estimarea unei noi metode de apreciere neinvazivă, rapidă și continuă a SaO_2 cu o importanță semnificativă practică, fiind un indicator cu valoare a stării copilului și determinarea rapidă a necesității și volumului de intervenții ce justifică avantaje multiple ale medicinei practice. Rezultatele obținute au fost expuse la conferințe științifico-practice naționale și internaționale, în monografie „Strategii terapeutice în sindromul de detresă respiratorie prin deficit de surfactant la prematuri”, fiind acceptate ca un nou concept științifico-didactic și de perspectivă în managementul respirator în sala de naștere.
- 6. Obiecții/Propuneri:** Implementarea metodei propuse de autor și utilizată în activitatea didactică este o lucrare științifică, bine argumentată clinic și paraclinic este accesibilă tehnic, necostisitoare, este cu succes utilizată în sălile de naștere și în dinamică. Fiind accesibilă tehnic, eficientă și argumentată economic-financiar, metoda este utilă de a fi aplicată și la nou-născuții cu greutate foarte mică și extrem de mică la naștere.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere

Vice director de cercetare,
Inovare și transfer tehnologic
Prof. univ., dr. hab. în st. med.


Ninel REVENCO



UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU”

“APROB”

Prorector pentru activitatea științifică
IP USMF „Nicolae Testemițanu” din RM
Prof. univ., dr. hab. în șt. med.,
Gh.ROJNOVEANU
_____ “ ” _____ 2017 a.

ACTUL nr.57
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI
(în procesul științifico–practic)

1. Denumirea ofertei pentru implementare”**APLICAREA METODEI DE APRECIERE NON-INVAZIVĂ A CONCENTRAȚIEI OXIGENULUI ÎN SÎNGELE ARTERIAL ÎN SALA DE NAȘTERE”**
2. Autorii:**Crivceanscaia Larisa**, dr.în șt.med., conf.univer
3. Numărul inovației **Nr. 5601 din 10 august 2017 a.**
4. **Unde și când a fost implementată:**Propunerea este implementată în Centrul Perinatal de nivel III “Petru STRATULAT” și toate Centrele Perinatale de nivelul II din țară.
5. **Eficacitatea implementării:**Eficacitatea este evaluată prin evoluția în dinamică a nou-născutului și aprecierea invazivă a gazelor sanguine. Noutatea științifică constă în estimarea unei noi metode de apreciere neinvazivă, rapidă și continuă a SaO2 cu o importanță semnificativă practică, fiind un indicator cu valoare a stării copilului și determinarea rapidă a necesității și volumului de intervenții ce justifică avantaje multiple ale medicinei practice.Rezultatele obținute au fost expuse la conferințe științifico-practice naționale și internaționale, în monografie „Strategii terapeutice în sindromul de detresă respiratorie prin deficit de surfactant la prematuri”, fiind acceptate ca un nou concept științifico-didactic și de perspectivă în managementul respirator în sala de naștere.
6. **Obiecții/Propuneri:** Implementarea metodei propuse de autor și utilizată în activitatea didactică este o lucrare științifică, bine argumentată clinic și paraclinic este accesibilă tehnic, necostisitoare,est cu succes utilizată în sălile de naștere și în dinamică. Fiind accesibilă tehnic, eficace și argumentată economic-financiar, metoda este utilă de a fi aplicată și la nou-născuții cu greutate foarte mică și extrem de mică la naștere.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere

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

 **Sergiu GLADUN**

Șef departament știință,
Prof. univ., dr. hab.în șt. med.

_____ **Ghenadie CUROCICHIN**



INSTITUȚIE MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL MAMEI ȘI COPILULUI

nr _____ din _____ 20 _____

Director al IMSP IMC R. Moldova
Dr. în şt. med., conf. universitar
Sergiu GLADUN



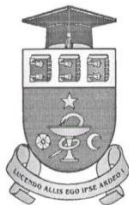
ACTUL
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI

1. **Denumirea ofertei pentru implementare:** "APLICAREA ÎN PRACTICĂ A CONCEPTULUI HIPERCAPNIEI PERMISIVE PENTRU PROFILAXIA DBP ȘI APARIȚIA SINDROMULUI SCURGERII DE AER"
2. **Autorii:** Crivceanscaia Larisa, dr. în şt. med., conf. univ.
3. **Numărul inovației** Nr. 5600 din 10 august 2017 a.
4. **Unde și când a fost implementată:** Propunere este implementată în Centrul Perinatal de nivel III "Petru Stratulat" începând cu anul 2013.
5. **Eficacitatea implementării:** Incidența mai scăzută în dezvoltarea bolii pulmonare cronice. Justificarea folosirii hipercapniei permissive în calitate de strategie de apărare a plămînilor, poate reduce volutrauma, reduce timpul folosirii VAP, ventilarea alveolară, numărul complicațiilor determinate de hipocapnie și mărirea eliberării oxigenului din hemoglobină în nivel tisular.
6. **Obiectii/Propuneri:** Implementarea metodei propuse de autor și utilizată în activitatea didactică este o lucrare științifică bine argumentată clinic și paraclinic, este accesibilă tehnic, deschide noi perspective în optimizarea managementului terapeutic al SDR DS la nou-născuții prematuri cu scopul reducerii riscului de DBP și sindromul scurgerii de aer. Fiind accesibil tehnic, eficient și argumentat economic-financiar, metoda este utilă de a fi aplicată în tratamentul și profilaxia DBP la nou-născuții prematuri.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere

Vice director
cercetare, inovare, transfer tehnologic
Prof. univ., dr. hab. în şt. med.

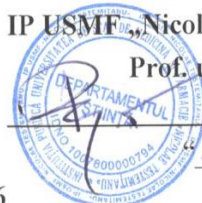
 Ninel REVENCO



UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU”

“APROB”

Prorector pentru activitatea științifică
IP USMF „Nicolae Testemițanu” din RM
Prof. univ., dr. hab. în șt. med.,
Gh.ROJNOVEANU
19 septembrie 2017 a.



ACTUL nr. 56
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI
(în procesul științifico–practic)

1. **Denumirea ofertei pentru implementare:** “APLICAREA ÎN PRACTICĂ A CONCEPTULUI HIPERCAPNIEI PERMISIVE PENTRU PROFILAXIA DBP ȘI APARIȚIA SINDROMULUI SCURGERII DE AER”
2. **Autorii:** Crivceanscaia Larisa, dr. în șt. med., conf. univ.
3. **Numărul inovației** Nr.5600 din 10 august 2017 a.
4. **Unde și când a fost implementată:** Propunere este implementată în Centrul Perinatal de nivel III “PetruStratulat” începînd cu anul 2013.
5. **Eficacitatea implementării:** incidență mai scăzută în dezvoltareaboliipulmonarecronice. Justificarea folosirii hipercapniei permissive în calitate de strategie de apărare a plămînilor, astel ea poate reduce volutrauma, reduce timpul folosirii VAP, ventilarea alveolară, numărul complicațiilor determinate de hipocapnieșimărireaeliberăriioxigenului din hemoglobin la niveltisular.
6. **Obiecții/Propuneri:** Implementarea metodei propuse de autor și utilizată în activitatea didactică este o lucrarea științifică bine argumentată clinic și paraclinic, este accesibilă tehnic, deschide noi perspective în optimizarea managementului terapeutic al SDR DS la nou-născuții prematuri cu scopul reducerii riscului de DBP șindromul scurgerii de aer. Fiind accesibil tehnic, eficace și argumentată economic-financiar, metoda este utilă de a fi aplicată în tratamentul și profilaxia DBP la nou-născuții prematuri.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere

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

Sergiu GLADUN

Șef departament știință,
Prof. univ., dr. hab. în șt. med.

