

NEUROPROTECȚIA
ANTENATALĂ CU SULFAT
DE MAGNEZIU ȘI EVALUAREA
NEUROLOGICĂ LA DISTANȚĂ
A COPIILOR PREMATURI

Mariana SPRÎNCEAN^{1,2}, Petru STRATULAT^{1,2},
Ludmila EȚCO^{1,2}, Victor PETROV¹, Igor OPALCO¹,
Ala BURLACU¹, Elena PALADI¹,
¹IMSP Institutul Mamei și Copilului,
²USMF Nicolae Testemițanu

Summary

Antenatal neuroprotection with magnesium sulphate and distance neurological evaluation of premature children

In this bibliographic research is discussed the antenatal neuroprotection with sulphate of magnesium and neurological evaluation at distance of premature children. A big number of studies have demonstrated the positive role of antenatal administration of sulphate of magnesium as a fetal neuroprotector to women with a high risk of premature childbirth. The nature of neurological lesions is modified to premature children which were treated with magnesium sulphate at antenatal period, been neurologically evaluated at 1 year after birth. These children demonstrated a low level of risk for major neurological disorders.

Keywords: antenatal neuroprotection, neurological evaluation, premature child, magnesium sulfate

Резюме

Аntenатальная нейропротекция сульфатом магния и дистанционное обследование недоношенных детей

Данное библиографическое исследование поднимает вопрос антенатальной нейропротекции сульфатом магния и дистанционного исследования недоношенных детей. Множество работ доказали положительную роль лечения женщин с высоким риском преждевременных родов сульфатом магния в качестве фетального нейропротектора. Сущность неврологических поражений меняется у той категории недоношенных детей, которые принимали антенатальное лечение сульфатом магния, которые были неврологически обследованы в возрасте 1-го года жизни. Данная категория детей представляет собой низкий уровень риска для серьезных неврологических расстройств.

Ключевые слова: антенатальная нейропротекция, неврологическое обследование, недоношенный ребёнок, сульфат магния

Introducere

Ocrotirea sănătății neuropsihice a copiilor, în special a celor născuți prematur, cere o atenție deosebită în condițiile actuale ale dezvoltării sistemului de servicii în domeniul sănătății. De cele mai multe ori, la acești copii, încă în perioadele timpurii de dezvoltare ontogenetică, se constată prezența unor abateri neuropsihice stabile, care progresează treptat odată cu maturizarea, având consecințe grave pentru ei pe plan personal-social. La copiii născuți prematur se constată un risc sporit pentru dereglări neurologice majore, cum ar fi deficiențele mentale de la stadiul moderat până la cel sever – dizabilități neurosenzoriale, paralizia cerebrală și epilepsia [17, p. 50].

Datele literaturii denotă că în etiologia dizabilităților neurologice, în special a paraliziei cerebrale, intervin mai mulți factori care au o acțiune distructivă asupra dezvoltării creierului pe parcursul perioadelor ontogenetice timpurii. Principalii factori de risc al dereglărilor neurologice sunt *nașterile premature* (vârsta gestațională mai mică de 34 de săptămâni) și *greutatea foarte mică la naștere* (mai puțin de 1500 g), cauze care sunt responsabile pentru circa 17-32% din cazurile de dereglări neurologice la copii [23, p. 47].

În condițiile diagnosticării unor stări patologice, de exemplu paralizia cerebrală, dezvoltarea ulterioară nu urmează un ritm firesc, caracteristic copilului sănătos. În literatura de specialitate există mai multe definiții ale *paraliziei cerebrale infantile*. Astfel, în ultima definiție a paraliziei cerebrale, propusă de International Workshop on Definition and Classification of Cerebral Palsy de la Bethesda, Maryland, din 11-13 iulie 2004, se consideră că această maladie cuprinde un grup de tulburări de dezvoltare a funcției motorii și/sau posturale ce cauzează limitarea activității, care sunt atribuite tulburărilor nonprogresive, ce apar în creierul în dezvoltare fetal sau al copilului [2, p. 432].

