

Petru Stratulat*, Larisa Crivceascaia**, Mariana Marian*
**IMPACTUL TEHNOLOGIILOR BAZATE PE DOVEZI ȘTIINȚIFICE ÎN SUPRAVIEȚUIREA COPILOR
CU GREUTATE MICĂ, FOARTE MICĂ ȘI EXTREM DE MICĂ LA NAȘTERE**

*IMSP Institutul Mamei și Copilului (director – dr. med., conf. Ș. Gațcan)

**USMF “Nicolae Testemițanu”, Departamentul Pediatrie
(director – dr. hab. medicină, prof. univ. N. Revenco)

ABSTRACT

???????????????????? (RUS VARIANT)

Scopul studiului: *Aprecierea impactului unor tehnologii medicale bazate pe dovezi științifice în creșterea supraviețuirii prematurilor cu greutate mică și foarte mică la naștere.*

Sarcinile studiului:

1. *Dinamica mortalității neonatale precoce pe parcursul anilor 2000-2010.*
2. *Metodele de stabilizare respiratorie a copiilor prematuri: Suport respirator nasal cu presiune pozitivă continuă la expir (NCPAP) precoce vs surfactant vs ventilare mecanică (VAP).*
3. *Eficacitatea terapiei antenatale cu corticosteroizi asupra structurii morbidității și mortalității copiilor prematuri în secția Reanimare și Terapie Intensivă a IMSP IMȘiC (RTInn).*
4. *Influența implementării modificărilor resuscitării neonatale din 2010 asupra morbidității neonatale pe parcursul anului 2012.*
5. *Studiul morbidității și mortalității neonatale în 2 maternități de nivelul 3 din 2 țări vecine “Republica Moldova și regiunea Moldova din România” cu aceleași dotări.*

Lotul de studiu: *Prematurii cu termenul de gestație ≤ 32 săptămâni de gestație (sg) și/ sau prematurii cu masa la naștere \leq de 1500 g care s-au născut pe perioada anilor 2000- 2012. În studiu au fost incluși 1948 prematuri.*

SUMMARY

**THE IMPACT OF EVIDENCE BASED MEDICAL TECHNOLOGY ON THE SURVIVAL RATES OF
CHILDREN WITH LOW AND VERY LOW BIRTH WEIGHT**

The aim of the study: *The assessment of the impact of some medical technology based on scientific evidence in increasing survival of premature infants with low and very low birth weight.*

Objectiv of the study:

1. *The dynamics of early neonatal mortality during the years 2000-2010.*
2. *The methods of respiratory stabilization of premature infants: early NCPAP (Nasal Continuous Positive Airway Pressure) vs. surfactant vs. mechanical ventilation (APV).*
3. *The effectiveness of antenatal corticosteroid therapy on the structure of morbidity and mortality of premature infants in Resuscitation and Intensive Care Unit (NICU) of the Institute for Mother and Child Health Care.*
4. *The influence of implementing the neonatal resuscitation changes from 2010 on neonatal morbidity during the year 2012.*
5. *The study of neonatal morbidity and mortality in 2 maternity hospitals of level 3 from 2 different countries – Republic of Moldova and region of Moldova in România, with the same facilities.*

Study group: *Premature infants with gestation period ≤ 32 sg (weeks of gestation) and/or premature infants with birth weight of ≤ 1500 g who were born during the years 2000-2012. In the study were included 1948 premature infants.*

Results:

✓ *Once, with increasing the number of premature infants with birth weight ≤ 1500 g admitted to the NICU from 4.8%, 3% up to 10.8%, the survival of these premature infants increases: with birth weight less than 999 g and gestation period ≤ 28 gw from 33.3% to 51%, with birth weight less than 1499 g from 64.3% to 87.7%. The same trend was observed also in other groups of children – a steady increase in neonatal survival rate.*

✓ *The data analysis of children admitted in NICU, showed that the rate of children transported “in utero” is growing steadily: if in 2008 were transported 66% of newborns with birth weight up to 1500g, in 2012 the rate of these children grow up to 78.3%.*

✓ HMD (hyaline membrane disease) incidence decreased once with antenatal administration of steroids -72.8% of children born from mothers without antenatal prophylaxis of respiratory distress syndrome (RDS) with corticosteroids up to 32.8% in the group of children whose mothers received the full and fair cure with corticosteroids ($p < 0.05$).

✓ Duration of oxygen therapy was lower in the group of children whose mothers received full treatment with dexamethasone (29.5 ± 17.5 hours) and grows in the group of children whose mothers did not received antenatal steroids ($45.5 + 61,9$ hours) ($p < 0,01$),

✓ The need for surfactant and respiratory support with APV (artificial pulmonary ventilation) increased in the group of children whose mothers did not received prenatal course of steroids (45.5%).

✓ The average hemoglobin level at admission in NICU: in the group of premature infants where was applied the milking of umbilical cord - 190 ± 3.8 g/l compared to the group of premature infants whom was not applied the milking of umbilical cord - 156 ± 3.6 g/l ($p < 0.01$).

✓ The average blood pressure at admission in NICU: the group of premature infants where was applied the milking of umbilical cord - 35 ± 3 mmHg, comparing to the group of premature infants in whom was not carried out the milking of umbilical cord - 25 ± 2 mmHg ($p = 0.02$).

✓ On the 10th day of life no the child in the group of premature infants where was applied the milking of the umbilical cord did not required a red blood cells transfusion.

✓ The same was observed for a shorter period of lung mechanical ventilation in the group of premature infants in whom was applied the milking of the umbilical cord - 3.1, as compared to 4.2 in the group of premature infants where was not applied the milking of the umbilical cord ($p < 0.01$).

✓ In the group of children who were received and resuscitated directly into heat protecting sheet, then transferred to NICU in a specialized for transportation servo-control incubator, temperature at birth was $37.0 \pm 0.3^\circ\text{C}$, and the temperature at admission in the NICU was $36.9 \pm 0.3^\circ\text{C}$ ($p < 0.001$). In the premature group who at birth were not placed in a heat protecting sheet, the average temperature at birth is $36.9 \pm 0.3^\circ\text{C}$, but the temperature at admission in the NICU was $36,0 \pm 0,3^\circ\text{C}$.

✓ Early keeping of alveolar expansion with a positive end-expiratory pressure was insured by NCPAP, resulting in decreasing the incidence of exogenous surfactant administration and reduction of routine intubation, because comparative statistical results related to respiratory support between the children who were placed to early NCPAP and the group of premature with surfactant administration in the first hour of life, were equivalent too. The study showed that there was no statistically significant difference between the pneumothorax incidence and pulmonary emphysema between these groups.

✓ Late administration of exogenous surfactant was associated with a longer period of mechanical ventilation and needs of a higher concentration oxygen, on the 14th day of life in the group of premature infants who were given curative surfactant in the first 12 hours of life - 33.3% children needed breathing support, including 6.8% (children with 3 doses of surfactant) APV with $\text{FiO}_2 > 30\%$. In the group of children whose treatment of HMD consisted of APV, on the 14th day of life 26.7% children required APV with $\text{FiO}_2 > 30\%$.

✓ Retrospective study conducted in 2013 on mortality and neonatal morbidity in 2 maternities of 3rd APV level in 2 countries, Moldova and Moldova region in România, over the past 3 years, with the same socioeconomic indices and with the same facilities showed that in Moldova, NCPAP, as a method of prophylaxis and treatment of RDS was more commonly used (42.3% vs. 30%). The association of ventilation through NCPAP with APV was more common in Iasi, Romania (35.4% vs. 24.6%). Significantly lower use of mechanical ventilation was correlated with the frequent use of the INSURE (intubation-surfactant-extubation) method for treatment of the respiratory distress syndrome.

