

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA” BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ

***PROGNOSTICUL PREMATURULUI
CU GREUTATE FOARTE MICĂ LA NAȘTERE***

REZUMAT

Conducător de doctorat:

Prof.univ. dr. Dimitrie Nanu

Student-doctorand:

Said Aboayesh

**București
2020**

CUPRINS

CUPRINS	1
LISTA CU LUCRĂRILE ȘTIINȚIFICE PUBLICATE	3
LISTA CU ABREVIERI ȘI SIMBOLURI	4
INTRODUCERE	5
ASPECTE GENERALE	7
IMPORTANȚA TEMEI	7
1. PARTEA GENERALĂ	8
1.1. Noțiuni de bază	8
1.1.1. Definiții și scurt istoric	8
1.1.2. Clasificări	9
1.1.3. Date statistice	9
1.2. Cauze de greutate mică la naștere	12
1.2.1. Etiopatogenia nașterii premature	12
1.2.2. Etiopatogenia întârzierii de creștere intrauterină	15
1.3. Evaluarea riscului și diagnostic	17
1.3.1. Stabilirea vârstei gestaționale	17
1.3.2. Evaluarea riscului și diagnosticului nașterii premature	18
1.3.3. Diagnosticul întârzierii de creștere intrauterină	21
1.3.4. Diagnosticul nașterii premature	23
1.3.5. Amenințarea de naștere prematură (ANP)	23
1.5. Conduita în nașterea prematură	26
1.5.1. Profilaxia la gravidele cu risc	26
1.5.2. Conduita în amenințarea de naștere înainte de termen	27
1.5.3. Conduita pe parcursul nașterii	33
1.6. Rolul operației cezariene	37
1.7. Conduita în întârzierea de creștere intrauterină	38
1.7.1. Profilaxia la gravidele cu risc	39
1.7.2. Conduita în cazul unui diagnostic cert	39
1.8. Particularități morfofiziologice ale feteilor cu greutate foarte mică la naștere	41
1.8.1. Particularitățile prematurului	41
1.8.2. Particularitățile copilului cu întârziere de creștere intrauterină	44
1.9. Principii de îngrijire ale feteilor cu greutate foarte mică la naștere	46
1.9.1. Adaptare postnatală	46
1.9.2. Evaluarea stării nou-născutului	46
1.9.3. Reanimarea nou-născutului și măsurile imediate	48
1.9.4. Combaterea deficiențelor și alimentația	50
1.10. Evoluția și principalele complicații ale feteilor cu greutate foarte mică la naștere	52
1.10.1. Evoluția	52
1.10.2. Complicații	53
2. STUDIU INDIVIDUAL	66
2.2. Material și metodă	73
2.3. Rezultate și discuții	78
2.3.1. Rata de supraviețuire	87

2.3.2. Indicele de supraviețuire și greutatea la naștere	88
2.3.3. Indicele de supraviețuire și vârsta gestațională	91
2.3.4. Indicele de supraviețuire și vârsta maternă	93
2.3.4. Antecedentele obstetricale materne și rata supraviețuirii	97
2.3.5. Indicele de supraviețuire și consultațiile prenatale	102
2.3.6. Indicele de supraviețuire și cauza nașterii premature	104
2.3.7. Indicele de supraviețuire pe sexe	106
2.3.8. Indicele de supraviețuire și calea de naștere	112
2.3.9. Indicele de supraviețuire în cazul sarcinilor multiple	115
2.3.10. Starea la naștere	118
2.3.11. Terapia intensivă neonatală	122
2.3.12. Alimentația prematurului	127
2.3.12. Complicații	130
2.3.13. Tratamentul antenatal	140
2.3.14. Durata recuperării	142
2.3.15. Durata spitalizării	143
2.3.16. Mortalitatea neonatală	144
2.3.17. Mortalitatea perinatală	152
2.3.18. Mortalitatea	155
3. CONCLUZII	157
4. LISTA TABELELOR	160
5. LISTA GRAFICELOR	161
6. LISTA FIGURILOR	163
7. BIBLIOGRAFIE	164
ANEXE	170

Introducere

Se vorbește tot mai des de progresele înregistrate în medicina ultimelor decenii și despre diagnostice care cândva erau sentințe implacabile, acum își găsesc rezolvare.

Unul din domeniile în care schimbările produse s-au simțit cel mai dramatic este, fără dubiu, medicina materno-fetală. De la o rată uriașă a mortalității infantile până la jumătatea secolului trecut, dublată frecvent și de mortalitate maternă, s - a ajuns în țările dezvoltate ca numărul copiilor care mor în primul an de viață să scadă mult, până la 5 cazuri la 1000 nașteri, iar cazurile în care nașterea duce la decesul mamei să fie excepționale. În România, deși cu greu, de-abia s-a reușit exprimarea ratei mortalității infantile cu o singură cifră, fiind însă, departe de media europeană.

În aceste condiții, este cu atât mai interesant cât de departe și cât de repede au progresat sisteme de sănătate de referință , excelent finanțate, precum cel american. Un studiu recent, publicat în data de 16 februarie 2017 în New England Journal of Medicine și-a propus să măsoare acest progres, la unul dintre cele mai dificile capitole ale îngrijirilor perinatale: prematuritatea extremă. Mai exact, în unsprezece centre americane, au fost analizate toate cazurile la care nașterea s-a produs între săptămânile 22 și 24 de gestație, între anii 2000 și 2011. Rezultatele au fost împărțite pe trei perioade, 2000-2003, 2004-2007, respectiv 2008-2011, iar evaluarea s-a făcut pe trei niveluri: supraviețuire fără afectare neurodevelopmentală (constatată la vârsta corectată de 18 – 22 luni), supraviețuire cu sechele sau deces. Au fost, în total 4227 de prematuri cu prematuritate extremă (1391 până în 2003, 1535 între 2004-2007 și 1348 după 2008). Supraviețuirea a crescut constant, de la 30% în 2003 la 36% după 2008. Creșterea s-a făcut pe seama nou-născuților care au supraviețuit fără afectare neurologică, a căror proporție a crescut de la 16% în primul interval la 20% în ultimul interval. După ajustarea rezultatelor, pentru a lua în calcul diferențele dintre cele trei cohorte, a rezultat că șansa relativă de supraviețuire a crescut în timp, între primul și ultimul interval: 1,27 pentru supraviețuirea cu sechele și 1,59 pentru supraviețuirea fără sechele neurologice.