Imaturitatea sistemului nervos la copiii de vârstă fragedă poate constitui o premisă importantă în vederea unei stimulări psihocomportamentale a copiilor prematuri. Stimularea timpurie a copiilor cu prematuritate este hotărâtoare din motivul plasticității enorme a creierului în primii ani de viață. Cercetătorul C.A. Beliaev susține că plasticitatea enormă a creierului copilului de vârstă fragedă și antrenamentul înlătură semnificația fatală a patologiei neurologice [32, p. 58].

Diagnosticul neurologic al copiilor de 1 an vârstă corectată, cu prematuritate și, mai ales, cu dereglări neurologice minore și majore, constituie o modalitate obiectivă de punere în evidență a diagnosticării afecțiunilor neurologice însoțite de retard psihomotor și cognitiv-verbal, precum și a aprecierii rezultatelor procesului neuropsihologic de depistare la timp a acestora, începând cu cele mai timpurii stadii ontogenetice. Evaluarea nou-născuților, pruncilor și copiilor de vârstă fragedă cu prematuritate furnizează

informația necesară pentru adaptarea lor la condițiile existenței umane în societate, bazate pe comportamente, competențe și cunoștințe [14].

Cercetările datelor privind copiii prematuri, care au primit antenatal sulfat de magneziu cu țel de neuroprotecție și au fost examinați neurologic la distanță, sunt actuale și necesare pentru a evalua efectul pe termen lung al intervențiilor medicale și pentru a identifica riscurile adverse neidentificate anterior. Domeniile de interes includ problemele sociale, neurologice, cognitive, comportamentale, problemele fizice, calitatea vieții legată de sănătate, rezultatele funcționale [12, p. 525].

Studiile timpurii și teoriile de cercetare a mecanismului acțiunii sulfatului de magneziu administrat antenatal cu scop de neuroprotecție, efectuate în anii '80 ai sec. XX, au arătat o descreștere a ratei hemoragiilor intraventriculare la copiii prematuri cu greutate foarte mică la naștere, născuți de la mame cu pre-eclampsie [11, p. 189]. Astfel, au apărut numeroase ipoteze și explicații în ceea ce privește expunerea la sulfatul de magneziu și rolul său ca neuroprotector antenatal. Sulfatul de magneziu administrat antenatal poate exercita un efect vasodilatator asupra vaselor cerebrale fetale, diminuând hipoxia și/sau ischemia indusă de afectarea cerebrală. Alte cercetări relevă că sulfatul de magneziu posedă un efect antiinflamator, ce rezultă din diminuarea producerii citochinelor proinflamatoare și radicalilor liberi, care ulterior duc la micșorarea morții neuronilor cerebrali, ce apare secundar inflamației. De asemenea, este bine cunoscut faptul că sulfatul de magneziu reglează receptorii neurotransmițătorului glutamat (NMDA), astfel micșorând trecerea calciului intracelular și modulând aportul intracelular de cationi și apă, evitând liza celulară [14, p. 312].

Unele studii observaționale, realizate de către Nelson și Grether și publicate la mijlocul anilor '90, sugerează că copiii prematuri, născuți de la mamele care au primit $MgSO_4$ ca tocolitic sau având alte indicații obstetricale, au avut o rată mai scăzută a paraliziei cerebrale, comparativ cu cei născuți prematur de femei care nu au fost expuse terapiei cu magneziu [20, p. 147]. Autorii menționați au fost cei care au salutat administrarea sulfatului de magneziu antenatal ca pe un progres major, ca dovadă că terapia magneziană acționează pentru a proteja creierul fetal în vederea diminuării complicațiilor neurologice ulterioare.

Rezultatele obținute în ultimele două decenii au fost de-a dreptul impresionante, dar și foarte controversate. Studiul efectuat de Marret et al. constată că expunerea la sulfatul de magneziu înainte de naștere reduce riscul paraliziei cerebrale cu aproximativ 90% din nou-născuții cu greutatea mai mică de 1500 gra-

me [15, p. 225]. Totuși, există cercetători – precum Greenfield et al. – mult mai sceptici, suspectând că tratamentul cu sulfat de magneziu a fost pur și simplu ales în cazul copiilor mamele cărora au avut preeclampsie, pentru că nu există dovezi substanțiale pentru această categorie de copii, iar rezultatul a fost bun pentru mai mulți copii cu o greutate mică la naștere datorită îmbunătățirii condițiilor din saloanele de terapie intensivă [7, p. 126].