Ghenadie CUROCICHIN



INSTITUȚIE MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL MAMEI ȘI COPILULUI

“APROB”
Director al IMSP-IMsC R.Moldova
Dr. în șt. med., conf. universitar
Sergiu GLADUN

nr _____ din _____ 20 _____



ACTUL

DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI

1. **Denumirea ofertei pentru implementare:** ”Metoda de ventilare mecanică cu frecvență înaltă (HFOV) a nou-născuților prematuri cu sdr ds ce necesită suport respirator”.

2. **Importanța propunerii.** Este un concept novator metodologic clinic bazat pe un studiu de cercetare în managementul suportului respirator la nou-născuții prematuri prin utilizarea unei presiuni constante de distensie pulmonară (MAP), și frecvențe respiratorii suprafizilogice (150-3000 b/minut 5-20 Hz; 1Hz =60 respirații) cu volume Tidal mai mici ca spațiul mort preconizat ca moment didactic și predictiv în optimizarea managementului respirator al prematurilor.

3. **Autorii propunerii:** Crivceanscaia Larisa, dr.în șt.med., conf.univ.

4. **Unde și când a fost implementată:** Propunere este implementată în Centrul Perinatal de nivel III “Petru STRATULAT” începând cu anul 2014.

5. **Eficacitatea implementării:** Eficacitatea implementării constă în aplicarea unei metode de ventilare care asigură un schimb de gaze bun cu ajutorul amplitudinii joase. Necesitatea unei metode de tratament în secțiile de reanimare și terapie intensivă pentru nou-născuții prematur cu HFOV pentru a îmbunătăți oxigenarea și ventilarea alveolare, micșorând frecvența maladiilor pulmonare cronice și eficacitatea în tratamentul sindromului scurgerii de aer. HFOV, ca element inovator, utilizează o presiune constantă de distensie pulmonară (MAP), și frecvențe respiratorii suprafizilogice (150-3000 b/minut 5-20 Hz; 1Hz =60 respirații) cu volume Tidal mai mici ca spațiul mort. Rezultatul obținute au fost expuse la conferințe științifico-practice naționale și internaționale, în monografie „Strategii terapeutice în sindromul de detresă respiratorie prin deficit de surfactant la prematuri”, fiind acceptate ca un nou concept științifico-didactică și de perspectivă în managementul respirator în sala de naștere.

6. **Obiectii/Propuneri:** Implementarea metodei propuse de autor și utilizată în activitatea didactică este o lucrare științifică, bine argumentată clinico-paraclinic, deschide noi perspective în optimizarea managementului terapeutic și pronosticul perioadei. Fiind eficientă și argumentată economic-financiar, metoda este utilă de a fi aplicată și în suportul respirator al nou-născuților prematuri cu SDR DS sever.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere

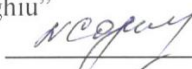
Șef clinică a CN ȘP CP „Natalia Gheorghiu”

dr.în med.

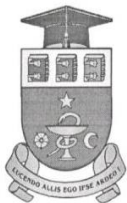
Vice director

cercetare, inovare, transfer tehnologic

Prof. univ., dr. hab.în șt. med.

 Natalia COJUȘNEANU

 Ninel REVENCO



UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

„NICOLAE TESTEMIȚANU”

“APROB”

Prorector pentru activitatea științifică
IP USMF „Nicolae Testemițanu” din RM
Prof. univ., dr. hab. în șt. med.,
Gh.ROJNOVEANU
19 septembrie 2017 a.

ACTUL nr. 55

DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI

(în procesul științifico-practic)

1. **Denumirea ofertei pentru implementare:** ”METODA DE VENTILARE MECANICĂ CU FRECVENȚĂ ÎNALTĂ (HFOV) A NOU-NĂSCUȚILOR PREMaturi CU SDR DS CE NECESITĂ SUPT RESPIRATOR”.
2. **Autorii:** Crivceanscaia Larisa, dr. în șt. med., conf. univ.
3. **Numărul inovației Nr. 5599 din 07 august 2017 a.**
4. **Unde și când a fost implementată:** Propunere este implementată în Centrul Perinatal de nivel III “Petru STRATULAT” începând cu anul 2014.
5. **Eficacitatea implementării:** Eficacitatea implementării constă în aplicarea unei metode de ventilare care asigură un schimb de gaze bun cu ajutorul amplitudinii joase. Necesitatea unei metode de tratament în secțiile de reanimare și terapie intensivă pentru nou-născuții prematur cu HFOV pentru a îmbunătăți oxigenarea și ventilarea alveolare, micșorând frecvența maladiilor pulmonare cronice și eficacitatea în tratamentul sindromului scurgerii de aer. HFOV, ca element inovator, utilizează o presiune constantă de distensie pulmonară (MAP), și frecvențe respiratorii suprafizilogice (150-3000 b/minut 5-20 Hz; 1Hz =60 respirații) cu volume Tidal mai mici ca spațiul mort. Rezultatele obținute au fost expuse la conferințe științifico-practice naționale și internaționale, în monografie „Strategii terapeutice în sindromul de detresă respiratorie prin deficit de surfactant la prematuri”, fiind acceptate ca un nou concept științifico-didactic și de perspectivă în managementul respirator în sala de naștere.
6. **Obiecții/Propuneri:** Implementarea metodei propuse de autor și utilizată în activitatea didactică este o lucrare științifică, bine argumentată clinico-paraclinic, deschide noi perspective în optimizarea managementului terapeutic și pronosticul perioadei. Fiind eficientă și argumentată economic-financiar, metoda este utilă de a fi aplicată și în suportul respirator al nou-născuților prematuri cu SDR DS sever.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere

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

Șef departament știință,
Prof. univ., dr. hab. în șt. med.