The study proved the direct correlation between low birth weight (≤ 999 g) with an increased risk of death ($\exp(\beta)$ -OR = 4.84, $p < 0.001$).

The surfactant administration is an important prediction factor in the decline of death rate ($\exp(\beta)$ -OR = 0.601, $p = 0.0450$). Mechanical ventilation associated with NCPAP significantly lowers the risk of death ($\exp(\beta)$ -OR = 0.22, $p = < 0.001$).

Conclusions:

➤ Implementation along with the regionalization of the perinatal service and increase of the "in utero" transportation rate has increased the number of premature babies with birth weight < 1500 g admitted to NICU.

➤ Low birth weight is directly proportional to the high risk of death.

➤ In increasing the survival of premature infants up to 51% an obviously impact has antenatal administration of the corticosteroid treatment for prophylaxis of RDS, implementation of the Protocol of resuscitation and care after resuscitation for extremely premature babies (with gestation period 22-26gw), through the prevention of anaemia, hypotension, hypothermia, as well as by installing a adequate diuresis in the first 24 hours of life.

➤ HMD incidence decreases with antenatal administration of steroid treatment. Duration of oxygen therapy is lower in children whose mothers received full cure with dexamethasone. The need for surfactant and respiratory support with APV is higher in children whose mothers did not receive prenatal steroids cure.

➤ Use of early NCPAP (patent ductus arteriosus) significantly reduces the necessity of surfactant and the costs of ventilation therapy for premature infants.

➤ Administration of surfactant is an important predictive factor in lowering the death rate.

APV associated with NCPAP significantly lowers the risk of death.

Introducere

Rata nașterilor premature la nivel mondial este în creștere, la momentul actual acest indicator este 6%-12% din totalul nașterilor. Rata nașterilor premature depinde de nivelul socioeconomic, nivelul sănătății reproductive și diferă de la țară la țară, în funcție de nivelul de dezvoltare economică. În țările europene dezvoltate economic rata nașterilor premature este în scădere, iar nivelul de supraveghere perinatală este înalt⁽¹⁻⁸⁾. Odată cu micșorarea numărului deceselor neonatale, condiționată de îmbunătățirea calității serviciilor în naștere și îngrijirilor neonatale, cota-parte a deceselor neonatale condiționată de decesele prematurilor cu greutate mică și foarte mică la naștere este în scădere.

Creșterea supraviețuirii copiilor prematuri, îndeosebi cu greutate mică și foarte mică la naștere, este o problemă majoră nu doar pentru țările cu venit mediu pe cap de locuitor, dar și pentru un șir de țări cu nivel înalt de dezvoltare.⁽⁶⁾

Micșorarea deceselor neonatale printre nou-născuții cu greutate mică și foarte mică la naștere poate avea succes numai implementând tehnologii medicale avansate bazate pe dovezi științifice. Tehnologiile bazate pe dovezi științifice au impact major asupra supravegherii copiilor prematuri. Ele pot fi grupate în tehnologii axate pe perioada antenatală, intranatală, naștere și tehnologii medicale avansate bazate pe dovezi științifice de îngrijire și tratament.

Astfel, în practica neonatală din Republica Moldova (RM) la fel au fost implementate următoarele tehnologii medicale bazate pe dovezi științifice și anume:

✓ **Prima perioadă – antenatală**

1. Regionalizarea serviciului perinatal
2. Transportul “in utero” la nivelul 3 de îngrijiri
3. Consilierea antenatală între medici și părinți
4. Administrarea curei cu corticosteroizi antenatal

✓ **Perioada II – intranatală (salonul de naștere)**

5. Implementarea protocolului de resuscitare a prematurilor cu masă extrem de mică la naștere
 - a) „Mulsul” cordonului ombilical
 - b) Monitoringul saturației cu oxygen transcutanate (SaO₂) în sala de naștere în timpul resuscitării cu evitarea hiperoxiei
 - c) Evitarea hipotermiei prin plasarea prematurului în folie termoprotectoare
6. Prelevarea echilibrului acido-bazic în sala de naștere
7. Transportul prematurului din sala de naștere în incubator de transport cu servocontrol dotat VAP, NCPAP, la monitoring continuu al SaO₂ și electrocardiogramă (ECG).

✓ **Perioada a 3-a, de îngrijire și tratament avansat (în secția RTInn)**

8. Examinări: neurosonografia (NSG), ECODoppler cardiac, radiografia.

9. Asigurarea suportului respirator: NCPAP, VAP (ventilare pulmonară artificială cu frecvență înaltă) HFOV, administrare de surfactant

10. Analgezie nonmedicamentoasă

11. Diminuarea intensității stimulilor externi prin diminuarea zgomotelor, intensității luminilor, efectuarea regimului circadian, poziționarea în incubator, implementarea suptului nonnutritiv.

Creșterea supraviețuirii neonatale a prematurilor cu masă mică, foarte mică și extrem de mică la naștere este corelată cu accesibilitatea la serviciile sus-numerate.^(7,9)

Regionalizarea serviciului perinatal (A-1a)

Regionalizarea serviciului perinatal prevede eşalonarea nașterilor premature reieșind din gradul de prematuritate. Conform serviciului perinatal regionalizat se recomandă ca nașterile premature până la 32 sg să aibă loc în maternitate de nivelul 3, unde sunt disponibile servicii medicale de îngrijire avansată. Pentru organizarea nașterilor premature < 32 sg la nivelul 3 este necesar de organizat transportul “in utero”.⁽¹⁰⁾ Studiile comparative între transportul “in utero” și transportul postnatal al copiilor prematuri au demonstrat că copiii transferați “in utero” au o rată de supraviețuire mai înaltă și morbiditate mai mică comparativ cu copiii transferați postnatal. Transportul “in utero” diminuează incidența morbidității prin boala membranelor hialine (BMH), HIV, persistența ductului arterial (CAP), bronhodisplazie pulmonară (BDP) și mortalitatea neonatală precoce. Din punct de vedere cost-eficacitate, transportul “in utero” este mai avantajos decât transportul postnatal.⁽¹¹⁾

Progresul continuu al terapiei intensive neonatale permite îngrijirea prematurilor cu termenul de gestație foarte mic la naștere, începând cu 22 sg, astfel limita de viabilitate progresiv micșorându-se până la acest termen de gestație. În același timp, ratele mortalității continuă să scadă și pentru prematurii cu termenul de gestație între 24 0/7 și 24 6/7 sg care au atins nivelul de 33-49%, pe când mortalitatea prematurilor născuți până la 24 sg rămâne peste 60% în majoritatea centrelor perinatale de nivelul 3.

Ratele supraviețuirii prematurilor născuți la vârsta gestațională ≥ 25 0/7 sg sunt sub 50%.^(14,15)

Consultul prenatal (A-1a)

Consultul prenatal al mamei, a stării intrauterine a copilului – determină selecția celei mai eficiente modalități de naștere, cu maxime șanse de supraviețuire calitativă a prematurului. Lipsa comunicării între neonatolog și obstetrician, antenatal, de obicei determină o viziune subiectivă asupra statusului obstetrical al gravidei, viziune care nu mereu este cea mai corectă. Conform ultimelor studii (este un domeniu relativ nou în materie de studiu), 80% dintre neonatologi și obstetricieni au considerat foarte importantă consilierea antenatală.⁽¹⁴⁾ Decizia despre terminarea unei sarcini

în interes matern este luată strict de părinți, după consultarea cu neonatologul și obstetricianul, totuși 75% din medicii intervievați aveau deja o tactică pregătită pentru sarcina dată. Abia după explicarea obiectivelor consilierii prenatale – 65% din deciziile părinților au coincis cu deciziile (argumentele) echipei medicale. (12,13,15)

Medicul nu are drept scop de a da un prognostic despre durata vieții prematurului născut, ci de a explica calitatea vieții ulterioare a prematurului născut, complicațiile prematurității, specificul tratamentului și îngrijirii prematurului cu masă mică, foarte mică sau extrem de mică la naștere⁽¹⁶⁾.