Cercetările inițiate și descrise au servit drept fundament pentru alte cinci studii randomizate controlate și trialuri, precum BEAM, ACTOMgSO₄, PREMAG, MagNET, MAGPIE:

1. Trialul BEAM (2008), < 34 s.g./ 2g/12-24h. Concluzie: Rata dereglărilor neurologice moderate și a celor severe este semnificativ mai scăzută în grupul cu $MgSO_4$ (1,9% versus 3,5%; RR 0.55; 95% CI 0.32-0.95), N=2,241 [10, p. 181];

2. Trialul ActoMgSO₄ (2003), < 30 s.g. 4g/1g/24h. Concluzie: Grupul $MgSO_4$ duce la o rată semnificativ mai scăzută a dereglărilor neurologice (3,4% versus 6,6%) și la o rată mai redusă a decesului (17,0% versus 22,7%), N=1,255 [13, p. 291];

3. Trialul PREMAG (2007), < 33 s.g. 4g/1 priză. Concluzie: Expunerea la sulfatul de magneziu este protectoare față de dereglările neurologice majore și deces (OR 0.62, 95% CI 0.41-0.93), N=688 [14, p. 315].

Rezultatele trialurilor și studiilor americane au fost și sunt permanent în reflectorul dezbaterilor cercetătorilor, iar acestea au fost completate cu rezultatele trialurilor care au studiat evaluarea la distanță a copiilor prematuri ce au primit sulfat de magneziu antenatal. Un trial australian, realizat de Crowther et al. în 2003, a implicat 1255 de prematuri născuți până la 30 săptămâni de gestație ce au urmat $MgSO_4$ antenatal. Ei au fost evaluați neurologic la distanță în vederea diagnosticării dereglărilor neurologice majore și minore. Rezultatele studiului au arătat că la 99% din supraviețuitorii evaluați la 2 ani vârstă corectată a prematurului s-a constatat reducerea semnificativă a riscului dereglărilor neurologice și a paraliziei cerebrale (RR 0.53, 95%, CI 0.30-0.92) [5].

Un trial francez, efectuat de Marret et al. în 2007, implicând în studiu 688 nou-născuți prematuri la termenul de gestație mai mic de 33 săptămâni, a constatat rezultate similare (RR 0.86, 95%, CI 0.55-1.34) [15, p. 226]. Autorii au evaluat acești copii la distanță la 2 ani vârstă corectată a prematurului și au constatat reducerea semnificativă a decesului și a dereglărilor neurologice majore și minore.

Pe parcursul ultimului deceniu au fost desfășurate mai multe studii meta-analitice, precum:

1. Studiul Cochrane (2009), în care s-a confirmat rolul neuroprotector al terapiei magnezienice

administrare femeilor cu risc de naștere prematură. Numărul de femei (< 34 s.g.) care au urmat tratament cu sulfat de magneziu, pentru a beneficia de un făt fără dereglări neurologice, a fost de 63 (95%, CI 43 la 155), n=6,145 [3, p. 730];

2. Studiul NICHD (2009) – expunerea fetală la $MgSO_4$ la femeile cu risc de naștere prematură reduce semnificativ riscul dereglărilor neurologice, fără a majora riscul decesului (n=5,357) [10, p. 181];

3. Studiul AJOG (2009) – sulfatul de magneziu administrat femeilor cu risc de naștere înainte de termenul de 34 s.g. reduce riscul dereglărilor neurologice (n=5,357) [10, p. 183];

4. Studiul Colegiului American de Obstetrică și Ginecologie (2009) – sulfatul de magneziu administrat antenatal femeilor cu naștere prematură are efect neuroprotector față de dereglările neurologice cu afectarea motricității în copilăria fragedă pentru feteșii prematuri (n=4,446) [18, p. 1114].