 Sergiu GLADUN

 Ghenadie CUROCICHIN



INSTITUȚIE MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ

INSTITUTUL MAMEI SI COPILULUI

Director a IMSP-IMsC R.Moldova

Dr. în șt. med., conf. universitar

Sergiu GLADUN

nr _____ din _____ 20 _____



ACTUL

DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI

1. **Denumirea ofertei pentru implementare:** "APLICAREA METODEI DE ADMINISTRARE A SURFACTANTULUI PRIN SONDĂ GASTRICĂ LA NOU-NĂSCUȚII PREMATUR - LISA"
2. **Autorii:** Crivceanscaia Larisa, dr. în șt. med., conf. univ.
3. **Numărul inovației Nr. 5597 din 21 iunie 2017a.**
4. **Unde și când a fost implementată:** Propunerea este implementată în Centru Perinatal de nivel III „Petru STRATULAT” IMsC.
5. **Eficacitatea implementării:** Eficacitatea implementării constă în daterminarea unei tehnici de administrare a surfactantului prin metoda non-invazivă cu scopul evitării efectele negative ale intubației și ventilației mecanice la nou-născuții prematuri care necesită suport respirator. Utilizarea metodei LISA, este sigură, nu implică riscuri enorme și este benefică în managementul nou-născutului prematur în vederea reducerii expunerii la ventilația mecanică, care ar putea produce un răspuns inflamator local pulmonar și sistemic și are un efect pozitiv la supraviețuitori, fără complicații majore. Această metodă poate fi ușor aplicată în practică.
6. **Obiecții/Propuneri:** Implementarea metodei propusă de autori și utilizată în activitatea didactică este o lucrare științifică, bine argumentată clinico-paraclinic, este accesibilă tehnic, deschide noi perspective în optimizarea managementului terapeutic și pronosticul nou-născutului. Fiind accesibil tehnic, eficace și argumentată economic-financiar, metoda este utilă de a fi aplicată suportul respirator la nou-născuții prematuri.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere

Vice director de cercetare,
Inovare și transfer tehnologic
Prof.univ., dr. hab. în șt. med.

Ninel REVENCO



UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU”

“APROB”

Prorector pentru activitatea științifică
IP USMF „Nicolae Testemițanu” din RM
Prof. univ., dr. hab. în șt. med.,
Gh.ROJNOVEANU
“19” septembrie 2017 a.

ACTUL nr. 53_

DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI

(în procesul științifico–practic)

1. Denumirea ofertei pentru implementare”APLICAREA METODEI DE ADMINISTRARE A SURFACTANTULUI PRIN Sonda GASTRICĂ LA NOU-NĂSCUȚII PREMATUR - LISA”
2. Autorii: Criveansaia Larisa, dr. în șt. med., conf. univ.
3. Numărul inovației Nr. 5597 din 21 iunie 2017a.
4. Unde și când a fost implementată: Propunerea este implementată în Centru Perinatal de nivelul III „Petru STRATULAT” IMȘIC .
5. Eficacitatea implementării: Eficacitatea implementării constă în daterminarea unei tehnici de administrare a surfactantului prin metoda non-invazivă cu scopul evitării efectele negative ale intubației și ventilației mecanice la nou-născuții prematuri care necesită suport respirator. Utilizarea metodei LISA, este sigură, nu implică riscuri enorme și este benefică în managementul nou-născutului prematur în vederea reducerii expunerii la ventilația mecanică, care ar putea produce un răspuns inflamator local pulmonar și sistemic și are un efect pozitiv la supraviețuitori, fără complicații majore. Această metodă poate fi ușor aplicată în practică.
6. Obiecții/Propuneri: Implementarea metodei propusă de autori și utilizată în activitatea didactică este o lucrare științifică, bine argumentată clinico-paraclinic, este accesibilă tehnic, deschide noi perspective în optimizarea managementului terapeutic și pronosticul nou-născutului. Fiind accesibil tehnic, eficace și argumentată economic-financiar, metoda este utilă de a fi aplicată suportul respirator la nou-născuții prematuri.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere

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

Șef departament știință,
Dr. hab. în șt. med., prof. univ.,

 Sergiu GLADUN

 Ghenadie CUROICHIN



INSTITUȚIE MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL MAMEI ȘI COPILULUI



nr _____ din _____ 20 _____

Dr. în șt. med., conf. universitar
Sergiu GLADUN

ACTUL

DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI

1. **Denumirea ofertei pentru implementare:** "APLICAREA DISPOZITIVULUI DE SUPT RESPIRATOR – T-PIECE LA NOU-NĂSCUȚII PREMATUR ÎN SALA DE NAȘTERE"
2. **Autorii:** Crivceanscaia Larisa dr. în șt. med., conf. univ.
3. **Numărul inovației** Nr.5596 din 21 iunie 2017 a.
3. **Unde și când a fost implementată:** Propunerea este implementată în Centru Perinatal de nivelul III „Petru STRATULAT” IMȘC.
5. **Eficacitatea implementării:** Eficacitatea implementării constă în efectuarea resuscitării cu posibilitatea setării presiunii respiratorii mai aproape de presiunea întă prestabilă cu mai puțină variație, capacitatea de a furniza un inspir mai prelungit și un volum Tidal mai consistent, evitând intubația și ventilația mecanică a prematurilor. Rezultatelor obținute au fost expuse la conferințe științifico-practice naționale și internaționale, în monografie „Strategii terapeutice în sindromul de detresă respiratorie prin deficit de surfactant la prematuri”, fiind acceptate ca un nou concept științifico-didactic și de perspectivă în managementul respirator în sala de naștere.
6. **Obiecții/Propuneri:** Implementarea metodei propuse de autori și utilizată în activitatea didactică este o lucrare științifică, bine argumentată clinico-paraclinic este accesibilă tehnic, deschide noi perspective în optimizarea managementului respirator al nou-născutului prematur și pronosticul perioadei neonatale. Fiind accesibil tehnic, eficient și argumentat economic-financiar, metoda este utilă de a fi aplicată în resuscitarea neonatală în sala de naștere.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere

Vice director de cercetare,
Inovare și transfer tehnologic
Prof. univ., dr. hab. în șt. med.

 Ninel REVENCO



UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU”

“APROB”

Prorector pentru activitatea științifică
IP USMF „Nicolae Testemițanu” din RM
Prof. univ., dr. hab. în șt. med.,
Gh. ROJNOVEANU
“28” septembrie 2017 a.