Editorialul care însoțește studiul trece în revistă nu doar studiul american, ci și o serie de alte studii similare din Suedia, Franța, Japonia și Marea Britanie. Nu există recomandări naționale care să prevadă acordarea de îngrijiri pentru nou-născuții cu vârsta gestațională între 22-23 săptămâni, iar diferențele dintre protocoalele fiecărui centru inclus ar putea explica unele rezultate care au variat între centre. Probabil că „minirevoluția” în neonatologie, cum o numește Prakesh Shah de la University of Toronto, a fost inițiată de

abordările mai blânde, precum spijinul respirator mai puțin invaziv, tolerarea unor constante fiziologice chiar în afara intervalelor normale, terapia cu melatonină sau administrarea de eritropoietină, iar aceasta ar trebui să fie prioritare la nou-născuții cu prematuritate extremă.

Importanța temei

Copiii cu greutate foarte mică la naștere, în special cei sub 1000 gr. necesită o atenție specială datorită riscurilor crescute înregistrate cu incidență deosebită în ceea ce privește mortalitatea, sechelele psihointelectuale și neurosenzoriale.

Riscul de deces în primele 28 de zile este de 16 ori mai mare în cazul feților cu greutate între 1000 gr și 2500 gr și de 100 de ori mai mare în cazul feților cu greutate sub 1000 gr. decât la un nou-născut cu greutate normală.

În România se consideră că 85% din decesele neonatale se înregistrează la copiii cu greutate mică la naștere, iar dintre aceștia, rata de supraviețuire cea mai scăzută se înregistrează la copiii cu greutate foarte mică la naștere. În ultima decadă s-au înregistrat progrese însemnate în terapia intensivă neonatală, ceea ce a condus la ameliorarea indicilor de mortalitate și morbiditate, în special în cazul nou-născuților cu greutate sub 1000 gr.

Datorită acestui fapt remarcăm o permanentă ameliorare a limitei inferioare de supraviețuire, obținându-se succese în recuperarea copiilor cu greutate sub 500 gr și vârste gestaționale de 23-24 săptămâni. S-a documentat sistematic importanța critică a vârstei gestaționale asupra ratei de supraviețuire, indicând 20% supraviețuitori cu greutate între 504 – 750 g, 50 % supraviețuitori cu greutate între 751 – 1000 g, 70% supraviețuitori cu greutate între 1001 – 1250 g și 90% supraviețuitori cu greutate între 1251 -1500 g.

Față de aceste date încurajatoare, deși s-au ameliorat în ultimii ani, se mențin încă la valori ridicate incidența complicațiilor precoce ca detresa respiratorie, hemoragiile intraventriculare sau enterocolita ulceronecrozantă, precum și incidența complicațiilor tardive ca sechelele neurologice și deficitul mintal.

Trebuie menționată importanța ce rezidă din impactul psihoemoțional al familiei, precum și costurile ridicate ale îngrijirii copiilor cu greutate foarte mică la naștere (costurile terapiei prenatale și postnatale, inclusiv costurile îngrijirilor acordate în cazul eventualelor deficiențe).

2.1. Ipoteză de lucru

Interesul deosebit pe care îl prezintă studiul evoluției copiilor cu greutate mică la naștere este în continua creștere deoarece, mentionand, în primul rând, copiii cu greutate extrem de mică la naștere, prezintă cel mai mare procent în cadrul mortalității perinatale.

Introdusă în anul 1960, terapia neonatală a marcat în ultima decadă progrese însemnate, ceea ce a dus la ameliorarea indicilor de supraviețuire și morbiditate, mai ales în cadrul categoriei mai sus menționate.

Asistența medicală a copiilor cu greutate extrem de mică la naștere este meticuloasă, îndelungată, foarte pretențioasă și costisitoare, iar pe deasupra prognosticul este frecvent grevat de complicații și sechele neuropsihice.

Majoritatea nou-născuților cu greutate sub 1000g la naștere provin din nașteri înainte de termen asociate sau nu cu întârziere de creștere intrauterină.

Caracteristica definitorie a acestor copii, respectiv imaturitatea lor biologică ce are impact amplu și complex asupra funcționării aparatelor, sistemelor și căilor metabolice reprezintă atât un factor cu implicații profunde asupra adaptării la agresiunea mecanică și hipoxică impusă de travaliu și naștere prematură cât și un handicap de adaptare postnatală al evoluției și dezvoltării ulterioară.

Odată relevat acest lucru, ne apare evident faptul că în toate cazurile de naștere prematură, obstetricianul trebuie să fie avizat asupra stării intrauterine a fătului, asupra factorilor materni ce induc suferința fetală, asupra riscurilor pe care le au copiii cu greutate mică la naștere, toate aceste elemente contribuind împreună la adoptarea unei conduite obstetricale adecvate. De asemenea, în cazul nașterii premature și a nou-născutului cu greutate extrem de mică la naștere, o importanță deosebită are colaborarea interdisciplinară, între obstetrician și cel neonatolog.

Pornind de la aceste observații și argumente, studiul își propune ilustrarea raportului între mortalitate și supraviețuire într-un lot de copii cu greutate extrem de mică la naștere, a factorilor ce influențează evoluția imediată și evidențierea principalelor complicații, aprecierea atitudinii obstetricienilor și neonatologilor față de acești copii, precum și eficacitatea terapiei instituite.

Cercetarea noastră a pornit de la următoarele ipoteze:

- incidența prematurității și a riscurilor morbidității și mortalității prematurilor proveniți din sarcini monofetale și gemelare;

- prevalența și factorii perinatali asociați cu o incidență crescută a retinopatiei de prematuritate, factorii infecțioși materni implicați în nașterea prematură și cei implicați în hemoragia intracraniană la prematur;
- asistența medicală a prematurului cu greutate foarte mică este meticuloasă și îndelungată, foarte pretențioasă și costisitoare;
- prognosticul este frecvent grevat de complicații și sechele neuropsohice;
- prematurii cu greutate extrem de mică la naștere provin din nașteri premature, uneori asociate cu întârzierea de creștere intrauterină;
- imaturitatea biologică are un impact amplu și complex asupra funcționării sistemelor, aparatelor și căilor metabolice și reprezintă atât un factor cu implicații profunde asupra adaptării la agresiunea hipoxică și mecanică indusă de travaliu și nașterea prematură, cât și un handicap de adaptare postnatală din punct de vedere al evoluției și al dezvoltării ulterioare.
- Prematuritatea este influențată de caracteristicile socio-demografice ale lauzelor, vârsta, stilul de viață, vicii, pregătirea profesională și statutul social.