Autorii studiilor randomizate, observaționale, multicentrice au ajuns ulterior la diferite rezultate adiționale. Unele dintre ele denotă că expunerea antenatală la sulfatul de magneziu nu reduce semnificativ riscul hemoragiilor intraventriculare, surdității și tulburărilor comportamentale [4, p. 935].

Cele mai mari studii mondiale și rezultatele acestora, deseori controversate, au servit drept imbold pentru studiul de către cercetătorii autohtoni a problemicii neuroprotecției antenatale, supravegherea neonatală și evaluarea la distanță a copiilor născuți prematur. În Republica Moldova, implementarea Programului de supraveghere neonatală, și anume Follow-up-ul neonatal, a fost realizată de către un grup de cercetători și specialiști în domeniul medicinei, în frunte cu profesorul universitar Petru Stratulat [24-28]. Problematika studierii aspectelor de dezvoltare neurologică a copiilor prematuri i-a preocupat, de asemenea, pe cercetătorii autohtoni L. Ețco, V. Petrov, A. Curteanu, I. Opalco, A. Burlacu, L. Pânzari, L. Crivceascaia, D. Rotaru, A. Magulciac, A. Miron, T. Carauș, A. Lupașcu, M. Sprincean și alții [6, 9, 25, 28, 33].

Conform acestor cercetători și specialiști, precum și potrivit analizei datelor studiilor unor savanți occidentali, Follow-up-ul este un program medical de supraveghere continuă a nou-născuților cu risc de sechele neurologice și neurosenzoriale după externarea din secția de terapie intensivă. Scopul programului Follow-up este de a reduce incidența apariției sechelelor și severitatea acestora prin depistarea copiilor cu risc de la primele semne clinice de boală și prin îndrumarea lor către servicii de specialitate [6, p. 125; 16, p. 11]. Obiectivele specifice ale supravegherii sunt: descoperirea timpurie a anomaliilor neurocomportamentale, tratament

administrat la timp, realizat prin cooperarea specialiștilor cu profil divers, recunoașterea anomaliilor tranzitorii și, foarte important, comunicarea cu părinții și acordarea suportului medical, psihologic, pentru a facilita dezvoltarea armonioasă a foștilor prematuri [13, p. 290].

Examenul neurologic al copilului mic este o parte integrantă a evaluării dezvoltării neurologice din programul de supraveghere la distanță, dar rămâne descris și standardizat, în unele protocoale de cercetare, la un nivel insuficient și nesatisfăcător [2, p. 430]. Această evaluare timpurie poate identifica copiii cu dereglări neurologice ușoare, moderate și severe.

Examinarea neurologică în cadrul programului de supraveghere la distanță este foarte importantă, deoarece starea copiilor cu tulburări neurologice ușoare sau tranzitorii de multe ori se poate îmbunătăți în timp, spre deosebire de copiii cu dereglări neurologice timpurii severe, care sunt mai puțin susceptibile la tratament și nu se ameliorează în timp.

Se cunoaște că bebelușii cu greutate mică la naștere (GMN <2500 g) au o incidență de 6-8% de a dezvolta dereglări neurologice majore; cei născuți cu greutate foarte mică (GFMN <1500 g) au o incidență de 14-17%, iar cei cu greutate extrem de mică la naștere (GEMN <1000 g) au o rată de 20-34% [8, p. 1260].

Așadar, există o corelație între greutatea la naștere și severitatea handicapului neurologic: cu cât este mai mică greutatea la naștere, cu atât este mai mare gradul dereglărilor neurologice. Aceași relație invers proporțională există între vârsta gestațională și prevalența handicapului neurologic. În comparație, dizabilități neurologice majore apar la 5% din nou-născuții la termen.

Cercetările în domeniu efectuate de Hack și Taylor denotă că natura leziunilor neurologice se schimbă la categoria de prematuri care au primit sulfatul de magneziu antenatal și au fost evaluați la 1 an vârstă corectată și prezintă un risc scăzut pentru dereglări neurologice majore [10, p. 184]. Aceste manifestări pot fi recunoscute prin tehnici de evaluare psihoneurologică și programe de evaluare la distanță. Totuși, rezultatele studiilor întreprinse constată o prevalență înaltă a dereglărilor neurologice minore, cu o tendință de creștere, în special la copiii prematuri cu greutatea mică la naștere și vârsta gestațională până la 34 s.g. [29, p. 1220].