Supraviețuirea antenatală este corelată cu creșterea supraviețuirii prematurilor cu masă extrem de mică la naștere. (12-16)

Profilaxia antenatală a BMH (A-1a)

Sindromul detresei respiratorii (SDR) este cea mai profundă și frecvent întâlnită complicație a nou-născutului cu greutate mică și foarte mică la naștere (80%-50%), cauzată de imaturitatea profundă a țesutului pulmonar și lipsa sintezei proprii de surfactant.

O strategie extrem de importantă, primul pas spre “respirația” unui prematur, este cura antenatală cu steroizi. Această metodă de profilaxie, inițiată încă din 1995, și-a demonstrat eficacitatea, chiar și în grupa prematurilor cu masa la naștere extrem de mică. (18,20)

Administrarea corectă de corticosteroizi antenatal este direct corelată cu diminuarea mortalității și morbidității prin BMH, enterocolită ulceronecrotizantă (EUN), hemiragie intraventriculară (HIV), leucomalacie periventriculară (LPV) la prematuri. Este semnificativ că prematurii a căror mame au beneficiat de cura completă cu dexametazon au avut o durată de ventilare mecanică mai mică, și au necesitat în mai puține cazuri o administrare de surfactant. (19,20)

O metaanaliză a 44 studii, din 18 țări, dintre care 16 cu grad înalt de dezvoltare economic, a demonstrat eficacitatea administrării antenatale a corticosteroizilor, prin reducerea mortalității neonatale cu 31% [relative de risc (RR) = 0,69; interval de încredere de 95% (CI) 0.58-0.81] și morbidității neonatale cu 37% (RR = 0,63, 95% CI 0.49 - 0.81)⁽²⁰⁾. Alt studiu din același an a stabilit că prematurii a căror mame cu ruperea prematură a pungii amniotice și termenul de gestație (TG) 24 - 28s.g., ce au primit corticosteroizi antenatal, prezintă o micșorare a incidenței hemoragiilor intraventriculare și a severității evoluției SDR, dar nu și o reducere a incidenței SDR.⁽¹⁷⁾ Aceasta tactică salvează anual pînă la 500000 vieți.⁽²⁰⁾

Resuscitarea prematurilor în sala de naștere (A-1a)

O altă tehnologie care a fost substanțial modificată (2010) este modalitatea de resuscitare a copiilor prematuri și stabilizarea lor în sala de naștere, în special prematurii cu masă mică și foarte mică la naștere (< 1500g). Modificările efectuate constau în mulgerea cordonului ombelical (de 3 ori spre copil) imediat a

cordonului ombelical, dar în cazul prematurilor, în special a celor cu masă extrem de mică la naștere această metodă deseori creștea riscul de hipotermie^(24, 30).

Profilaxia hipotermiei (A-1a)

Hipotermia prematurului în sala de naștere – o problemă mondială asociată cu o rată înaltă a mortalității și morbidității neonatale.^(25,26,28-32) Profilaxia hipotermiei în sala de naștere, pe parcursul resuscitării sau stabilizării neonatale a prematurilor, este o cale directă în diminuarea morbidității și mortalității neonatale. (26-28,32)

Profilaxia hipotermiei se efectuează prin măsuri generale și respectarea lanțului cald în sala de naștere. Prematurii fiind o grupă specială de copii, cu tegumentele fine și extrem de sensibile, sunt predispuși și foarte vulnerabili la pierderile de căldură, stimulii durezoși și necesită măsuri specifice de evitare a acestor pierderi, cu diminuarea stimulării tactile. Aceasta s-a obținut prin plasarea copilului direct în folia de polietilenă termoprotectoare, fără ștergerea și/sau stimularea lui tactilă. (28,30) Șase studii randomizate, efectuate pe un lot de 603 copii prematuri cu termenul de gestație la naștere mai mic de 32 sg, au arătat că folia de plastic termoprotectoare este eficace în evitarea pierderilor de căldură la prematuri⁽³⁰⁾. Profilaxia hipotermiei la prematuri corelează cu un răspuns pozitiv la resuscitarea efectuată, reduce incidența și severitatea BMH, HIV, hipoglicemiei^(31,32).

O altă etapă în profilaxia hipotermiei este transportul copiilor prematuri din sala de naștere în incubator cu servocontrol, în caz de necesitate copilul fiind ventilat VAP cu amestec de oxigen și aer încălzit și umidificat la 36°C - 38°C, fiind continuu monitorizați parametrii frecvența cardiacă, frecvența respiratorie, SaO₂. (28,31,32)

Odăta internat în secția RTInn, prematurul este supus manipulațiilor, examinărilor și tacticilor de tratament neonatal. NSG, EcoDoppler cardiac, radiografia, efectuate conform protocoalelor instituționale, au devenit examinări de rutină ce ne asigură un diagnostic prompt și corect al maladiilor specifice prematurilor, cum sunt CAP, HIV, BMH, și a complicațiilor acestora.⁽³⁰⁾

Creșterea indicelui de satisfacție a pacientului, în cazurile neonatale, a părinților pacientului, este un factor important pentru rezultatul final în evoluția prematurului în secția RTInn⁽³⁸⁾. O metodă adjuvantă în explicarea, descrierea părinților a stării copilului lor, a complicațiilor apărute și a efectivității tratamentului aplicat sunt examinările de rutină introduse în practica neonatală. (33-39)

Numeroase studii au încercat de a selecta cea mai efektivă tactică de ventilare pulmonară, cu leziuni pulmonare minime pentru nou-născuți, în special pentru prematurii cu greutate mică la naștere.

Supportul respirator neonatal (A-1a)

Utilizarea tehnologiilor medicale avansate: NC-

PAP, HFOV, administrarea de surfactant.

NCPAP—suportul respirator cu presiune pozitivă continuă la expir – una din tehnologiile medicale avansate care au un impact major în profilaxia și tratamentul BMH.

NCPAP precoce (A-1a)

Utilizarea NCPAP-ului precoce în sala de naștere ca strategie neinvazivă de suport respirator la prematuri și-a dovedit eficacitatea atât ca metodă de tratament, cât și din punct de vedere economic. NCPAP-ul reduce incidența administrării de surfactant, incidența ventilării mecanice, durata acesteia scade incidența CAP, HIV, BDP. NCPAP precoce în sala de naștere este eficientă doar la prematurii a căror mame au urmat profilaxia antenatală cu corticosteroizi și la care nașterea are loc la termenul de gestație 30-34 sg.

Ineficiența acestei metode, în special la prematurii cu masă mică la naștere, asociată cu tentativa de rezolvare etiologică a BMH, a impus inițierea administrării de surfactant.

Administrarea de surfactant (A-1a)

Administrarea precoce sau tardivă, profilactică sau terapeutică de surfactant reduce mortalitatea și morbiditatea neonatală prin BMH. Administrarea precoce de surfactant s-a dovedit a fi mai eficientă decât administrarea tardivă a lui prin reducerea incidenței barotraumelor, diminuarea pe termen lung a incidenței BDP, CAP. Multiple studii au demonstrat eficiența metodei INSURE (intubare+administrare de surfactant+extubare la NCPAP), prin reducerea intubării de rutină, a incidenței copiilor ventilați mecanic, scăderea de ventilare mecanică, reducerea incidenței HIV.