Obiectivele generale ale studiului vizează:

1. Identificarea, analiza factorilor de risc: particularități demografice, sociale, economice;
2. Pentru a înlătura factorii etiologici care pot conduce la nașterea prematură este necesară identificarea măsurilor adecvate;
3. Descrierea profilului demografic al mamelor care au născut prematur din punct de vedere economico-social (mediu proveniență, vârstă, comportament social);
4. Evoluția feților în funcție de greutatea la naștere;
5. Evaluarea impactului depistării precoce a riscului de naștere prematură;
6. Evaluarea consecințelor declanșării nașterii premature asupra fătului.
7. Colaborarea interdisciplinară între medicul obstetrician și medicul neonatolog. Instituirea terapiei speciale în timpul nașterii și după naștere ale prematurilor în vederea reducerii morbidității și mortalității prematurilor
8. Compararea, corelarea datelor statistice cu cele din literatura internațională.

Obiectivele specifice ale studiului sunt:

- Amploarea fenomenului în lume și în România;

- Aprecierea posibilității pentru România pentru a declara nașterea la o vârstă gestațională mai mică (*vezi paginile următoare*);
- Studiul prematurității extreme în România și posibilitatea de a îngriji feții cu greutate foarte mică la naștere.

Procentul nou născuților cu greutate mică la naștere:

(UNICEF, United Nations Children's Fund and World Health Organization - Low Birthweight: Country, regional and global estimates, 2004)

Tabelul nr. 1.1 Procentul nou născuților cu greutate mică la naștere pe glob

Regiunea	% Feți cu greutate mică
Pe glob	15.5
Africa	14.3
Asia	18.3
Europa	6.4
SUA	7.7

2.2. Material și metodă

Studiul retrospectiv și prospectiv la trei maternități: două maternități din București de gradul II și o maternitate gradul I din provincie, timp de trei ani, s-a efectuat pe un lot de 186 copii cu greutate la naștere cuprinsă sub 1000 g. Dintre aceștia 142 provin din sarcină unică și 44 din sarcină multiplă, criteriul de selecție fiind greutatea la naștere și nu vârsta gestațională. Pentru corectitudinea rezultatelor s-au luat în calcul și nou-născuții care au decedat la câteva ore de la naștere, dar la care s-a încercat reanimarea.

Criterii includere în studiu:

- Paciente internate în secția obstetrică – ginecologie a Maternității Gradul II și a Maternității Gradul I;
- Nou-născut la ≤ 28 SG;
- Greutatea la naștere ≤ 1000 g;

Criterii excludere din studiu:

- Nou-născut ≥ 32 SG;
- Greutatea la naștere ≥ 1000 g;

S-a folosit o metodă retrospectivă și prospectivă de investigare a lotului, preluându-se datele din foile de observație existente la acea dată în arhiva spitalului. S-a realizat o bază de date conținând informații detaliate cu privire la datele personale și antecedentele patologice ale mamelor, date despre evoluția sarcinii actuale și despre naștere precum și informații privind starea la naștere și evoluția imediată a feților (pentru aprecierea incidenței diferitelor complicații ne-am bazat pe diagnosticul la externare).

Pentru fiecare caz în parte s-a întocmit un protocol ce conține următoarele date:

- vârsta mamei, starea civilă, numărul consultațiilor prenatale;
- antecedente patologice;
- antecedente obstetricale (avorturi spontane și provocate, nașteri);
- boli asociate sarcinii și cauze de naștere prematură;
- vârsta gestațională
- prezentația;
- tipul nașterii;
- sexul nou-născutului;
- sarcină unică sau multiplă;
- greutate la naștere;
- scor Apgar;
- reanimare și terapie instituită;
- antibioterapie profilactică; oxigenoterapie (număr de zile);
- alimentație (interval naturală sau artificială);
- complicații și tratamentul instituit;
- investigații efectuate;
- intervalul în care a fost recuperat;
- durata internării.

2.3. Rezultate și discuții

Lotul cuprinde 186 nou-născuți cu greutate sub 1000 g proveniți din 142 de sarcini unice și 22 sarcini gemelare. Rezultatele au fost analizate din prisma mai multor factori:

- numărul de supraviețuitori;
- greutatea la naștere;
- vârsta gestațională;
- vârsta gravidei;
- antecedente obstetricale materne (număr avorturi spontane, paritate);
- cauza nașterii premature;
- sexul nou-născutului;
- calea de naștere;

- sarcina multiplă;
- starea la naștere;
- terapia intensivă;
- complicații și tratamentul lor;
- durata recuperării și spitalizării.

Situația pe cei trei ani se prezintă astfel:

Tabelul nr. 1.2 Prematuri Maternitatea gradul II, anul 2015

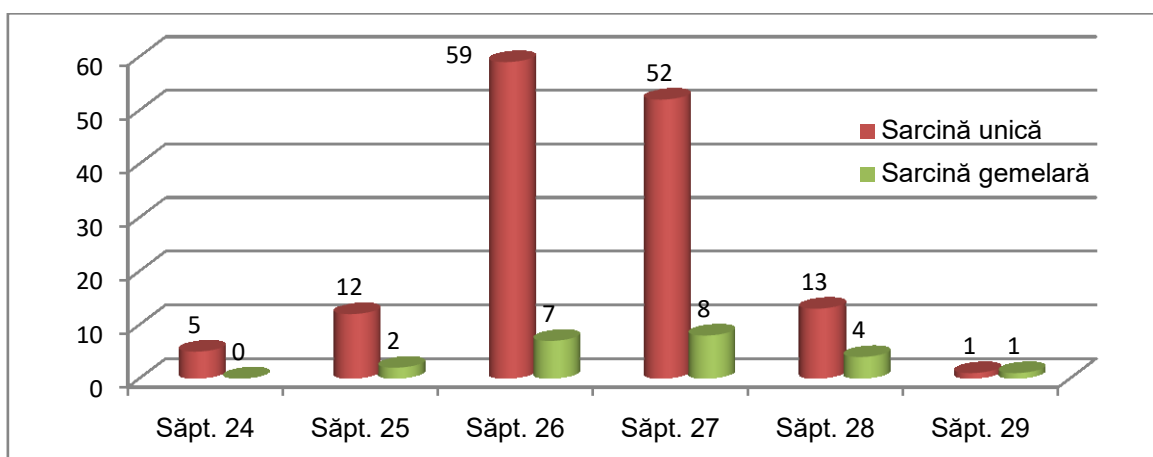
Nașteri	Nou-născuți	%	Născuți morți
Total nașteri, din care:	2043		
Prematuri sub 1000 gr.	71	3,5	7