ACTUL nr.52

DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI
(în procesul științifico–practic)

1. **Denumirea ofertei pentru implementare:** “APLICAREA DISPOZITIVULUI DE SUPORT RESPIRATOR– T-PIECE LA NOU-NĂSCUȚII PREMATUR ÎN SALA DE NAȘTERE”
2. **Autorii:** Crivceansaia Larisa dr. în șt. med., conf. univ.
3. **Numărul inovației** Nr.5596 din 21 iunie 2017 a.
4. **Unde și când a fost implementată:** Propunerea este implementată în Centru Perinatal de nivelul III „Petru STRATULAT” IMȘiC.
5. **Eficacitatea implementării:** Eficacitatea implementării constă în efectuarea resuscitării cu posibilitatea setării presiunii respiratory mai aproape de presiunea țintă prestabilită cu mai puțin variație, capacitatea de a furniza un inspir mai prelungit și un volum Tidal mai consistent, evitând intubația și ventilația mecanică a prematurilor. Rezultatelor obținute au fost expuse la conferințe științifico-practice naționale și internaționale, în monografie „Strategii terapeutice în sindromul de detresă respiratorie prin deficit de surfactant la prematuri”, fiind acceptate ca un nou concept științifico-didactic și de perspectivă în managementul respirator în sala de naștere.
6. **Obiecții/Propuneri:** Implementarea metodei propuse de autori și utilizată în activitatea didactică este o lucrare științifică, bine argumentată clinico-paraclinic este accesibilă tehnic, deschide noi perspective în optimizarea managementului respirator al nou-născutului prematur și pronosticul perioadei neonatale. Fiind accesibil tehnic, eficace și argumentată economic-financiar, metoda este utilă de a fi aplicată în resuscitarea neonatală în sala de naștere.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere

Director a IMSP IMȘiC
Dr. în șt. med., conf. univ.

Sergiu GLADUN

Șef departament știință,
Prof. univ., dr. hab. în șt. med.

Ghenadie CUROCICHIN



INSTITUȚIE MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL MAMEI ȘI COPILULUI



"APROB"

Director al IMSP IMȘIC R. Moldova

Dr. în șt. med., conf. universitar

Sergiu GLADUN

nr _____ din _____ 20 _____

ACTUL

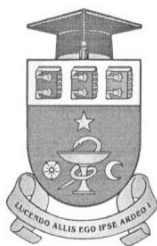
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI

1. **Denumirea ofertei pentru implementare, „APLICAREA CPAP ÎN SUPORTUL RESPIRATOR NON-INVAZIV LA NOU-NĂSCUȚII PREMATUREI ”**
2. **Autorii:** Crivceanscaia Larisa, dr. în șt. med., conf. univ.
3. **Numărul inovației:** Nr. 5575 din 15 mai 2017 a.
4. **Unde și când a fost implementată:** Propunere este implementată în Centrul Perinatal de nivel III “Petru STRATULAT” începând cu anul 2014.
5. **Eficacitatea implementării:** Eficacitatea implementării constă aplicarea CPAP precoce în sala de naștere cu acțiune pozitivă prin faptul că îmbunătățește oxigenarea, mărește capacitatea reziduală funcțională pulmonară, micșorează efortul respirator, normalizează frecvența respiratorie, menține volumul pulmonar, micșorează rezistența în căile respiratorii, păstrează surfactantul, reduce edemul alveolar, dilată laringele, reduce rezistența supraglotică, îmbunătățește sincronizarea mișcărilor respiratorii toracoabdominale, reduce șuntul dreapta- stînga prin reducerea necorespunderii raportului dintre ventilare și perfuzie.
6. **Obiecții/Propuneri:** Implementarea metodei propuse de autor și utilizată în activitatea didactică este o lucrare științifică bine argumentată clinic și paraclinic, este accesibilă tehnic, deschide noi perspective în optimizarea managementului terapeutic al SDR DS la nou-născuții prematuri și pronosticul perioadei postresuscitare. Fiind accesibil tehnic, eficace și argumentată economic-financiar, metoda este utilă de a fi aplicată cu succes în managementul respirator non-invaziv al nou-născuților prematuri.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere

Vice director de cercetare,
inovare și transfer tehnologic
Prof. univ., dr. hab. în șt. med.

Ninel REVENCO



UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU”

“APROB”

Prorector pentru activitatea științifică
IP USMF „Nicolae Testemițanu” din RM
Prof. univ., dr. hab. în șt. med.,
Gh.ROJNOVEANU
19 septembrie 2017 a.

ACTUL nr. 35

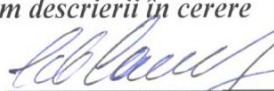
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI

(în procesul științifico-practic)

1. **Denumirea ofertei pentru implementare** „APLICAREA CPAP ÎN SUPORTUL RESPIRATOR NON-INVAZIV LA NOU-NĂSCUȚII PREMATURE ”
2. **Autorii:** Crivceanscaia Larisa, dr. în șt. med., conf. univ.
3. **Numărul inovației:** Nr. 5575 din 15 mai 2017 a.
4. **Unde și când a fost implementată:** Propunere este implementată în Centrul Perinatal de nivel III “Petru STRATULAT” începând cu anul 2014.
5. **Eficacitatea implementării:** Eficacitatea implementării constă aplicarea CPAP precoce în sala de naștere cu acțiune pozitivă prin faptul că îmbunătățește oxigenarea, mărește capacitatea reziduală funcțională pulmonară, micșorează efortul respirator, normalizează frecvența respiratorie, menține volumul pulmonar, micșorează rezistența în căile respiratorii, păstrează surfactantul, reduce edemul alveolar, dilată laringele, reduce rezistența supraglotică, îmbunătățește sincronizarea mișcărilor respiratorii toracoabdominale, reduce șuntul dreapta- stînga prin reducerea necorespunderii raportului dintre ventilare și perfuzie.
6. **Obiecții/Propuneri:** Implementarea metodei propuse de autor și utilizată în activitatea didactică este o lucrare științifică bine argumentată clinic și paraclinic, este accesibilă tehnic, deschide noi perspective în optimizarea managementului terapeutic al SDR DS la nou-născuții prematuri și pronosticul perioadei postresuscitare. Fiind accesibil tehnic, eficace și argumentată economic-financiar, metoda este utilă de a fi aplicată cu succes în managementul respirator non-invaziv al nou-născuților prematuri.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere

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

 **Sergiu GLADUN**

Șef departament știință,
Prof. univ., dr. hab. în șt. med.

 **Ghenadie CUROICHIN**



INSTITUȚIE MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL MAMEI ȘI COPILULUI



"APROB"

Director a IMSP IMȘC R.Moldova

Dr. în șt. med., conf. universitar

Sergiu GLADUN

nr _____ din _____ 20 _____

ACTUL
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI

1. **Denumirea ofertei pentru implementare:** "UTILIZAREA SURFACTANTULUI ÎN PROFILAXIA DISPLAZIEI BRONHO-PULMONARE ȘI ROP"
2. **Autorii:** Crivceanscaia Larisa dr.șt.med., conf.univer.
3. **Numărul inovației** Nr.5603 din 10 august 2017 a.
4. **Unde și când a fost implementată:** Propunere este implementată ca material didactic și științifico-practic în Centrul Perinatal de nivel III "PetruStratulat" începând cu anul 2014.
5. **Eficacitatea implementării:** Efectul pozitiv al utilizării surfactantului reese din rezultatele obținute în acest studiu clinic. Reducerea incidenței DBP și ROP este o dovadă relevantă că metoda este practică și aplicată în managementul nou-născuților prematuri cu SDR DS îmbunătățește prognosticul acestora. Rezultatele obținute au fost expuse la conferințe științifico-practice, fiind acceptate ca un nou concept științifico-didactic și de perspectivă în managementul terapeutic.
6. **Obiecții/Propuneri:** Implementarea metodei propuse de autori și utilizată în activitatea didactică este o lucrarea științifică, bine argumentată clinico-paraclinic este accesibilă tehnic, deschide noi perspective în optimizarea managementului terapeutic și pronosticul nou-născuților prematuri cu SDR DS.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere

Vice director a CN ȘP CP „Natalia Gheorghiu”
dr.în med.