Ultimele studii demonstrează eficiența administrării celei de a 2-a doze de surfactant prin metoda INSURE, la o distanță de 6 ore de prima doză, comparativ cu grupele de copii cu ventilare mecanică cu sau fără administrare de surfactant. Metoda dublei INSURE este corelată cu o durată mai mică de ventilare mecanică, cu creșterea ratei de supraviețuire în rândul prematurilor născuți la TG 30-34 sg⁽⁴²⁾.

Introducerea ventilației mecanice în 1960 a fost una din cele mai importante intervenții în neonatologie, care a redus indicele mortalității neonatale, în special a prematurilor cu BMH, dar și ca cea mai agresivă, cu leziuni pulmonare majore metodă de ventilare⁽⁴¹⁾.

Eșuarea administrării precoce de surfactant prin INSURE poate avea multiple cauze, principalele fiind în special prematuritatea la termenul de gestație mai mic de 30 sg și copii a căror mame nu au urmat de cura completă cu dexametazon^(41,43).

Ventilarea pulmonară artificială (A-1a)

Asocierea ventilării mecanice scurte cu administrarea de surfactant reduce rata de mortalitate și morbiditatea neonatală precoce prin BMH, incidența barotraumelor, CAP, HIV⁽⁴¹⁾. 18 studii randomizate, au demonstrat reducerea ratei mortalității neonatale prin BMH, reducerea incidenței complicațiilor prin baro-

traumă, reducerea semnificativă a duratei de ventilare în administrarea precoce de surfactant asociată cu ventilare mecanică de durată scurtă (mai mică de 24 ore)^(42,43). În ceea ce privește prematurii extrem de mici, în cazul cărora rata succesului NCPAP sau INSURE este mai mică, comparativ cu termenul de gestație 30-34 sg., aceasta este metoda care a demonstrat reducerea complicațiilor prin HIV, BDP^(45,46).

O metodă de ventilare mecanică relativ nouă este ventilarea pulmonară artificială cu frecvență înaltă. HFOV este asociată cu reducerea incidenței și severității leziunilor pulmonare, barotraumelor, în special la copiii cu masa la naștere mai mică de 1500 g⁽⁴⁸⁾. Metaanaliza a 17 studii randomizate a demonstrat lipsa impactului asupra deceselor neonatale în rândul prematurilor cu TG 28-30 sg, dar un impact vădit, în special în grupa copiilor născuți aproape de termen sau copiilor născuți la termen. La fel, această metaanaliză a demonstrat lipsa diferențelor statistice semnificative între durata ventilării mecanice, media concentrației de oxigen utilizată. S-a redus durata de ventilare doar în grupa copiilor unde nu s-a administrat surfactant, comparativ cu ventilarea mecanică convențională fără surfactant. Totuși, parametrii cei mai protectivi cu o rată înaltă de succes în tratamentul BMH nu sunt încă stabiliți^(48,49). HFOV este asociată cu o rată mai înaltă de HIV, LVP comparativ cu ventilarea mecanică convențională, cu durata de ventilare mai mare de 24 ore^(51,52).

Pe parcursul anilor 2007-2012 a fost efectuat un șir de studii, în anumite grupe de copii, care au un impact major în supraviețuirea copiilor prematuri cu greutate mică și foarte mică la naștere, toate au fost efectuate în cadrul secției RTInn.

Scopul studiului: Aprecierea impactului unor tehnologii medicale bazate pe dovezi științifice în creșterea supraviețuirii prematurilor cu greutate mică și foarte mică la naștere.

Sarcinile studiului:

1. Dinamica mortalității neonatale precoce pe parcursul anilor 2000-2010.
2. Eficacitatea terapiei antenatale cu corticosteroizi asupra structurii morbidității și mortalității copiilor prematuri în Secția Reanimare și Terapie Intensivă a IMSP IMC
3. Influența implementării modificărilor resuscitării neonatale din 2010 asupra morbidității neonatale pe parcursul anului 2012.
4. Metodele de stabilizare respiratorie a copiilor prematuri: NCPAP precoce vs surfactant vs ventilare mecanică.
5. Studiul morbidității și mortalității neonatale în 2 maternități de nivelul 3 din 2 țări vecine “Republica Moldova și regiunea Moldova din România” cu aceleași dotări.

Materiale și metode:

Pe parcursul anilor 2000- 2012 au fost analizate

1948 fișe medicale a 1948 prematuri cu termenul de gestație ≤ 32 sg și masa la naștere ≤ 1500 g, incluși în următoarele studii, expuse în continuare.

Studiul **“Dinamica mortalității neonatale precoce pe parcursul anilor 2000-2010”** a fost efectuat pe 400 fișe de observație clinică ale nou-născuților decedați internați în secția RTInn. Pentru analiza statistică a rezultatelor a fost utilizat programul Statistica 8.0 [StatSoft, Inc. 2007, SUA]. Diferențele erau considerate semnificative dacă $P < 0,05$ (*), $P < 0,001$ (**). S-a efectuat analiza variantelor ANOVA după factorii incluși în studiul.

Următorul studiu, **“Metodele de stabilizare respiratorie a copiilor prematuri: NCPAP precoce vs surfactant vs ventilare mecanică.”** efectuat pe 120 prematuri cu termenul de gestație ≤ 32 sg și masa la naștere ≤ 1500 g, a căror mame au beneficiat de cura completă cu dexametazon, internați în secția RTInn și care au manifestat diferite grade de SDR, a abordat rolul implementării în tratamentul prematurilor a metodelor de stabilizare respiratorie: NCPAP precoce vs surfactant vs ventilare mecanică. Au fost excluși prematurii cu retard de dezvoltare intrauterină, cei cu anomalii congenitale de dezvoltare. Prematurii au fost repartizați în 4 loturi a câte 30 copii fiecare. Pentru analiza statistică a rezultatelor a fost utilizat programul Statistica 8.0 [StatSoft, Inc. 2007, SUA]. Diferențele erau considerate statistic semnificative dacă $P < 0,05$ (*), $P < 0,001$ (**). S-a efectuat analiza variantelor ANOVA după factorii incluși în studiul.

Caracteristica loturilor

Lotul 1	Copii care au fost la suport respirator prin NCPAP
Lotul 2	Copii care au primit o doză de surfactant în prima oră de viață. [VAP]
Lotul 3	Copii care au primit o doză de surfactant în primele 12 ore de viață [VAP]
Lotul 4	Copii care s-au aflat doar la ventilare mecanică.

Eficacitatea curei antenatale cu corticosteroizi în profilaxia detresei respiratorii s-a studiat pe un lot de 130 prematuri cu termenul de gestație la naștere 23 – 34 s.g., în studiul **“Eficacitatea terapiei antenatale cu corticosteroizi asupra structurii morbidității și mortalității copiilor prematuri în Secția Reanimare și Terapie Intensivă a IMSP IM și C”** Prematurii au fost repartizați în 3 loturi, în funcție de administrarea completă, incompletă sau lipsa administrării curei antenatale cu corticosteroizi.