Tabelul nr. 1.3 Prematuri Maternitatea gradul II, anul 2016

Nașteri	Nou-născuți	%	Născuți morți
Total nașteri, din care:	1996		
Prematuri sub 1000 gr.	66	3,3	6

Tabelul nr. 1.4 Prematuri Maternitatea gradul II, 2017

Nașteri	Nou-născuți	%	Născuți morți
Total nașteri, din care:	2009		
Prematuri sub 1000 gr.	49	2,4	4



Graficul nr. 1.1 Nașteri premature după vârsta gestațională

Feții de 24 și 25 de săptămâni sunt în număr de 19, adică 10,21% într-o statistică de feți de la 24 săptămâni la 29 de săptămâni. Acestor feți trebuie să li se asigure să se nască în maternități dotate corespunzător, cu personal antrenat. Numai în aceste condiții legea

poate fi implementată cu rezultate favorabile. Deasemenea, acești feți trebuie urmăriți cu atenție după naștere și după externarea din spital.

Dintre acești prematuri sub 1000 g, 17 feți s-au născut morți, principalele cauze fiind hipoxia intra-uterină, malformațiile congenitale fetale și anomalii ale placentei.

Media scorului Apgar a fost 4,08 iar valorile înregistrate au fost între 1 și 8.

Tabelul nr. 1.5 Scorul Apgar înregistrat pe lotul studiat

<i>Scor Apgar</i>	< 3	3 – 6	>6
Nr. cazuri	23	126	20

Sarcini gemelare premature. A fost înregistrat un număr de 22 sarcini gemelare; dintre acestea, 15 de sarcini au fost investigate pe parcursul sarcinii, 6 au fost parțial investigate, iar 2 au fost total neinvestigate, gravidele prezentându-se la camera de gardă cu RSM. Nașterile premature s-au înregistrat între 25 și 29 SG, 13 prin operație cezariană ; sarcinile au fost asociate cu HTA, preeclampsie, restricție de creștere, prezentație transversă, pelviene.

Numărul relativ modest de copii înregistrați ca născuți vii cu greutate sub 1000 g respectiv 511 copii, poate indica o interpretare diferită a reglementării declarării născutului viu, în sensul neînregistrării în totalitate ca născut viu, a nou născuților cu vârsta de gestație de 27 de săptămâni, dacă acesta a decedat într-o perioadă scurtă de la naștere, chiar dacă în momentul expulziei a prezentat semne de viață.

2.3.1. Rata de supraviețuire

Din lotul de 186 copii un număr de 98 au avut o evoluție favorabilă, indicele supraviețuire fiind de 52,69%. Acest procent inferior statisticilor recent efectuate în țări dezvoltate este îmbucurător dacă luăm în considerare faptul că recuperarea s-a produs în maternități obișnuite și putem astfel emite ipoteza că predomină atitudinea și pregătirea medicului obstetrician dar și disponibilitatea tehnico-materială.

Acest indicator este mai mare pentru că sunt luați în studiu și feții cu greutate între 700 gr și 1000 gr. Pe grupe de vârstă procentul scade de la 65,29 pentru categoria 900 gr – 1000 gr la 30,91 pentru categoria 700 gr – 800 gr.

O altă discuție care suscită acest rezultat este aceea cu privire la limita viabilității din punct de vedere al greutății la naștere, fiind de notorietate că există o reală controversă între specialiști, mai multe organisme de specialitate și asociații nemaifiind de acord cu limita de 1000 gr stabilită de O.M.S.

Indicele de supraviețuire stabilit în studiul nostru ne situează în categoria celor care consideră că această limită trebuie reevaluată, iar această reevaluare ar trebui să fie permanentă datorită progreselor înregistrate în terapia intensivă neonatală, dezvoltării continue a disciplinelor de obstetrică și cunoașterii din ce în ce mai aprofundate a fiziologiei și patologiei care caracterizează prematurii mai mici de 1000 gr.

2.3.2. Indicele de supraviețuire și greutatea la naștere

Greutatea medie la naștere în lotul de 186 copii a fost de 885,1g iar în lotul de supraviețuitori de 916,3 g.

Impărțind lotul pe grupe de greutate de 500 – 700 și 751 – 1000g, toate cele 98 cazuri de recuperare s-au înregistrat în a doua categorie, reprezentând 40% din totalul ei, neexistând, deci niciun caz de supraviețuire sub 700g.

Tabelul nr. 1.6 Supraviețuitori în funcție de greutatea la naștere

<i>Greutatea la naștere în g</i>	<i>% supraviețuitori</i>
701-800	9,52
801-900	54,84
901-1000	63,91

După cum se poate observa, rata recuperării crește semnificativ la feții cu greutate mai mare la naștere, rezultatul fiind în concordanță cu rezultatele obținute de alți cercetători, unii dintre aceștia evidențiind ameliorarea radicală a indicelui de supraviețuire la greutatea peste 800 g.

2.3.3. Indicele de supraviețuire și vârsta gestațională

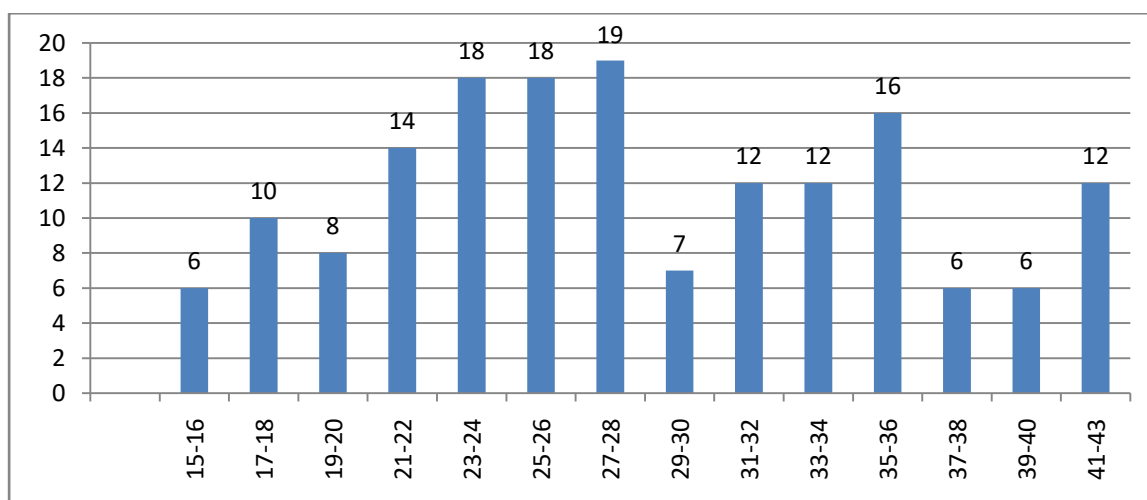
Vârsta gestațională medie pe întreg lotul a fost de 26,5 săptămâni, în timp ce pe grupul de supraviețuitori a fost de 26,7 săptămâni. În raport cu vârsta gestațională împărțită pe grupe, cazurile de recuperare s-au repartizat astfel: 33,33% pentru cei între 24-25 săptămâni, 53,19% pentru cei între 26-27 săptămâni, 66,66% pentru cei între 28-29 săptămâni.