Potrivit lui Moore et al., categoria de dizabilități neurologice minore la copiii prematuri care au primit antenatal terapie cu magneziu include patologii neurologice precum: deficitul cognitiv și de învățare, intelectul de limită până la retard mental ușor-moderat, tulburări cu deficit de atenție și hiperactivitate

(ADHD), dereglări neuropsihologice specifice, tulburări de comportament [19].

Aylward et al. menționează că rata înaltă a dereglărilor neurologice minore se întâlnește la 50-70% din prematurii cu GFMN și născuți la termenul de 28-32 s.g., cu o corelație invers proporțională între greutatea la naștere și vârsta gestațională [2, p. 436]. Copiii cu GFMN/GEMN și cei născuți prematur până la termenul de 34 s.g. prezintă un risc crescut pentru sechele neurologice. Dintre acești copii, 25-40% cazuri necesită educație în instituții de învățământ speciale, iar 60-70% au nevoie de programe speciale adaptate de instruire în școli. Dintre copiii născuți prematur la termenul de 34-36 săptămâni de gestație, 17% solicită un program special de instruire în școli, în comparație cu o rată de 2,3-8% dintre copiii născuți la termen [18, p. 1114]. Mai mult ca atât, aceste probleme nu apar izolat, copiii afectați deseori au mai multe probleme concomitente care produc dificultăți de instruire. Un aspect important în soluționarea acestei probleme subtile poate fi identificarea timpurie în primul an de viață și în perioada copilăriei fragede a dereglărilor neurologice minore la copiii prematuri.

Copiii cu greutate foarte mică la naștere au nevoie de evaluări neurologice, deoarece aceștia sunt supuși la complicații ce implică sistemul nervos central (SNC). Sistemul nervos central al copilului din grupul de risc este potențial supus la perturbări de dezvoltare [17, p. 50]. Nașterea prematură schimbă progresia temporo-spațială a structurilor cerebrale (spre exemplu, de migrație, de organizare, de diferențiere și de mielinizare) și modifică arhitectura creierului. De asemenea, se dezvoltă diferite modificări postnatale vizuale, auditive, tactile și vestibular-proprioceptive. Sistemul nervos central al fetușilor și al nou-născuților din grupul de risc, de asemenea, frecvent este expus acțiunii unor factori, precum infecțiile materne, encefalopatiile hipoxico-ischemice, hemoragiile intraventriculare sau leucomalaciile periventriculare.

Prematuritatea extremă (greutatea < 1000 g sau vârsta gestațională mai mică de 28 s.g.), indiferent de alți factori exogeni și endogeni, crește riscul afecțiunilor SNC, inclusiv hemoragiei intraventriculare de gradul III sau IV, leucomalaciei periventriculare și convulsiilor [23, p. 46]. Mai mult decât atât, diverse afecțiuni somatice și concomitente pot agrava riscul complicațiilor neurologice. Autorii Marlow, Vohr et al. menționează că astfel de condiții pot fi: traumatismul extracranian și intracranian; tulburările respiratorii; infecțiile; encefalopatia hipoxico-ischemică, retardul în dezvoltarea intrauterină [16, p. 11].

Totodată, cercetătorii Wood et al. susțin că măsurile de intervenție în condițiile specifice bolii (spre

exemplu, de reanimare, de ventilație prelungită, administrarea steroizilor postnatal) pot majora, de asemenea, riscul pentru dizabilități neurologice la prematuri [31, p. 381]. Studiile efectuate de acești savanți relevă că dereglările neurologice se dezvoltă în mai mult de 15-20% din cazuri la nou-născuții ce supraviețuiesc la 1 an vârstă corectată a prematurului. Cu cât termenul de gestație la care s-a născut copilul este mai mic, cu atât riscul dezvoltării dereglărilor neurologice este mai mare.