Studiul **“Influența implementării modificărilor resuscitării neonatale din 2010 asupra morbidității neonatale pe parcursul anului 2012”** s-a efectuat pe un lot de 200 fișe medicale de observație clinică a prematurilor cu masa la naștere mai mică de 1500 g, născuți pe parcursul anilor 2011 și 2012. S-au analizat parametri: temperatura corpului la naștere, la internare în secția RTInn, aplicare sau nu în folie alimentară termoprotectoare a prematurului în primele 30 secunde de viață, durata stabilizării copilului în sala de naștere, metoda de transport a copilului în secția RTInn, presiunea arterială (TA) medie la internare în secția RTInn, numărul de corecții volumetrice în primele 12 ore de viață, diureza la 24 ore de viață, durata medie de ventilare mecanică, nivelul hemoglobinei la internare în secția RTInn, morbiditatea și numărul corecțiilor anemiei prematurului. Pentru analiza statistică a rezultatelor a fost utilizat programul Statistica 8.0 [StatSoft, Inc. 2007, SUA]. Diferențele erau considerate statistic semnificative dacă $P < 0,05$ (*), $P < 0,001$ (**). S-a efectuat analiza variantelor ANOVA după factorii incluși în studiul.

„Studiul morbidității și mortalității neonatale în 2 maternități de nivelul 3 din 2 țări diferite “Republica Moldova și regiunea Moldova din România” cu aceleași dotări” – total în studiu au fost incluși 1098 copii cu termenul de gestație mai mic de 32 sg. S-au analizat următorii parametri: masa la naștere, scorul Apgar, volumul de resuscitare, tipul de suport respirator, administrarea de surfactant, exodul, morbiditatea prin HIV, BMH, EUN, barotraume. S-au studiat mortalitatea și morbiditatea neonatală în 2 maternități cu potențial echivalent pe parcursul ultimilor 3 ani în rândul prematurilor cu termenul de gestație la naștere ≤ 32 sg și masa la naștere ≤ 1500 g. În prima etapă s-a aplicat metoda enter în care toți predictorii au fost incluși într-un singur pas. Rezultatele testului Hosmer – Lemeshow ($\chi^2 = 0,896$, df = 8, p=0,999, 95% CI) indică faptul că modelul este corespunzător. Valoarea R^2 Nagelkerke a fost 0,342, sugerează faptul că modelul este util în punerea predicțiilor, contribuția explicativă a variabilelor în predicție este semnificativă statistic, mărimea efectului fiind importantă.

Rezultatele studiilor efectuate:

Supraviețuirea

Analiza dinamicii copiilor prematuri internați în secția RTInn, inclusiv a celor cu masa la naștere mai mică de 1500 g, arată o creștere de la 4,8% până la 10,8% a numărului de copii internați (Tabelul 1).

Tabelul 1

Numărul copiilor născuți vii în Institutul Mamei și Copilului pe parcursul anilor 2000- 2012

Anul	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Total	3250	3507	3838	3773	3658	4090	4451	4750	4979	5790	5483	5400	6044
Prematuri	156	178	256	324	323	433	481	512	505	620	605	541	655
La termen	3094	3329	3582	3449	3335	3657	3970	4238	4474	5170	4878	4859	5389

În această perioadă avem o creștere a supraviețuirii prematurilor cu masa la naștere mai mică de 999 g și TG ≤ 28 sg de la 33,3% la 51%. Pe parcursul ultimilor 13 ani a crescut și supraviețuirea copiilor cu masa la naștere mai mică de 1499 g, de la 64,3% (2002) la 94,1% (2010), în anul 2012 fiind 87,7%. La

fel, și în celelalte grupe de copii se observă creșterea constantă a supraviețuirii neonatale.

De asemenea, se observă o creștere a supraviețuirii copiilor cu greutatea la naștere mai mică de 1499 g cu 23,4%.

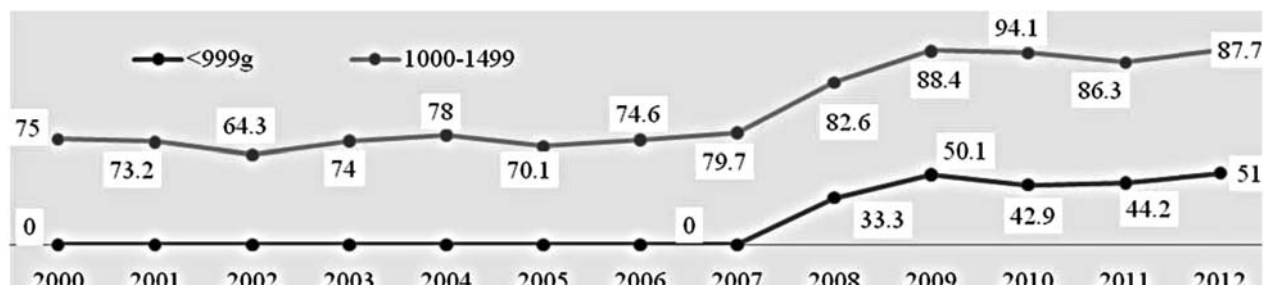


Fig 1. Supraviețuirea copiilor cu masa la naștere mai mică de 1500g

Analiza structurii deceselor neonatale precoce în dinamică denotă că pe primul loc este infecția intrauterină (IIU) cu variabilitate de la an la an. Instabilitatea nivelului morbidității credem că manifestă mai mult o

apreciere incorectă, fără confirmare prin hemocultură, a diagnosticului final de IIU. Pe locurile 2 și 3 sunt viciile congenitale și BMH. (Tabelul 2)

Tabelul 2

Morbiditatea și mortalitatea neonatală pe parcursul anilor 2000- 2012

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Mortalitatea neonatală precoce	11,1	10,3	10,6	9,9	7,7	16,1	11,5	8,8	12,3	11,9	11,8	12,4	11,7
IIU	44,4	45,4	46,3	55,1	46,4	27,3	47,1	50	16,3	16,6	37,2	55,6	39,2
Traumă obstetricală	27,8	27,8	9,7	18,9	7,1	1,5	13,7	14,3	8,2	0	0	11,1	0
Anomalii congenitale	8,6	8,8	12,2	16,2	17,8	22,7	15,7	19	26,2	18,9	25	11,1	21,6
BMH	6,4	0	0	0	0	28,8	7,8	4,8	8,2	20,3	23,2	8,9	13,7
Asfixie	12,8	11,3	7,3	5,4	2,5	1,5	2	6,2	1,6	1,4	1,8	2,2	3,9
HIV	0	0	0	4,4	3,6	9,1	7,8	0	14,8	7,2	8,9	8,9	7,8
Altele	0	6,7	24,5	0	22,6	9,1	5,9	5,7	24,7	35,6	3,9	2,2	13,8

După cum vedem în tabelul 2, cauza primordială a mortalității neonatale generale precoce este IIU, al doilea loc îl ocupă anomaliile congenitale, locul 3 – BMH, urmat de HIV. Odată cu creșterea numărului gravidelor cu risc de naștere prematură cărora li s-a efectuat profilaxia antenatală a SDR-ului prin cura antenatală de corticosteroizi a scăzut incidența BMH de la 20,3% în 2009 la 13,7 în 2012. Corelată fiind cu cura antenatală cu corticosteroizi, scade și incidența HIV-ului de la 14,8% în 2008 la 7,8% în 2012.

Analiza datelor copiilor internați în secția RTInn a arătat că **rata copiilor transportați „in utero” este în creștere constantă**: dacă în 2008 au fost transportați 66% nou-născuți cu masă la naștere sub 1500 g în anul 2012 rata acestor copii crește până la 78,3%.

Rata copiilor internați în secția RTInn care la naștere au avut o masă mai mică de 1500 g pe parcursul acestei perioade are tendința de dublare în ultimii 5

ani, iar rata copiilor cu masa la naștere extrem de mică este în continuă creștere până la 5,8% în 2012 din totalul copiilor internați în secția RTInn.