Tabelul nr. 1.7 Supraviețuitori în funcție de vârsta gestațională

Vârsta gestațională	% supraviețuitori
25	43,75
26	50,68
27	55,88

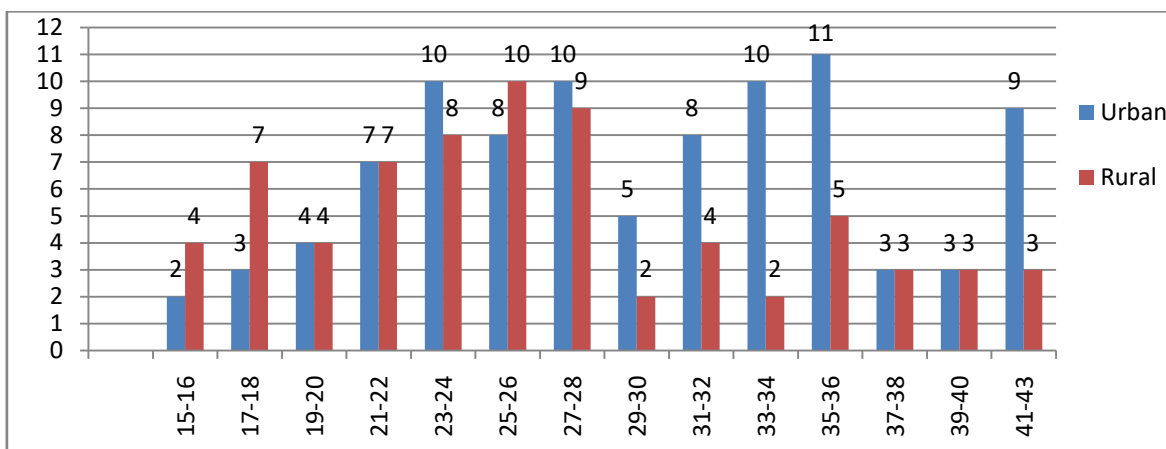
Se poate remarca o ameliorare a ratei de supraviețuire la vârste ale sarcinii mai avansate. Procentele concordante cu afirmația de mai sus menționată (respectiv numărul de evoluții favorabile la vârsta sarcinii de la 26 săptămâni și scăzut la vârste de sub 26 săptămâni) au la bază cel mai probabil, pe lângă distribuția neuniformă a cazurilor în funcție de vârsta gestațională, aprecierea eronată a acesteia (în sensul sub- sau subaprecierii), având în vedere că vârsta sarcinii s-a estimat pe criterii clinice antenatale (data ultimei menstruații, măsurători obstetricale).

2.3.4. Indicele de supraviețuire și vârsta maternă



Graficul nr. 1.2 Prematuri sub 1000 g și vârsta mamei

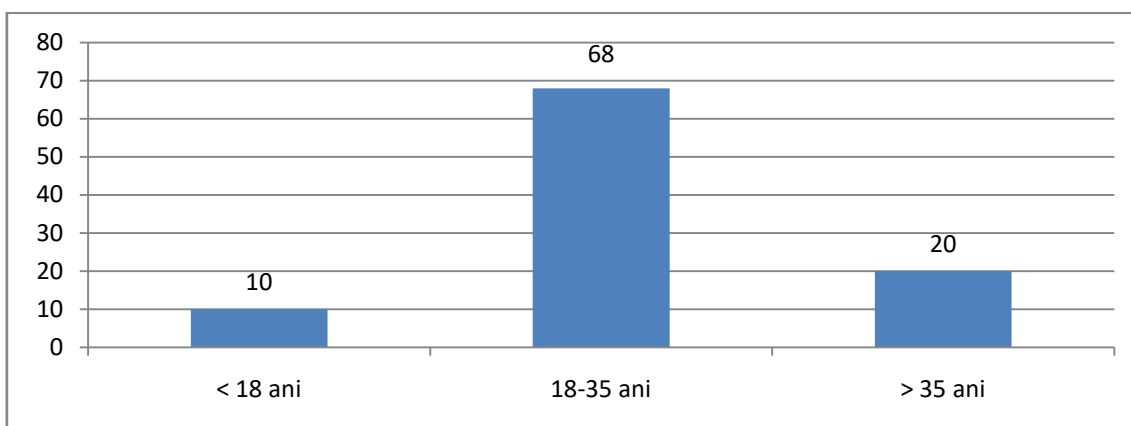
Se observă un număr relativ mare al pacienților cu vârste extreme și anume 6 pacienți sub 16 ani, respectiv 12 pacienți peste 40 de ani.



Graficul nr. 1.3 Mediul de proveniență

Surprinzător se observă că predomină mediul rural, dar acest fapt este relativ pentru că unele zone periferice din București au devenit orașe, dar paciențele le declară ca fiind mediu rural.

Vârsta medie maternă a fost de 28,5 ani. Repartizarea nou-născuților cu greutate foarte mică supraviețuitori, în funcție de vârsta maternă a fost următoarea: pentru gravidele din categoriile de vârstă extremă, rata supraviețuirii a fost de 31% (30 cazuri), comparativ cu 69% (68 de cazuri) în cazul mamelor între 18-35 ani.



Graficul nr. 1.4 indicele de supraviețuire și vârsta maternă

După cum se poate observa, rata supraviețuirii este mai mică în cazul categoriilor de vârstă maternă extremă, sub 18 ani și peste 35 ani, față de categoria de vârstă 18 – 35 ani; putem considera vârsta extremă maternă ca un factor ce se asociază cu o evoluție imediată nefavorabilă a prematurului cu greutate foarte mică la naștere. În lipsa altor date,

acestea se datorează cel mai probabil incidenței crescute a nașterii premature la vârste extreme, mai mult decât implicării materne a vârstei mamei în evoluția nou-născutului.