Dereglările neurologice, ca urmare a prematurității, sunt asociate cu prezența leucomalaciei periventriculare. Adițional inflamației perinatale, ischemia cerebrală contribuie la dezvoltarea leucomalaciei periventriculare și poate duce la apariția paraliziei cerebrale la copii. Iar Adams-Chapman și alții menționează că alte stări care primar afectează copiii prematuri și pot dezvolta dizabilități neurologice sunt hemoragia intraventriculară și infarctul hemoragic periventricular, care poate rezulta în hidrocefalie posthemoragică ce frecvent cauzează dereglări neurologice majore [1, p. 1170].

Retardul psihomotor sever este o dereglare semnificativă a dezvoltării neurologice care poate să apară la prematurul cu risc crescut, iar numeroși factori de risc sunt implicați în etiologia acestuia. Diverse studii, printre care și cele efectuate de Ehrenhantz et al., au constatat legătura dintre problemele perinatale și deficitale psihoneurologice care s-au dovedit a fi într-o corelație directă [8, p. 1258]. Mai frecvent, totuși, în primul an de viață se constată dereglări neurologice minore și distonia tranzitorie a prematurului. Potrivit savanților Vohr et al., incidența distoniei tranzitorii a prematurului, la copii care au primit sulfatul de magneziu antenatal, atinge apogeul la 7 luni vârstă corectată, cu o prevalență de 21-36% [30, p. 641].

Este de remarcat faptul că micuții cu distonie au un risc crescut de dezvoltare a problemelor cognitive și motorii. Dintre acestea se recunosc multiple dereglări minore de dezvoltare neurologică (de exemplu, disfuncțiile motorii minore, retardul cognitiv-verbal ușor, dereglările funcțiilor senzoriale sau integrative, dereglările vizuale, auditive, tulburările de comportament) [2, p. 431]. Aceste dereglări cresc riscul unui IQ subnormal sau al deficitului cognitiv și de învățare la copiii din grupul de risc.

Deși dizabilitățile majore sunt adesea identificate în timpul copilăriei, disfuncțiile neurologice cu o severitate ușoară devin mai evidente atunci când copilul atinge vârsta școlară. Este extrem de dificil de a determina în perioada copilăriei fragede dacă problemele neurologice sunt tranzitorii și rezultă din recuperarea continuă a efectelor negative ale nașterii premature sau dacă acestea reflectă apariția unui

handicap permanent. Situațiile descrise necesită o evaluare complexă și în dinamică în programul de evaluare neurologică la distanță. Iată de ce considerăm cu certitudine că studiile în domeniul respectiv sunt necesare și trebuie extinse în vederea diminuării morbidității neurologice la copiii născuți prematur.

Concluzii

1. Studiul literaturii de specialitate și sinteza cercetărilor întreprinse asupra evaluării neurologice a nou-născuților, pruncilor și copiilor de vârstă fragedă cu prematuritate ne-au permis să conchidem că, în cazul administrării antenatale a MgSO₄ ca neuroprotector fetal, se menține tendința de micșorare a riscului complicațiilor neurologice timpurii, cum ar fi hemoragia intraventriculară, epilepsia și paralizia cerebrală.

2. Cercetarea bibliografică efectuată ne-a permis să sintetizăm ipoteza că vârsta fragedă a copilăriei este considerată una decisivă și totodată critică în dezvoltarea copiilor cu prematuritate care au fost expuși tratamentului neuroprotector antenatal cu sulfat de magneziu.

3. Particularitățile neuropsihice în perioada copilăriei fragede, precum și lipsa unei stimulări timpurii, a unor modele psihocorecționale și a metodologiilor educaționale bine determinate, care ar îndruma părinții copiilor născuți prematur, influențează în mod direct dezvoltarea subiecților cu prematuritate.

4. Diagnosticarea dizabilităților neurologice la copiii prematuri care au primit antenatal sulfat de magneziu este complexă, iar mediile sociale, etnice și de educație parentală pot influența, de asemenea, prevalența dereglărilor neurologice.

5. Neuroprotecția antenatală cu sulfat de magneziu este bine-venită în vederea reducerii riscului de dezvoltare a dereglărilor neurologice minore și a celor majore la copiii cu prematuritate.