Natalia COJUȘNEANU

Vice director
cercetare, inovare, transfer tehnologic
Prof. univ., dr. hab.în șt. med.

Ninel REVENCO

Seria: OȘ (operă științifică)

Numărul de înregistrare: 5740

Data înregistrării: 09.10.2017

Numărul cererii: 487

Denumirea obiectului: „Strategii terapeutice în sindromul de detresă respiratorie prin deficit de surfactant la prematuri (Monografie)”

Autor:

Crivcansaia Larisa **IDNP:** 0962408425716

Titularul drepturilor patrimoniale:

Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova **IDNO:** 1007600000794

L.S.

Sef Directie Drept de Autor



REPUBLICA MOLDOVA

Agenția de Stat pentru
Proprietatea Intelectuală

CERTIFICAT

DE ÎNREGISTRARE A OBIECTELOR
DREPTULUI DE AUTOR ȘI DREPTURILOR CONEXE

SERIA OȘ Nr. 5740
DIN 18.10.2017

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



Director General

CHIȘINĂU

Subsemnata, Crivceanscaia Larisa, declar pe răspundere personală că materialele prezentate în teza de doctor habilitat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizes că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Crivceanscaia Larisa

Data_____

CV al autorului

Nume, prenume	Crivceanscaia Larisa
Data, luna, anul nașterii	18.06.1953
Locul nașterii	Republica Moldova
Studii universitare	1972-1978 Studii superioare Academia de Pediatrie Adresa: Rusia, Sanct-Petersburg, str. Litovskaia 2
Studii postuniversitare	1978 – 1979 Studii post universitare de rezident la specialitate Pediatrie 1992-1995 Doctorantura la catedra Neonatologie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Stagii	2016, stagiul de perfecționare „Metode de perfecționare în ventilare artificială” Centrul regional de terapie intensivă, Iași, UMF „Gr. T. Popa”, Iași. Dan Stweart 2015. Polish Mother's Memorial Hospital- Research Institute in Lodz proiect de colaborare științifică a Institutului Mamei și Copilului din Moldova și Institucie Centrum Zdrowia Matki Polki 30 aprilie 2015. "2-nd Mediterranean Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery Workshop" Acibadem University. Turkey Istanbul 2014, 27-31 ianuarie. Seminar instructiv-practic „Managementul instituțional al calității. Îmbunătățirea proceselor” MS RM, Fundația CRED, APM, Chișinău, Moldova. 2014. Curs în Urgențe Pediatriche Modulul I. SCD, Repemol, MS RM CPSS 11-13 februarie 2013. Seminar științifico-practic pentru formator „Metodologia cursurilor de simulare” AMP RM Universitatea din Geneva Elveția. 2013, 27 iunie. Curs de formare continuă „Simularea în educația medicală continuă, aspecte etice în patologia malformativă neonatală”, Văratec, România. 2013, 11-14 iunie . Trening în baza de simulare în obstetrică de urgență AMP din RM CESIMED Cendtro de Simulcioa do Porto Portugalia 2013. Seminar însușirea tehnicii de aspirare traheo-bronșică cu circuit închis, bazat pe sistemul „KIMVENT” , Roman Kostolansky, Natalia Belii, Petru Stratulat, ENDO Chirurgie, Chișinău, Moldova. 2012, 21-23 iunie. Participare la workshop-ul cu tema “Noi strategii ventilatorii în tratamentul detresei respiratorii neonatale – ventilația cu frecvență înaltă” în cadrul proiectului de modernizare a sistemului de perinatologie în R.Moldova, Spitalul Clinic Județean de Urgență Mureș, Tîrgul-Mureș, România. 2012. Centrul regional de terapie intensivă, Iași, UMF „Gr. T. Popa”, Iași. Centrul de simulare. Participare la cursul de simulare „Resuscitarea nou-născutului” în cadrul proiectului de modernizare a sistemului de perinatologie în R. Moldova, România. 2011, 9-11 martie. Curs de formare de formatori „Suport Vital Avansat Pediatric”, în cadrul proiectului REPEMOL, Agenția Elvețiană de Dezvoltare și Cooperare SDC, Chișinău, Moldova. 2011, 21-23 martie. Seminar științifico-practic „Follow-up și kinetoterapia nou-născutului” MS RM AMP din RM împreună cu Centru Regional de Terapie Intensivă, Maternitatea Cuza Vodă din Iași, Chișinău, Moldova. 2011, 15 septembrie. Curs precongres „Decizii etice în terapia perinatală”, Iași, România. 2009, 9-13 februarie. Course on performing developmental follow up evaluations and stadardiyed testing using the Bayley Scales of Infabt Development, IMSP IMșiC, Chișinău, Moldova. 2009, iulie, septembrie, noiembrie. Curs de Formare de Formatori „Suport Vital Avansat Pediatric (SVAP)”, în cadrul proiectului REPEMOL, Agenția Elvețiană de Dezvoltare și Cooperare SDC, Chișinău, Moldova. 2009, 28 octombrie. Curs de Formare de Formatori „Urgențe Pediatriche”, în cadrul proiectului REPEMOL, Agenția Elvețiană de Dezvoltare și Cooperare SDC, Chișinău, Moldova. 2008, 19-20 martie. Seminarul „Infecția nozocomială și igiena mediului spitalicesc” MS RM, Biroul de cooperare a Elveței la Chișinău, AMP din RM, Chișinău, Moldova.