2.3.4. Antecedentele obstetricale materne și rata supraviețuirii

Un alt aspect important al evoluției sarcinii și a fătului cu greutate extrem de mică la naștere îl reprezintă raportul antecedentelor obstetricale materne cu indicele de supraviețuire, ținând cont și de faptul că unii autori remarcă o incidență crescută a nașterii premature, proporțională cu numărul de avorturi.

În studiul nostru repartitia prematurilor și a cazurilor cu evoluție imediată în raport cu numărul de avorturi spontane din antecedentele mamei este:

Tabelul nr. 1.8 Evoluția imediată în raport cu numărul de avorturi spontane

<i>Nr. Avorturi spontane</i>	<i>Nr cazuri</i>	<i>Nr. supraviețuitori</i>	<i>% supraviețuitori</i>
0	121	66	54.55
1	40	20	50.00
>1	25	12	48.00

Se poate observa o creștere a mortalității și a scăderii procentului de supraviețuire la cele cu un număr mai mic de avorturi neonatale, dacă se asociază cu un număr crescut de avorturi spontane în antecedente, concluzionând că acele condiții abortive generatoare favorizează atât un grad variabil de suferință fetală, cât și un risc crescut de naștere prematură, mai ales în cazurile în care nu este identificată și tratată cauza avorturilor spontane.

Paritatea este un alt factor observat care poate avea un impact semnificativ asupra riscului de naștere prematură și implicit poate influența evoluția nou-născutului cu greutate foarte mică.

Tabelul nr. 1.9 Evoluția imediată în raport cu paritatea

<i>Paritate</i>	<i>Nr cazuri</i>	<i>Nr. supraviețuitori</i>	<i>% supraviețuitori</i>
Primipare	105	47	44,76
Multipare	81	51	62,96

Raportul primiparitate/multiparitate înregistrat a fost de 1.3, acesta nu poate fi considerat ca factor de prognostic favorabil.

Analiza stării prematurului la naștere evaluată prin scorul Apgar la 5 min. în raport cu paritatea nu indică un prognostic nefavorabil vreuneia dintre categorii, problemele fiind relativ egale la aceeași clasă de scor Apgar.

Tabelul nr. 1.10 Evoluția imediată în raport cu scorul Apgar

Paritate	Scorul Apgar la 5 min.		
	<3	4-6	>7
Primipare	14.00%	18.00%	68.00%
Multipare	13.30%	13.80%	72.90%

Totuși, studiile au demonstrat primiparitatea ca un factor de risc pentru sarcinile eșuate, primând și în fața vârstei materne, feții de rangul I au înregistrat o greutate medie la naștere mai scăzută față de feții de la rangul II în sus.

2.3.5. Indicele de supraviețuire și consultațiile prenatale

Numărul consultațiilor și investigațiilor prenatale are un impact important asupra incidenței nașterii premature și a evoluției feților, rezultatele obținute în studiul nostru fiind relevante și în concordanță cu majoritatea autorilor.

Și în studiul nostru rezultatele obținute sunt deosebit de relevante.

În cazul gravidelor care nu au efectuat nici un consult prenatal, rata de supraviețuire a fost de 39% (100 cazuri), prin comparație cu cele urmărite pentru care rata a fost de 69% (86 cazuri).

Mortalitatea de aproximativ două ori mai ridicată în cazul nou-născuților din lotul gravidelor nedispensarizate are drept cauză faptul că absența consultațiilor riguroase și sistematice se corelează cu riscul nedepistării la timp a diferitelor afecțiuni și complicații ce pot induce naștere înainte de termen, dar și întârziere de creștere intrauterină sau suferință fetală. Pe de altă parte, cu ocazia consultului, specialistul poate informa gravida cu privire la conduita ce trebuie adoptată de aceasta pe parcursul sarcinii și poate, de asemenea, să stabilească dieta adecvată, precum și modificările acesteia, în funcție de evoluția sarcinii. În cazul lipsei acestor consultații, gravida este prejudiciată de tot acest

material informativ, rezultatul putând consta în afectarea mai mult sau mai puțin gravă a nou-născutului.

Tabelul nr. 1.11 Indicele de supraviețuire și consultațiile prenatale

<i>Tip investigație</i>	<i>Nr. cazuri</i>	<i>Nr. supraviețuitori</i>	<i>% supraviețuitori</i>
Fără consulturi	100	39	39
Cu consulturi	86	59	69

Aceste consultații prenatale au o pondere importantă în cadrul tendinței moderne de a pune accentul pe prevenire, majoritatea autorilor atragând atenția asupra procentului încă destul de ridicat al femeilor gravide nedispensarizate pe parcursul sarcinii (aceasta chiar și în țările puternic dezvoltate).

După cum era de așteptat, investigarea sarcinii în România este deficitară. În studiul nostru, care se referă la modificarea declarării sarcinii, acest fenomen este și mai accentuat.

2.3.6. Indicele de supraviețuire și cauza nașterii premature

Tabelul nr. 1.12 Indicele de supraviețuire și cauza nașterii premature

<i>Cauza nașterii premature</i>	<i>Nr. cazuri</i>	<i>Nr. Supraviețuitori</i>	<i>% supraviețuitori</i>
Travaliul precoce fără cauză aparentă	81	29	35,80
Ruptură prematură de membrane	38	21	55,26
Operație cezariană datorită indicațiilor materno-fetale	67	48	71,64

În studiul nostru, travaliul precoce fără cauză aparentă s-a manifestat în 81 de cazuri, dintre care doar 35,80% au supraviețuit, reprezentând cea mai mică rată de supraviețuire din lotul studiat. La polul opus, cea mai mare rată de supraviețuire a fost de 71,64% în cazurile în care a fost efectuată operația cezariană datorită indicațiilor materno – fetale (ca suferința fetală, risc de hipoxie intra – uterină, afecțiuni ale mamei). Ruptura prematură de membrane a fost înregistrată la 38 cazuri, cu o rată de 55,26% supraviețuitori.

2.3.7. Indicele de supraviețuire pe sexe

În lotul inclus în acest studiu, indicele de supraviețuire în rândul feților de sex masculin a fost de 47,05%, pe când în rândul celor de sex feminin a fost de 58,82% .

Tabelul nr. 1.13 Indicele de supraviețuire pe sexe

<i>Sex nou-născut</i>	<i>Nr. cazuri</i>	<i>Nr. Supraviețuitori</i>	<i>% supraviețuitori</i>
Masculin	102	48	47,05
Feminin	84	50	58,82

Raportul între cele două rate este de 1,25 în favoarea nou-născuților de sex feminin, deși acest rezultat este în concordanță cu cele de mai sus menționate, totuși, nu putem trage concluzia că sexul masculin ar avea, incontestabil, o evoluție imediată mai nefavorabilă.