Analiza a 130 de fișe medicale ale gravidelor cu naștere prematură și a fișelor de observație clinică a nou-născuților a arătat rezultate echivalente cu studiile efectuate în alte țări, și anume:

Incidența BMH scade odată cu administrarea antenatală a curei cu steroizi de la – 72,8% la copii născuți de mame fără profilaxia antenatală a detresei respiratorii cu corticosteroizi până la 32,8% în lotul copiilor a căror mame au beneficiat de cura completă și corectă cu corticosteroizi (p<0,05).

Durata oxigenoterapiei este mai mică în lotul copiilor a căror mame au beneficiat de cura completă cu dexametazon (29,5ore ± 17,5) și crește în lotul copiilor a căror mame nu au primit steroizi antenatal (45,5 ore ± 61,9) (p<0,01).

Necesitatea în surfactant și suport respirator cu VAP crește în lotul copiilor a căror mame nu au beneficiat de cura cu steroizi antenatal (45,5%).

Rezultatele studierii **impactului implementării modificărilor din 2010** a protocolului de resuscitare neonatală a prematurilor a demonstrat:

Nivelul mediu de hemoglobină la internare în secția RTInn: în lotul prematurilor cărora li s-a aplicat mulgerea cordonului ombilical - $190 \pm 3,8$ comparativ cu lotul prematurilor cărora nu li s-a efectuat mulgerea cordonului ombilical - $156 \pm 3,6$ ($p < 0, 01$).

TA medie la internare în RTInn: în lotul prematurilor cărora li s-a aplicat mulgerea cordonului ombilical - $35 \text{ mmHg} \pm 3$, comparativ cu lotul prematurilor cărora nu li s-a efectuat mulgerea cordonului ombilical - $25 \text{ mmHg} \pm 2$ ($p=0,02$).

La a 10-a zi de viață nici un copil din lotul prematurilor cărora li s-a aplicat mulgerea cordonului ombilical nu a necesitat transfuzie de masă eritrocitară.

La fel, s-a observat o durată mai mică de ventilare mecanică pulmonară în lotul prematurilor cărora li s-a aplicat mulgerea cordonului ombilical - $3,1$ comparativ cu $4,2$ în lotul prematurilor cărora nu li s-a efectuat mulgerea cordonului ombilical ($p < 0, 01$).

În lotul copiilor care au fost primiți și resuscitați direct în folia de plastic termoprotectoare, apoi transferați în secția RTInn în incubatorul de transport specializat cu servocontrol, temperatura la naștere a fost $37,0 \pm 0,3^\circ\text{C}$, iar temperatura la internare în secția RTInn a fost de $36,9 \pm 0,3^\circ\text{C}$ ($p < 0,001$). În lotul prematurilor care la naștere nu au fost plasați în folia termoprotectoare, temperatura medie la naștere a fost de $36,9 \pm 0,3^\circ\text{C}$, iar temperatura la internare în secția RTInn a fost de $36,0 \pm 0,3^\circ\text{C}$.

În cadrul studiului despre **eficiența diferitor strategiilor de ventilare**, la fel ca și în studiul despre eficacitatea metodelor de ventilare asociată cu administrarea de surfactant, s-au obținut următoarele rezultate:

Menținerea timpurie a alveolelor pulmonare expandate printr-o presiune pozitivă la expir, ce este asigurată de **NCPAP, are ca rezultat diminuarea incidenței administrării surfactantului exogen și respectiv diminuarea intubării de rutină**. Rezultatele statistice comparative referitoare la suportul respirator între lotul copiilor care au fost plasați la NCPAP precoce și lotul prematurilor cu administrare de surfactant în prima oră de viață, sunt echivalente ($p < 0,001$), eprimarea economică fiind prin diminuarea cheltuielilor în cazul copiilor plasați la NCPAP comparativ cu prematurii cărora li s-a administrat surfactant. Studiul a arătat că nu este nici o diferență statistic semnificativă între incidența pneumotoraxului sau a emfizemului pulmonar între aceste grupe.

Administrarea tardivă de surfactant exogen este asociată cu o perioadă lungă de ventilare mecanică și necesități de concentrații înalte de oxigen: la a 14-a zi de viață, în lotul prematurilor cărora li

s-a administrat surfactant curativ în primele 12 ore de viață, 33,3% copii necesitau suport respirator, inclusiv 6,8% (copii cu 3 doze de surfactant) VAP cu $\text{FiO}_2 > 30\%$. În lotul copiilor a căror tratament al BMH a constat în VAP, la a 14-a zi de viață, 26,7% copii necesitau VAP cu $\text{FiO}_2 > 30\%$.

Studiul retrospectiv efectuat în anul 2013 privind **mortalitatea și morbiditatea neonatală în 2 maternități de nivelul 3 din 2 țări**, Republica Moldova și regiunea Moldova din România, pe parcursul ultimilor 3 ani, cu aceiași indici socioeconomi și cu aceleași dotări, a demonstrat că **în RM, NCPAP-ul, ca metodă de profilaxie și tratament al SDR-ului este mai frecvent utilizat** (42,3% vs 30%). Asocierea ventilării prin NCPAP cu VAP este mai frecventă în Iași (35,4% vs 24,6%). Utilizarea semnificativ mai mică a ventilării mecanice este corelată cu utilizarea mai frecventă a metodei INSURE pentru tratamentul SDR-ului.

Din punct de vedere statistic, diferența între loturile prematurilor cu SDR sever era nesemnificativă (44% vs 47%). Utilizarea mai pe larg a NCPAP-ului ca metodă de tratament a SDR-ului mai este corelată și cu costul metodelor de ventilare, administrarea de surfactant + VAP fiind mai costisitoare, în unele cazuri ea este înlocuită cu CPAP precoce (din considerentele lipsei periodice a surfactantului), în special dacă luăm în considerare și incidența mai mare a copiilor cu masa la naștere mai mică de 999 g în maternitatea din Chișinău (24,3% vs 19,4%).

Studiul a demonstrat corelația directă a masei mici la naștere ($\leq 999 \text{ g}$) cu un risc crescut de deces ($\text{exp}(\beta)$ – $\text{OR}=4,84$, $p < 0,001$).

Administrarea surfactantului reprezintă un important factor de predicție în scăderea ratei de deces ($\text{exp}(\beta)$ – $\text{OR}=0,601$, $p=0,0450$). Ventilarea mecanică asociată cu CPAP scade semnificativ riscul de deces ($\text{exp}(\beta)$ – $\text{OR}=0,22$, $p < 0,001$).

Concluzii:

- În paralel cu implementarea regionalizării serviciului perinatal și creșterea ratei transportării fetale “in utero” a sporit numărul prematurilor cu masa la naștere $< 1500 \text{ g}$ internați în secția RTInn.
- Masa mică la naștere este direct proporțională cu riscul înalt de deces.
- În creșterea supraviețuirii prematurilor până la 51% un impact vădit l-au avut implementarea administrării antenatale a curei cu corticosteroizi, pentru profilaxia SDR-ului, implementarea protocolului de resuscitare și îngrijire după resuscitare a copiilor extrem de prematuri (cu termenul de gestație 22-26 sg), prin profilaxia anemiei, hipotensiunii, hipotermiei, la fel și prin instalarea unei diureze adecvate din primele 24 ore de viață.
- Incidența BMH scade odată cu administrarea

antenatală a curei cu steroizi. Durata oxigenoterapiei este mai mică în lotul copiilor a căror mame au beneficiat de cura completă cu dexametazon. Necesitatea în surfactant și suport respirator cu VAP este înaltă în lotul copiilor a căror mame nu au beneficiat de cura cu steroizi antenatal.