19. 2008,01-30 septembrie. Seminarul teoretic practic „Actualități în neonatologie”, MS RM, Universitatea din Louisville, Kentukz, SUA, AMP din RM, Chișinău, Moldova.
20. 2008,10-19 septembrie. Seminarul practic-teoretic „Actualități în neonatologie”, MS RM, Universitatea din Louisville, Kentukz, SUA, AMP din RM, Chișinău, Moldova.
21. 2008,01-30 septembrie. Seminarul practic-teoretic „Actualități în neonatologie”, MS RM, Universitatea din Louisville, Kentukz, SUA, AMP din RM, Chișinău, Moldova.
22. 2008, octombrie. 2 săptămâni. Stagiare în Besel, Elveția, Clinica universitară.
23. 2007, 17-20 aprilie. Participarea la atelierul de monitorizare și suport teritorial „Îngrijiri esențiale în perinatologie”, MS RM și Organizația Moldială a Sănătății, Biroul Regional pentru Europa, Chișinău, Moldova.
24. 2007, 22-24 mai. Participare la atelierul de lucru „Tehnici de ventilare la nou-născuți”, MS RM, AMP din RM și Centru Internațional de Sănătate din Basel, Chișinău, Moldova.
25. 2007, 28-30 mai. Seminarul „Programul S.T.A.B.L.E Cardiac” MS RM, AMP din RM, Universitatea din Louisville, Kentukz, SUA, Chișinău, Moldova.
26. 2007, 31mai- 01 iunie. Seminarul științifico-practic „Programul S.T.A.B.L.E Cardiac” MS RM, AMP din RM, Universitatea din Louisville, Kentukz, SUA, Chișinău, Moldova.
27. 2007, 16-17 octombrie. Participare la seminarul „Probleme de dezvoltare neurologică a nou-născutului” MS RM, Biroul Cooperare a Elveției la Chișinău, AMP din RM, Chișinău, Moldova.
28. 2007, 20-21 noiembrie. Participarea la seminarul științifico-practic „Perfecționarea capacităților în ventilarea mecanică pediatrică și neonatală” MS RM, IMSP ICȘDOS IMși C, Universitatea din Geneva, Elveția, AMP din RM, Chișinău, Moldova.
29. 2007, 8 decembrie. Participare la cursul de instruire „Reanimare Neonatală” , MS RM, IMSP ICȘDOS IMși C, sponsorizat de Biserica Isus Hristos „Sfintele ultimile zile”, Chișinău, Moldova.
30. 2006, 03-06 mai. Participare la seminarul „Auditul deceselor perinatale”, MS și Protecției Sociale al RM, Reprezentanța UNICEF Moldova Fundația SOROS, AMP din RM, Chișinău, Moldova.
31. 2006, 09-20 octombrie. The training course „Essential Perinatal Care” , World health organization regional office for Europe Ministry of Health and social protection, Chișinău, Moldova.
32. 2005, 27 iunie-02 iulie. Participare la seminarul „Dezvoltarea sistemului de supraveghere în asistența perinatală. Integrarea dovezilor în asistența perinatală”, IMS a RM, Reprezentanța UNICEF Moldova, IMSP ICȘDOS Mși C, Chișinău, Moldova.
33. 2005, 19-20 august. Participare la seminarul „Îngrijirea și tratamentul nou născuților cu dereglări respiratorii și encefalopatie hipoxico-ischemică”, MS RM, AMP din RM, Universitatea din Louisville, Kentukz, SUA, Chișinău, Moldova.
34. 2004, 27 septembrie. Participarea la seminar în calitate de facilitator „Îngrijiri esențiale ale nou-născutului”, MS a RM, Reprezentanța UNICEF Moldova, IMSP ICȘDOS IMși C, Chișinău, Moldova.
35. 2003, 08-09 octombrie. Cursuri de instruire „Reanimația neonatală”, MS RM, IMSP ICȘDOS IMși C, sponsorizat de Biserica Isus Hristos „Sfintele ultimile zile”, Chișinău, Moldova.
36. 2002, 8-13 aprilie. Participation in the Making Pregnancy Safer Evidence Based Mother and Newborn Care Course, World Health Organization Regional Office for Europe, Chișinău, Moldova.-
37. 2002, 2-5 iulie. Participation dans le cours de formation „ Le perfectionnement des medecins neonotologues dans les etats d'urgences neonatales”, Agence Universitaire de la Francophonie, Chișinău, Moldova.
38. 2001, 19-21 noiembrie. Participation in the Audit Methodologz and Quality of Abortion Care Workshop, Chișinău, Moldova.
39. 2000, 28 februarie- 4 martie. Participare la seminarul instructiv „Ocrotirea maternității în familie” , „Parteneriat la naștere” , „Partograma O.M.S.” , „Îngrijirea esențială a nou-născutului” și „Resuscitarea esențială a nou-născutului” , MS a RM, UNICEF, Chișinău, Moldova.

	40. 2000, 25-30 septembrie. Participare la seminarul de pregătire a formatorilor „ Nutriția în sarcină și în perioada alăptării la sân”, „Alimentația sugarului” și „Alimentația copilului în vîrstă de 0-3 ani”, MS a RM, UNICEF, Chișinău, Moldova. 41. 2000, 20 octombrie. Participare la seminarul instructiv „Codul Marcheting al substituenților laptelui matern” ,MS a RM, UNICEF, Chișinău, Moldova. 42. 1999, 24-31 mai. Participare la seminarul instructiv „Îngrijirea esențială a nou-născutului și alimentația la sân”,MS a RM, UNICEF, Chișinău, Moldova. 43. 1999, Octombrie-Noiembrie. Stagiul în serviciu Reanimație și Terapie Intensivă, spitalul „Misgav Ladach Spital General” Ierusalim, Israel. 44. 1998, 17 septembrie. Atended as participant the Course on „Antenatal Care: psycho-social support for the family”, MS a RM, UNICEF, Chișinău, Moldova. 45. 1998, 07-09 octombrie. Seminar instructiv „Problemele actuale în neonatologie”, cu specialiștii pediatri –neonatologi AFPA-Umanitare, Franța, UNICEF, Chișinău, Moldova. 46. 1997. Viena, Austria. Noile Tehnologii în neonatologie. 47. 1997, 27 martie. Cursuri de pregătire „Alimentația naturală. Conduita și promovarea într-un Spital Prieten al Copilului” , MS a RM, UNICEF, Chișinău, Moldova. 48. 1997, 25 noiembrie-08 decembrie. Seminar instructiv „Parteneriat la naștere” USAID, MS a RM, USA, O.M.S. /UNICEF, Chișinău , Moldova. 49. 1997,22-24 noiembrie. Workshop „Îngrijirea esențială a copiilor și alimentația naturală”, Biroul Regional pentru Europa O.M.S./UNICEF, Chișinău, Moldova. 50. 1995. Am obținut titlu de doctor în științe medicale, specialitatea „Pediatrie”, Institut de Cercetări Științifice în Domeniul Protecției Mamei și Copilului, str. Burebista 93, Chișinău 51. 1989. Departamentul de Neonatologie a Academiei de Pediatrie, Sanct-Petersburg, str. Litovskaia,2 52. 1979. Specializarea în neonatologie la Institutul de Perfecționare în medicină, Kharikov, Ucraina. 53. 1978-1979. Studii post universitare de rezident la specialitatea Pediatrie, La spitalul nr.1 din Chișinău, str. S. Lazo 52
Domeniile de interes științific	
Participări în proiecte științifice naționale și internaționale	1. 2006-2014, 06 mai. Atelierul Tehnic de capitalizare a realizărilor proiectului moldo-elvețian „Modernizarea sistemului de perinatologie în Republica Moldova”, lecțiilor învățate, provocărilor și căilor de urmat în viitor, Organizarea și realizarea sistemului de transportare neonatal. Proiect perinatologic, în calitate de executor. 2. 2014, 27-31 ianuarie. Managementul instituțional al calității. Îmbunătățirea proceselor. MS RM, Swiss TPH, AMP RM, CRED. 3. 2010, februarie, martie, octombrie. În calitate de lector la cursul „Suport Vital Avansat Pediatric (SVAP)”, în cadrul proiectului REPEMOL, agenția Elvețiană de dezvoltare și Cooperare, Chișinău, Moldova. 4. 2004, 28 decembrie. Certificat de inovator, inovația cu titlul „Utilizarea Alveofactului în tratamentul sindromului de detresă respiratorie la nou-născut”, MS a RM, înregistrată la USMF „N. Testemițanu”, Chișinău, Moldova. 5. 2004, 28 decembrie. Certificat de inovator, inovația cu titlul „Metoda nouă de spălare pe mâini cu utilizarea antisepticilor pentru efectuarea procedurilor în serviciile neonatale”, MS a RM, înregistrată la USMF „N. Testemițanu”, Chișinău, Moldova. 6. 2004, 28 decembrie. Certificat de inovator, inovația cu titlul „Metodă de utilizare a instrumentelor epidemiologice în aprecierea riscului de îmbolnăvire și deces neonatal”, MS a RM, înregistrată la USMF „N. Testemițanu”, Chișinău, Moldova. 7. 2004, 28 decembrie. Certificat de inovator, inovația cu titlul „Tehnica nouă de spălare pe mâini pentru activități de îngrijire în serviciile neonatale ”, MS a RM, înregistrată la USMF „N. Testemițanu”, Chișinău, Moldova. 8. 2004, 30 decembrie. Certificat de inovator, inovația cu titlul „Termometria și monitorizarea temperaturii corporale pentru prevenirea hipotermiei la nou-născuți”, MS a RM, înregistrată la USMF „N. Testemițanu”, Chișinău, Moldova.