Bibliografie

1. Adams-Chapman I., Hansen N.I., Stoll B.J., Higgins R. *Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants with posthemorrhagic hydrocephalus requiring shunt insertion*. In: *Pediatrics*, May 2008, no. 121(5), p. 1167-1177.
2. Aylward G.P. *Neurodevelopmental outcomes of infants born prematurely*. In: *J. Dev. Behav. Pediatr.*, Dec. 2005, no. 26(6), p. 427-440.
3. Bhutta A.T., Cleves M.A., Casey P.H., Cradock M.M., Anand K.J. *Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: a meta-analysis*. In: *Journal of the American Medical Association (JAMA)*, Aug. 14, 2002, no. 288(6), p. 728-737.
4. Botting N., Powls A., Cooke R.W., Marlow N. *Attention deficit hyperactivity disorders and other psychiatric outcomes in very low birthweight children at 12 years*.

- In: *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, Nov. 1997, no. 38(8), p. 931-941.
5. Crowther C.A., Hiller J.E., Doyle L.W. *Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour*. In: *Cochrane Database Systematic Reviews*, 2002, Issue 4, Art. no. CD001060.
 6. Crivceanschi L., Pînzari L., Brunchi Lucia., Eșanu N., Rotaru D. *Activitatea secției reanimare și terapie intensivă nou-născuți*. În: *Buletin de perinatologie*, nr. 2, 2008, p. 123-128.
 7. Greenfield D.H., Louw H.H., Theron G.B., Coeverden de Groot H.A., Woods D.L. (eds.) *Maternal Care Manual of the Perinatal Education Programme (PEP)*. Unit 5: Preterm labour and premature rupture of the membranes, p. 117-131. <http://www.motherchildhealth.org/pdf/healthcare/maternal-care.pdf>
 8. Ehrenkranz R.A., Dusick A.M., Vohr B.R., Wright L.L., Wrage L.A., Poole W.K. *Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants*. In: *Pediatrics*, Apr. 2006, no. 117(4), p. 1253-1261.
 9. Ețco L., Arapu N. *Managementul gravidelor din grupul de risc de dezvoltare a patologiei neurologice dobândite la făt*. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Numărul 1(20), 2009, p. 69-75.
 10. Hack M., Klein N.K., Taylor H.G. *Long-term developmental outcomes of low birth weight infants*. In: *Future Child*. Spring, 1995, no. 5(1), p. 176-196.
 11. Freier K., Aylward G. *Developmental evaluation. Suggested Guidelines*. National DEC Alliance. Kuban K.C., Leviton A. *Cerebral palsy*. In: *New England Journal of Medicine (Boston, MA)*, 1994, no. 330, p. 188-195.
 12. Luciana M., Lindeke L., Georgieff M., Mills M., Nelson C.A. *Neurobehavioral evidence for working-memory deficits in school-aged children with histories of prematurity*. In: *Developmental Medicine and Child Neurology*, Aug. 1999, no. 41(8), p. 521-533.
 13. *Magpie Trial Follow-Up Study Collaborative Group. The Magpie Trial: a randomised trial comparing magnesium sulphate with placebo for pre-eclampsia. Outcome for children at 18 months*. *International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2007, no. 114, p. 289-299.
 14. Marret S., Marpeau L., Zupan-Simunek V., Eurin D., Lévêque Hellot M.F. et al. *Magnesium sulphate given before very-preterm birth to protect infant brain: the randomised controlled PREMAG trial*. In: *International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2007, no. 114, p. 310-318.
 15. Marret S., Marpeau L., Bénichou J. *Benefit of magnesium sulfate given before very preterm birth to protect infant brain*. In: *Pediatrics*, 2008, no. 121, p. 225-226.
 16. Marlow N., Wolke D., Bracewell M.A., Samara M. *Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth*. In: *New England Journal of Medicine (Boston, MA)*. Jan. 6 2005, no. 352(1), p. 9-19.
 17. Miron A., Stratulat P. *Primii pași în implementarea programului de supraveghere neonatală (Follow-up neonatal) în R. Moldova*. În: *Buletinul de perinatologie*. Chișinău, 2008, nr. 2, p. 49-51.
 18. Mittendorf R., Dambrosia J., Pryde P.G., Lee K.S., Gianopoulos J.G., Besinger R.E. et al. *Association between the use of antenatal magnesium sulfate in preterm labor and adverse health outcomes in infants*. In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2002, no. 186, p. 1111-1118.