- Utilizarea CPAP-ului precoce reduce semnificativ necesitate administrării de surfactant, la fel și costurile terapiei ventilatorii ale prematurilor.
- Administrarea surfactantului reprezintă un important factor de predicție în scăderea ratei de deces.
- VAP asociat cu CPAP scade semnificativ riscul de deces.

Bibliografie

1. Impact of managed clinical networks on NHS specialist neonatal services in England: population based study. C Gale, S Santhakumaran, S Nagarajan, Y Statnikov, N Modi, Neonatal Data Analysis Unit and the Medicines for Neonates Investigator Group BMJ. 2012; 344: e2105. Published online 2012 April 3.

2. Annual report. Royal College of Paediatrics and Child Health Science and Research Department, National Neonatal Audit Programme (NNAP). 2009.

3. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. Saigal S, Doyle LW. *Lancet* 2008;371:261-9.

4. Gestational age at birth and mortality in young adulthood. Crump C, Sundquist K, Sundquist J, Winkleby MA. *JAMA* 2011;306:1233-40.

5. Aberrant adiposity and ectopic lipid deposition characterise the adult phenotype of the preterm infant. Thomas EL, Parkinson JR, Hyde MJ, Yap IK, Holmes E, Dore CJ, et al. *Pediatr Res* 2011;70:507-12.

6. Perinatal regionalization for very low-birth-weight and very preterm infants: a meta-analysis. Lasswell SM, Barfield WD, Rochat RW, Blackmon L. *JAMA* 2010;304:992-1000.

7. The provision of neonatal services, data for international comparisons. 2007. Hallsworth M, Ferrands A, Oortwijn WJ, Hatzianandreu E.

8. Establishing neonatal networks: the reality. Marlow N, Bryan Gill A. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007;92:F137-42.

9. The provision of neonatal services, data for international comparisons. 2007. Hallsworth M, Ferrands A, Oortwijn WJ, Hatzianandreu E.

10. An analysis of neonatal morbidity and mortality in maternal (in utero) and neonatal transports at 24-34 weeks' gestation. Shlossman PA, Manley JS, Sciscione AC, Colmorgen GH. Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Center of Delaware, Newark 19718, USA. *Am J Perinatol*. 1997 Sep;14(8):449-56.

11. Impact of managed clinical networks on NHS specialist neonatal services in England: population based study BMJ. 2012; 344: e2105. C Gale, S Santhakumaran, S Nagarajan, Y Statnikov, N Modi. Published online 2012 April 3. PMID: PMC3318112

12. "This is a decision you have to make": using simulation to study prenatal counseling. Boss RD, Donohue PK, Roter DL, Larson SM, Arnold RM. 2012 Aug;7(4):207-12. 10.1097/SIH.0b013e318256666a. Source Division of Neonatology, Department of Pediatrics, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD 21205, USA. rboss1@jhmi.edu

13. Physician and Parental Decision Making in Newborn Resuscitation. Commentary by Eric C. Eichenwald, MD, Frank A. Chervenak, MD, and Laurence B. McCullough, PhD

14. Information Provision for Informed Prenatal Decision Making. Jacquelyn Burkell Pamela J. McKenzie Faculty of Information Studies, The University of Western Ontario, London, Ontario

15. Perinatal care at the limit of viability between 22 and 26 completed weeks of gestation in Switzerland. 2011 revision of the Swiss recommendations. 2011 Oct 18;141:w13280. doi: 10.4414/smw.2011.13280. Berger TM, Bernet V, El Alama S, Fauchère JC, Höfli I, Irion O, Kind C, Latal B, Nelle M, Pfister RE, Surbek D, Truttmann AC, Wisser J, Zimmermann R. Source: Neonatal and Paediatric Intensive Care Unit, Children's Hospital of Lucerne, Switzerland. thomas.berger@luks.ch

16. Antenatal counselling for parents facing an extremely preterm birth: limitations of the medical evidence. Janvier A, Lorenz JM, Lantos JD. *Acta Paediatr. com* 2012 Aug;101(8):800-4. doi: 10.1111/j.1651-2227.2012.02695.x. Epub 2012 May. Source: Division of Neonatology and Clinical Ethics, Department of Pediatrics, University of Montreal, Sainte-Justine Hospital, Montreal, QC, Canada. anniejavier@hotmail.

17. Association of antenatal corticosteroids with mortality and neurodevelopmental outcomes among infants born at 22 to 25 weeks' gestation. Carlo WA, McDonald SA, Fanaroff AA, Vohr BR, Stoll BJ, Ehrenkranz RA, Andrews WW, Wallace D, Das A, Bell EF, Walsh MC, Laptook AR, Shankaran S, Poindexter BB, Hale EC, Newman NS, Davis AS, Schibler K, Kennedy KA, Sánchez PJ, Van Meurs KP, Goldberg RN, Watterberg KL, Faix RG, Frantz ID 3rd, Higgins RD; Eunice Kennedy Shriver - National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *JAMA*. 2011 Dec 7;306(21):2348-58. doi: 10.1001/jama.2011.1752.

18. Antenatal steroids in preterm labour for the prevention of neonatal deaths due to complications of preterm birth. Mwansa-Kambafwile J, Cousens S, Hansen T, Lawn JE. *Int J Epidemiol*. Source. Saving Newborn Lives/Save the Children-USA, 11 South

Way, Pinelands, Cape Town 7405, South Africa. 2010 Apr;39 Suppl 1:i122-33. doi: 10.1093/ije/dyq029.

19. Antenatal Steroids in Preterm Labour for Prevention of Neonatal Deaths. Mwansa-Kambafwile J, Cousens S, Hansen T, Lawn JE. *Int J Epidemiol*. 2010 Apr; 39 (Suppl 1): i122-i133.

20. Antenatal steroids in preterm labour for the prevention of neonatal deaths due to complications of preterm birth. Source: Department of Pediatrics, University of Alabama, 9380 Women and Infants Center, 1700 Sixth Ave S, Birmingham, AL 35249, USA. *Int J Epidemiol*. 2009 March 33 (Suppl 1): i128-i136.

21. Ventilatory Management of the Preterm Neonate in the Delivery Room. Prof. Dr.Hesham Abd El Samie Awad, Pediatric Department-Faculty of Medicine-Ain Shams University. December 7, 2010

22. Effects of Milking the Umbilical Cord on Systemic Blood Flow. National Institutes of Health. Anup Katheria, University of California, San DiegoClinicalTrials.gov Identifier: NCT01434732

23. Milking the Umbilical Cord at Term Cesarean Birth. National Institutes of Health. Debra Erickson-Owens, University of Rhode Island Information : 2008 Jan;93(1):F14-9. Epub 2007 Jan 18. University of Rhode IslandClinicalTrials.gov.Identifier: NCT01630993

24. Umbilical cord milking reduces the need for red cell transfusions and improves neonatal adaptation in infants born at less than 29 weeks' gestation: a randomised controlled trial. Hosono S, Mugishima H, Fujita H, Hosono A, Minato M, Okada T, Takahashi S, Harada K.Source: Dr S Hosono, Department of Paediatrics and Child Health, Nihon University School of Medicine, 30-1 Oyaguchi Itabashi, Tokyo 173-8610, Japan. *Textbook of Neonatal Resuscitation*, ed 5. Elk Grove, American Academy of Pediatrics and American Heart Association, Kattwinkel J (ed): 2011.

25. Newborn Life Support: Resuscitation at Birth, ed 2. London, Resuscitation Council, Richmond S (ed): 2011. ILCOR advisory statement: resuscitation of the newly born infant. An advisory statement from the Pediatric Working Group of the International Liaison Committee on Resuscitation. *Pediatrics* 2009;Kattwinkel J, Niermeyer S, Nadkarni V, Tibbals J, Phillips B, Zideman D, Van Reempts P, Osmond M: 103:e56.