	9. 2004, 30 decembrie. Certificat de inovator, inovația cu titlul „Metoda deschisă de îngrijire a bontului ombelical”, MS a RM, înregistrată la USMF „N. Testemițanu”, Chișinău, Moldova. 10. 2004, 30 decembrie. Certificat de inovator, inovația cu titlul „Tratamentul muzical în îngrijirea nou-născutului”, MS a RM, înregistrată la USMF „N. Testemițanu”, Chișinău, Moldova. 11. 2004, 30 decembrie. Certificat de inovator, inovația cu titlul „Metoda de alăptare precoce a nou-născutului pentru profilaxia infecției intrauterine”, MS a RM, înregistrată la USMF „N. Testemițanu”, Chișinău, Moldova. 12. 2004, 30 decembrie. Certificat de inovator, inovația cu titlul „Metoda de poziționare a copilului nou-născut în incubator și pătuc”, MS a RM, înregistrată la USMF „N. Testemițanu”, Chișinău, Moldova. 13. 2004, 30 decembrie. Certificat de inovator, inovația cu titlul „Folosirea unguentului „Traumel S” în perioada neonatală în tratamentul conservativ al cefalohematomului”, MS a RM, înregistrată la USMF „N. Testemițanu”, Chișinău, Moldova. 14. 2004, 30 decembrie. Certificat de inovator, inovația cu titlul „Utilizarea blanei de miel în îngrijirea nou-născutului”, MS a RM, înregistrată la USMF „N. Testemițanu”, Chișinău, Moldova. 15. 2004, 30 decembrie. Certificat de inovator, inovația cu titlul „Metoda Kangaroo la copii prematuri și cu masă mică la naștere”, MS a RM, înregistrată la USMF „N. Testemițanu”, Chișinău, Moldova. 16. 2012, 01 iulie. Certificat de inovator, inovația cu titlul „Metoda de expres – analiză și documentare clinico-anatomopatologică a biopsiei extemporanee al complexului placentar”, MS a RM, înregistrată la IMSP ICȘDOSM și C, Chișinău, Moldova. 17. 2012, 04 iulie. Certificat de inovator, inovația cu titlul „Metoda de biopsie extemporanee a complexului placentar în pronosticul perioadelor neonatale ale nou-născutului”, MS a RM, înregistrată la IMSP ICȘDOSM și C, Chișinău, Moldova.
Participări la foruri științifice (naționale și internaționale)	1. 2016, noiembrie, Radiologia Intervențională în Pediatrie, Paris, Franța. 2. 2015, 12 iunie, Conferința Națională „Patologia Extragenitală asociată sarcinii, nașterii și lăuziei” MS RM, USMF „N. Testemițanu” Societatea de Obstetrică și Ginecologie IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Moldova. 3. 2015, 23-24 octombrie. Al VII-lea Congres al Pediatriilor țărilor CSI „Copilul și societatea. Problema sănătății, dezvoltare și alimentație”, or. Soci, Rusia. 4. 2015, 28-30 octombrie. Научная сессия “От трансляционных исследований – к инновациям” посвященная 35 – летию ФГБУ “СЗФМИЦ имени В.А. Алмазова” Минздрава России. Санкт – Петербург. Россия. 5. 2015. Conferința, Produsele homeopatice în Pediatrie, Italia. 6. 2014, 12 iunie. Conferința Națională „Strategia optimizării sistemului perinatal și asistenței mamei-copilului în Republica Moldova” IMSP IMȘC, Chișinău, Moldova. 7. 2016, 2013 Congresul V-VIII al federației Pediatriilor Țărilor CSI al Pediatriilor și neonatologilor din RM. MS a RM, USMF “N. Testemițanu”, AMP RM, Federația Pediatriilor Țărilor CSI, Chișinău, Moldova. 8. 2014, septembrie. 8-th World Congress of Perinatal Medicine in Developing Countries " A healthy mother procreates the future" Cancun, Mexico. 9. 2014, Congresul de Perinatologie, Grecia. 10. 2013, Congresul Pediatriilor. Neonatal morbidity and mortality – prospective study in two level III maternity hospitals from different countries. Sankt Petersburg. 11. 2013, 22-24 mai. Congresul VI al Pediatriilor și Neonatologilor din Țările CSI. Impactul implementării noilor tehnologii în domeniul îngrijirii și tratamentului copiilor născuți prematuri cu o masă corporală extrem de mică asupra mortalității infantile. Chișinău. 12. 2013, 22 februarie. 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 staționarpînă la doi ani”, Chișinău, Moldova. 13. 2013, 17-18 aprilie, seminar “Controlul și profilaxia infecției oozomiale” MS a RM IMSP Institutul Mamei și Copilului, Asociația de Medicină Perinatală din Republica Moldova,