Tabelul nr. 1.14 Rata supraviețuirii în funcție de sexul nou-născutului și vârsta gestațională

<i>Vârsta gestațională</i>	<i>% suprav. de sex masculin</i>	<i>% suprav. de sex feminin</i>
24-25	23	50
26-27	50	57
28-29	54	82

Aceste rezultate ne indică o recuperare relativ superioară în cazul feților de sex feminin, la vârste gestaționale mai mici comparativ cu sexul masculin. Dar nu trebuie omis factorul eroare, ce ar putea greva estimarea vârstei gestaționale, mai ales dacă subliniem că în cazul grupei de greutate mai mică.

Tabelul nr. 1.15 Rata supraviețuirii în funcție de sexul nou-născutului și greutatea

<i>Greutate</i>	<i>% suprav.de sex masculin</i>	<i>% suprav.de sex feminin</i>
701- 800	27	31
801- 900	40	59
901- 1000	63	76

2.3.8. Indicele de supraviețuire și calea de naștere

Există o permanentă controversă în privința căii de naștere în cazul copiilor cu greutate extrem de mică la naștere și a factorilor ce pot determina alegerea unei sau altei variante.

Unii consideră suferința fetală sau prezentația pelviană ca fiind indicații pentru operația cezariană, deoarece este evitată astfel trauma obstetricală, deși unii sunt de părere că aceasta există și în cazul nașterii abdominale. De asemenea, unii cercetători asociază cezariana cu o incidență mai redusă a complicațiilor imediate.

În cazul lotului studiat de noi au fost recuperați 54% din cei născuți pe cale vaginală și 52% din cei născuți prin operație cezariană.

Tabelul nr. 1.16 Indicele de supraviețuire și calea de naștere

<i>Tipul de naștere</i>	<i>Nr. cazuri</i>	<i>Nr. supraviețuitori</i>	<i>% supraviețuitori</i>
Vaginală	89	48	54
Cezariană	97	50	52

Tabelul nr. 1.17 Supraviețuirea, calea de naștere și greutatea (%)

<i>Greutate</i>	<i>Calea de naștere, % supraviețuitori</i>	
	<i>vaginală</i>	<i>cezariană</i>
701-800	0	31
801-900	50	42
901-1000	59	68

Aceste rezultate sunt în concordanță cu cele afirmate mai sus, sugerând că cezariana ar putea fi considerată o manevră exagerată în cazul unor greutăți sau vârste gestaționale mici (mai ales în condițiile în care nu se pot asigura nici servicii adecvate de terapie neonatală), ținând cont că această intervenție este grevată încă de o mortalitate maternă și o incidență a complicațiilor postoperatorii destul de ridicate.

Tabelul nr. 1.18 Supraviețuirea, calea de naștere și VG (%)

<i>Vârsta gestațională</i>	<i>Cale de naștere, % supraviețuitori</i>	
	<i>vaginală</i>	<i>cezariană</i>
24-27	40	38
28-29	64	59
>30	56	52

2.3.9. Indicele de supraviețuire în cazul sarcinilor multiple

În studiul nostru au fost incluși 44 nou-născuți proveniți din sarcini gemelare, în cazul lor înregistrându-se 27 supraviețuitori, de greutatea lor la naștere, vârsta gestațională sau calea de naștere.

Tabelul nr. 1.19 Indicele de supraviețuire și greutatea în cazul sarcinilor multiple

<i>Greutate</i>	<i>% supraviețuitori</i>
701 – 800	43
801 – 900	64
901 – 1000	81

Tabelul nr. 1.20 Indicele de supraviețuire și VG în cazul sarcinilor multiple

<i>Vârsta gestațională</i>	<i>% supraviețuitori</i>
27– 28 VG	43
29 – 30 VG	67
>30 VG	70

Deci, putem afirma ca sarcina multiplă se corelează cu un prognostic mai puțin fast în privința evoluției imediate a copiilor cu greutate extrem de mică la naștere stând, pe de o parte, asocierea cu risc crescut de naștere prematură și, pe de altă parte, apariția mai frecventă a suferinței fetale (ex. sindromul transfuzor-transfuzant etc). Pe lângă aceasta se mai poate adăuga și conduita inadecvată a gravidei pe parcursul sarcinii (prin lipsa consultațiilor prenatale, știut fiind faptul că o sarcină multiplă necesită o îngrijire atentă și o urmărire riguroasă), precum și nivelul socio-economic scăzut.

Tabelul nr. 1.21 Indicele de supraviețuire și calea de naștere în cazul sarcinilor multiple

<i>Calea de naștere</i>	<i>% supraviețuitori</i>
Vaginală	50
Cezariană	63

2.3.10. Starea la naștere

Starea la naștere a tuturor nou-născuților cu greutate extrem de mică luată în studiu s-a stabilit prin metoda scorului Apgar la 5 min.

Aprecierea nou-născutului și stabilirea unei corelații între aceasta și riscul complicațiilor imediate sau tardive reprezintă unele dintre problemele de actualitate (am putea spune care se află în plină reformă) ale obstetricienilor și neonatologilor.

În cazul studiului nostru, rezultatele se prezintă astfel: 11% indice de supraviețuire la un scor Apgar de 5 min. sub 3; 79% în cazul unui scor de 4-6% supraviețuitori în cazul unui scor peste 7.

Tabelul nr. 1.22 Indice supraviețuitori și scorul Apgar la 5 min.