19. Moore T., Hennessy E.M., Myles J., Johnson S.J., Draper E.S., Costeloe K.L. *Neurological and developmental outcome in extremely preterm children born in England in 1995 and 2006: the EPICure studies*. In: *British Medical Journal*, 2012, no. 345, p. 7961.
20. Nelson K. B. *The epidemiology of cerebral palsy in term infants*. In: *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 2002, no. 8, p. 146-150.
21. Petrov V., Pavlenco A., Burlacu A., Ignatenco-Lupașco A. *Sulfatul de magneziu ca neuroprotector în nașterea prematură*. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Numărul 4 (36), 2012, p. 269-272.
22. Sauve R., Lee S.K. *Neonatal follow-up programs and follow-up studies: Historical and current perspectives*. In: *Paediatrics and Child Health*, May 2006, no. 11(5), p. 267-270.
23. Stamatîn M., Bivoleanu A. *Evaluarea neurologică a nou-născutului cu risc*. În: *Buletinul de perinatologie*. Chișinău, 2008, nr. 2, p. 46-48.
24. Stratulat P., Crivceanscaia L., Rotaru D., Marian M. *Eficacitatea terapiei antenatale cu corticosteroizi asupra structurii morbidității și mortalității copiilor prematuri în secția de reanimare și terapie intensivă a IMSP ICȘOSMC*. În: *Buletin de perinatologie*, nr. 3, 2009, p. 77-84.
25. Stratulat P., Curteanu A. *Nou-născutul și locul lui în îngrijirile perinatale: realizări curente și perspective pe viitor*. În: *Buletin de perinatologie*, nr. 2, 2008, p. 5-11.
26. Stratulat P. *Situația actuală în asistența perinatală și problemele existente în asistența mamei și copilului*. În: *Buletin de perinatologie*, nr. 4, 2008, p. 3-11.
27. Stratulat P., Crivceanscaia L., Rotaru D., Marian M. *Dinamica mortalității neonatale precoce pe parcursul anilor 2000-2010*. În: *Buletin de perinatologie*, nr. 3, 2010, p. 13-19.
28. Stratulat P., Cernețchi O., Curteanu A., Diug V., Carauș T. *Calitatea îngrijirilor antenatale în instituțiile de asistență medicală primară*. În: *Curierul medical*, nr. 3 (327), 2012, p. 336-336.
29. Vohr B.R., Wright L.L., Dusick A.D. et al. *Neurodevelopmental and functional outcomes of extremely low birth weight infants in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 1993-1994*. In: *Pediatrics*, June 2000, no. 105(6), p. 1216-1226.
30. Vohr B.R., Wright L.L., Poole W.K., McDonald S.A. *Neurodevelopmental outcomes of extremely low birth weight infants < 32 weeks' gestation between 1993 and 1998*. In: *Pediatrics*, Sep. 2005, no. 116(3), p. 635-643.
31. Wood N.S., Marlow N., Costeloe K., Gibson A.T., Wilkinson A.R. *Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. EPICure Study Group*. In: *New England Journal of Medicine* (Boston, MA), Aug. 2000, no. 343(6), p. 378-384.
32. Беляев С.А. *Экспериментальная психология*. Минск: Изд.-во МИУ, 2010, 168 с.
33. Спринчан М.Л. *Психо-медико-генетический подход в исследовании развития детей с наследственной умственной отсталостью*. В: *Человек в пространстве болезни: гуманитарные методы исследования медицины. Сборник научных статей*. Саратов, Россия, 2009, с. 248-254.

Prezentat la 12.01.2015

Mariana Sprincean, dr. psihologie, conferențiar universitar, șef Laborator științific de neuropediatrie, IMSP Institutul Mamei și Copilului, șef Curs Genetică Medicală, USMF N. Testemițanu,
Tel. serv.: 022 66-07-77; mob.: 069889800
e-mail: marianasprincean@yahoo.com