26. Contributors and Reviewers for the Neonatal Resuscitation Guidelines: International guidelines for neonatal resuscitation: an excerpt from the guidelines 2010 for cardio-pulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care: international consensus on science. *Pediatrics* 2010; 106:e29.

27. The International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) consensus on science with treatment recommendations for pediatric and neonatal patients: neonatal resuscitation. *Pediatrics* 2012; 117:e978-e998.

28. Resuscitation of premature infants: what are we doing wrong and can we do better? O'Donnell CPF, Davis PG, Morley CJ: *Biol Neonate* 2012; 84: 76-82.

29. Interventions to prevent hypothermia at birth in preterm and/or low birthweight infants. McCall EM, Alderdice FA, Halliday HL, Jenkins JG, Vohra S.*Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23;(1):CD004210.doi:10.1002/14651858.CD004210.pub3 Source: Queen's University Belfast, Division of Maternal & Child Health, Institute of Clinical Sciences, Grosvenor Road, Belfast, Northern Ireland, UK, BT12 6BJ. e.mccall@qub.ac.uk Update in *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(3):CD004210.

30. Interventions to prevent hypothermia at birth in preterm and/or low birthweight infants. Authors: Emma M McCall¹, Fiona Alderdice², Henry L Halliday³, John G Jenkins⁴, Sunita Vohra⁵

31. Brain injury in the premature infant. Neuropathology, clinical aspects, pathogenesis and prevention. Volpe JJ. *Clin Perinatol*. 1997;24:567-87.

32. Neurological outcome of severe cystic periventricular leukomalacia. Wilkinson I, Bear J, Smith J, et al *J Paediatr Child Health*. 1996;32:445-9.

33. Neurosonography of the infant: The normal examination. In: Timor-Tritsch IE, Cohen HL. Montenegro A, Cohen HL, editors.

34. Ultrasonography of the Prenatal and Neonatal Brain. Stamford: Appleton & Lange; 1996. pp. 259-85. Inder T, Huppi P, Zientra GP, et al. Early detection of periventricular leukomalacia by diffusion-weighted magnetic resonance imaging techniques. *J Pediatr*. 1999;134:631-4.

35. Brain structure and neurocognitive and behavioural function in adolescents who were born very preterm. Stewart AL, Rifkin L, Amess PN, et al. *Lancet*. 1999;353:1653-7.

36. Province-based study of neurologic disability of children weighing 500 through 1249 grams at birth in relation to neonatal cerebral ultrasound findings. Aziz K, Vickar DB, Sauve RS, Etches PC, Pain KS, Robertson CM. *Pediatrics*. 1995;95:837-44.

37. Optimal cost-effective timing of cranial ultrasound screening in low birth weight infants. Boal DK, Watterberg KL, Miles S, Gifford KL. *Pediatr Radiol*. 1995;25:425-8.

38. Initial Respiratory Support of Preterm Infants: The Role of CPAP, the INSURE Method, and Non-invasive Ventilation. Robert H Pfister, Roger F Soll Department of Pediatrics, University of Vermont, FAHC - Smith 556, Burlington, VT 05401, USA. *Clinics in perinatology (impact factor: 1.54)*. 09/2012; 39(3):459-81. DOI:10.1016/j.clp.2012.06.015

39. Evaluation of respiratory outcomes in preterm infants receiving NCPAP versus surfactant and mechanical ventilation during transport. Linda M. Jacobs University of North Texas Health Science Center at

Fort Worth.12.01.2012.:3-42

40. New modes of mechanical ventilation in the preterm newborn: evidence of benefit Nelson Claire, Eduardo Bancalari Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2007 November; 92(6): F508–F512. 10.1136/adc.2006.108852 PMID: PMC2675409

41. Management of respiratory failure in the preterm infant. Barrington KJ. *Minerva Pediatr.* 2008 Apr;60(2):183-91. Source: McGill University, Montreal, QC, Canada. keith.barrington@mcgill.ca

42. Very early surfactant without mandatory ventilation in premature infants treated with early continuous positive airway pressure: a randomized, controlled trial. Rojas MA, Lozano JM, Rojas MX, Laughon M, Bose CL, Rondon MA, Charry L, Bastidas JA, Perez LA, Rojas C, Ovalle O, Celis LA, Garcia-Harker J, Jaramillo ML; Colombian Neonatal Research Network. *Pediatrics.* 2009 Jan;123(1):137-42. doi: 10.1542/peds.2007-3501. Source: Vanderbilt University, Division of Neonatal-Perinatal Medicine, Department of Pediatrics, Nashville, TN 37232-2370, USA. mario.a.rojas@vanderbilt.edu

43. Prophylactic or early selective surfactant combined with nCPAP in very preterm infants. Sandri F, Plavka R, Ancora G, Simeoni U, Stranak Z, Martinelli S, Mosca F, Nona J, Thomson M, Verder H, Fabbri L, Halliday H; CURPAP Study Group. *Pediatrics.* 2010 Jun;125(6): e1402-9. 10.1542/peds.2009-2131. Epub 2010 May 3. Source: Dipartimento Materno-Infantile, Ospedale Maggiore, Bologna, Italy. f.sandri@ausl.bologna.it

44. Early weaning from CPAP to high flow nasal cannula in preterm infants is associated with prolonged oxygen requirement: A randomized controlled trial, Hesham Abdel-Hady a, Basma Shouman, Hany Aly, a Neonatal Care Unit, Mansoura University Children's Hospital, Egypt, Department of Newborn Services, The George Washington University and Children's National Medical Center, Washington DC, United States

45. Early CPAP Treatment an Alternative to Surfactant Approach in Extremely Preterm Infants, Pauline Anderson, May 16, 2010

46. Early CPAP versus Surfactant in Extremely Preterm Infants, Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network, *N Engl J Med* 2010; 362:1970-1979 May 27, 2010: 10.1056/NEJMoa0911783

47. Preterm infants: is prophylactic surfactant therapy and early vitamin A supplementation the way ahead? Brig Mukti Sharma, *MJAFI* 2011;67:102–103

48. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. Cools F, Henderson-Smart DJ, Offringa M, Askie LM. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jul 8;(3):CD000104. doi: 10.1002/14651858.CD000104.pub3. Source: Neonatology, Universitair Ziekenhuis Brussel, Laarbeekaan 101, Brussels, Belgium, 1090.

49. Long versus short inspiratory times in neonates receiving mechanical ventilation. Kamlin COF, Davis PG, Published Online: January 21, 2009

50. Assisted Ventilation of the Neonate (Fifth Edition), Steven H. Abman, M. Kabir Abubakar, Euleche Alanmanou, P. Stephen Almond, Namasivayam Ambalavanan, Robert M. Arensman, Michael A. Becker, Robert C. Beckerman, Edward F. Bell, William E. Benitz, Vinod K. Bhutani, David J. Burchfield, Waldemar A. Carlo, Geralynn Casserly, Reese H. Clark, Sherry E. Courtney, Steven M. Donn, David J. Durand, Wendy Lyn Estrellado-Cruz, James Fink, et al., 2010 Pages 3, 45,49.

51. NAVA Ventilation in Neonates: Clinical Guidelines and Management Strategies, By Howard Stein, MD and Kimberly, Firestone, BS, RRT, Volume 7 / Issue 4, April 2012.

52. Mechanical Ventilation of the Premature Neonate, Melissa K Brown RRT-NPS and Robert M DiBlasi RRT-NPS FAARC, september 2011 vol 56