	Chişinău, Moldova. 14. 2013, 28-30 iunie, Conferinţa VI –a Zilele Neonatologiei Moldave “Patologia Malformativă neonatală” Văratec, România. 15. 2013. Probleme de alimentaţie, Germania. 16. 2012, 24-27 februarie. XVI Конгресс Педиатров России с Международным участием „Актуальные проблемы педиатрии” Москва, Россия. 17. 2012, 18-19 mai. Participare la Conferinţa a V-a „Zilele Neonatologiei Moldave” cu participare internaţională, or. Vadului lui Vodă, Republica Moldova. 18. 2012, 12 Septembrie. Conferinţa “Actualităţi în Perinatologie”, MoldMedizin, Centrului Internaţional de Expoziţii “Moldexpo” din cadrul Expoziţiei “MoldMedizin & MoldDent”, Chişinău, Moldova. 19. 2011, 24-26 iunie. Conferinţa “ Zilele Neonatologiei Moldave. Managementul calităţii în secţiile de obstetrică şi neonatologie”, Slănic Moldova, România. 20. 2011, 16-18 septembrie. Congresul Naţional de Neonatologie cu participare internaţională cu tema “Aspecte etice în neonatologie. Durerea la nou-născut”, Iaşi, România. 21. 2011. Conferinţa Ştiinţifică anuală a ICŞDOS IMŞIC, în comun cu Asociaţiile Republicane a medicilor obstetriceni-ginecologi, pediatrici şi neonatologi, consacrată realizărilor ştiinţifice efectuate de colaboratorii IMSP ICŞDOS IMŞIC în anul 2010, Chişinău, Moldova. 22. 2010. Conferinţa a III- a Moldo-Română “Zilele Neonatologiei Moldave” , AMP RM, s. Ivancea, Moldova. 23. 2010. Conferinţa Ştiinţifică anuală a ICŞDOS IMŞIC, în comun cu Asociaţiile Republicane a medicilor obstetriceni-ginecologi, pediatrici şi neonatologi, consacrată realizărilor ştiinţifice efectuate de colaboratorii IMSP ICŞDOS IMŞIC în anul 2009, Chişinău, Moldova. 24. 2009, 4-7 iunie. Conferinţa a II- a Moldo-Română “Zilele Neonatologiei Moldave. Nou-născutul cu risc”, AMP RM, Gura Humorului, România. 25. 2009, 28-30 octombrie. Congresul al V-lea al Pediatriilor şi Neonatologilor din Republica Moldova, cu participare internaţională, Chişinău, Moldova. 26. 2008, 30-31 mai. Conferinţa moldo-romană “Zilele neonatale”, AMP din RM, Asociaţia de Neonatologie din România, or. Vadului Vodă, Moldova. 27. 2007, 15-16 martie. Conferinţa ştiinţifică cu participare internaţională “Фізіологія патології новонароджених”, MS a Ucrainei, Academia de Medicină „P. L. Şupica”, or. Kiev, Ucraina. 28. 2006, 9-11 octombrie. Conferinţa II Naţională de Medicină Perinatală cu participare internaţională, APM din RM, Chişinău, Moldova. 29. 2005, 23 aprilie. Conferinţa ştiinţifico-practică cu participare internaţională „Terapia Antihomotoxică în practica pediatrică”, IMSP ICŞDOS IMŞIC, Societatea Internaţională de homotoxicologie şi medicină antixomotoxică, Chişinău, Moldova. 30. 2005, 05-06 octombrie, Conferinţa ştiinţifico-practică cu participare internaţională „Actualităţi în neurologia nou-născutului şi sugarului”, MS a RM, USMF „N. Testemiţanu” – 60ani, Chişinău, Moldova. 31. 2002, 19-21 iunie. XXVII Semaine Médicale Balkanique tenue à Chişinău, Moldova. 32. 2002, 28 septembrie. Simposiumul Ştiinţific Internaţional „Terapia antihomotoxică: performanţe şi oportunităţi”, Societatea Naţională de Medicină Biologică şi Terapia Antihomotoxică din Republica Moldova, Chişinău, Moldova. 33. 1998, 24-25 septembrie. II - науково-практичний конференції Асоціації акушерів-гінекологів України „Кесарів розтин у сучасному акушерстві”, Крим, Україна.
Lucrări ştiinţifice publicate	Monografii – 1 Articole, prezentări, cazuri clinice, teze - 54 Elaborări metodice – 18 Brevete de invenţie – 8 Acte de implementare - 16

	Manuale – 13 Ghiduri – 6 Module de instruire - 2
Premii, distincții, onorifice mențiuni, titluri	1. 2013, 22 mai. Diplomă pentru activitate prodigioasă în domeniul ocrotirii sănătății, responsabilitate, contribuție personală la dezvoltarea și perfecționarea cadrelor medicale și cu prilejul aniversării a 60 de ani. Acordat de către MS a RM, ministru sănătății domnul Andrei Usatîi. 2. 2013, 18 iunie. Diplomă pentru excelență în activitate. Acordată de către rectorul Universității de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”, rectorul universității Ion Ababii, Chișinău, Moldova. 3. 2012, 18-19 mai. Diplomă pentru participare în calitate de SPEAKER la Conferința a V-a „Zilele Neonatologiei Moldave” cu participare internațională, or. Vadului lui Vodă, Republica Moldova. 4. 2011, octombrie. Diplomă de excelență, în semn de deosebit respect și profundă recunoștință pentru meritele remarcabile în: suportul și promovarea tehnologiilor costeficiente și celor avansate în asistența neonatală esențială și cea comprehensivă cu impact asupra sănătății nou-născutului, pregătirea universitară și postuniversitară a cadrelor medicale din domeniul neonatologiei, participarea în procesul de elaborare a ghidurilor și protocoalelor naționale, cât și pentru eforturile conjugate în activitatea Asociației. Acordată de către Asociația de Medicină Perinatală din Republica Moldova, președinte Profesor Petru Stratulat, Chișinău, Moldova. 5. Diplomă pentru merite deosebite în activitatea Universității de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”, rectorul universității Ion Ababii, Chișinău, Moldova. 6. Diplomă de gradul al doilea, doamnei Larisa Crivceanschi, șef a secției reanimare nou-născuți, IMSP ICȘDOS IMȘIC, pentru activitatea îndelungată și rodnică pe tărîmul medicinei, rezultate remarcabile în dezvoltarea sistemului de sănătate, promovarea misiunii nobile și umane – ocrotirea sănătății populației țării, cu patriotism și sinceră credință în viitorul prosper al Moldovei și cu prilejul aniversării a 25-a de la fondarea instituției. Guvernul Republicii Moldova, Prim-Ministru Vasile Tarlev, Chișinău, Moldova.
Apartenența la societăți/asociații științifice naționale, internaționale	Vice Președintele Asociației de Medicină Perinatală din Republica Moldova.
Cunoașterea limbilor	Limba română – limba maternă, limba rusă – fluent, limba engleză – cu dicționarul
Date de contact de serviciu	Adresa: R. Moldova, mun. Chișinău, st. Ștefan cel Mare 165, cod poștal 2004 Telefon: +37369253257 Email: larisa.crivceanscaia@usmf.md crivceanscaialarisa@yahoo.com