<i>Apgar 5 min.</i>	<i>Nr. cazuri</i>	<i>Nr. suprav.</i>	<i>% suprav.</i>
≤ 3	54	6	11
4 - 6	111	88	79
≥ 7	23	4	17

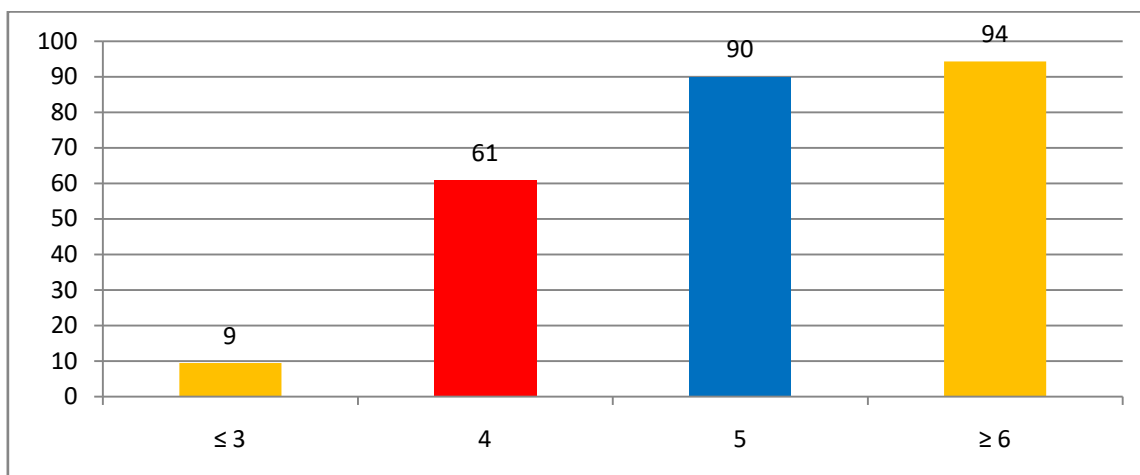
Scorul Apgar la 5 min. ne apare, totuși, ca un factor predictiv relativ sigur, având avantajul de a fi la îndemâna oricărui clinician. Acest lucru este asentimentul mai multor cercetători americani, care au ajuns la concluzia ca scorul Apgar la 5 min. se corelează cu posibilitatea de supraviețuire și chiar cu riscul sechelelor neuropsihice.

Un aspect deosebit îl prezintă corelarea scorului Apgar la 5 min. cu modalitatea de naștere, rezultatele fiind în *tabelul nr. 2.25*.

Tabelul nr. 1.23 Indice supraviețuitori, scorul Apgar la 5 min. și calea de naștere

<i>Apgar 5 min</i>	<i>Cezariană</i>	<i>Vaginală</i>
	<i>%</i>	<i>%</i>
≤ 3	9	9
4	44	81
5	89	91
≥ 6	95	90

Prin comparație, rezultatele sunt ușor favorabile nașterii pe cale vaginală, ceea ce este în acord cu părerea altor specialiști; trebuie totuși amintit că cezariana s-a impus din cauza unor complicații materno-fetale, suferința fetală fiind deja instalată. De aceea, nu putem trage concluzia că practicarea cezarienei, în cazul copiilor cu greutate extrem de mică la naștere, s-ar solda cu un prognostic mai puțin fast, adoptarea acestei atitudini rămânând la latitudinea fiecărui medic obstetrician, în funcție de caz.



Graficul nr. 1.5 Recuperare în funcție de scorul Apgar (%)

2.3.11. Terapia intensivă neonatală

Terapia intensivă neo-natală a urmat în toate cazurile un protocol relativ constant ce a cuprins, pe lângă manevrele imediat obișnuite (cum sunt dezobstrucția oro-faringiană, profilaxia infecției gonococice cu nitrat de argint etc), perfuzie i.v. cu glucoză 5-10-20%, administrarea de vitamina K și calciu gluconic. Administrarea de glucocorticoizi, plasarea în incubator, iar în cazurile grave și foarte grave s-au mai utilizat miofilina, adrenalina, fenobarbital, uneori apelându-se la masajul cardiac extern. În 38% din cazuri s-a administrat bicarbonat de sodiu i.v., starea de acidoză fiind apreciată numai după criterii clinice.

În cadrul protocolului reanimării fătului cu greutate sub 1000 g o importanță covârșitoare din punctul de vedere al multor specialiști o deține asigurarea funcției ventilatorii, deoarece procentul prematurilor care nu reușesc să respire spontan în primele 10 – 30 de secunde de la naștere crește cu scăderea vârstei de gestație.

Administrarea de oxigen s-a făcut pe sonda nazală, cort cefalic (54%) sau mască. În privința reanimării respiratorii, ultimele recomandări susțin că fiecare nou-născut cu greutate sub 1000 g să fie intubat. Lipsa acestei metode în cadrul lotului studiat ar putea

avea mai multe cauze: lipsa unei dotări materiale adecvate cu truse de intubație speciale pentru această categorie de copii și, legat de aceasta, lipsa experienței, susceptibilitatea medicilor cu privire la recuperarea nou-născuților.

Tabelul nr. 1.24 Rezultatele privind metodele de oxigenoterapie

<i>Cale de administrare</i>	<i>Nr. cazuri</i>	<i>%</i>
Cort cefalic	48	54
Sondă nazală	19	21
Mască	22	25
Intubație	0	0

Durata medie a oxigenoterapiei a fost de șase zile, doar 24% (9 cazuri) dintre nou-născuți necesitând o durată de peste 10 zile.. O explicație plauzibilă ar putea consta într-o particularitate a lotului de supraviețuitori care ar fi o maturare pulmonară mai avansată, o parte din nou-născuții recuperați corespunzând din punct de vedere funcțional unei vârste gestaționale mai avansate față de aceea sugerată de greutatea la naștere sau apreciată prin metode clinice.

Antibioterapia profilactică s-a introdus imediat după naștere în 92% din cazurile de supraviețuitori, deși această problemă este încă în discuție, mai mulți autori afirmând că introducerea intempestivă a antibioticelor ar exacerba anumite tulpini virulente ale florei microbiene ceea ce ar duce la o incidență a infecțiilor neonatale.

Tabelul nr. 1.25 Antibioterapia profilactică

<i>Medicamente</i>	<i>Nr. cazuri</i>	<i>%</i>
Glucoza perfuzabilă. i.v.	98	100
HHC	42	43
Bicarbonat de sodiu	37	38
Vitamina K	98	100
Calciu gluconic	29	30
Miofilin	19	19
MgSO4 clisma	16	16
Fenobarbital	8	8
Adrenalina	5	5
Oxigenoterapie	98	100

2.3.12. Alimentația prematurului

Alimentația orală a fost introdusă într-un interval de 24 ore în 51% din cazuri și după 24 ore (48) cazuri, s-a recurs la alimentarea naturală în toate cazurile, iar în 67% din cazuri a fost necesară și alimentația artificială.

Nutriția a fost adaptată în funcție de incapacitatea prematurilor de a tolera alimentația enterală. Alimentația parenterală a fost administrată prematurilor care nu au tolerat alimentația enterală. În prima zi de viață un prematurului i-a fost asigurat un minimum 45 – 55 kcal/kgc/zi pentru a-și asigura nevoile energetice, iar pentru a crește în greutate 60 -65 kcal/kgc/zi. După scăderea inițială în greutate, prematurului cu greutate extrem de mică i s-a recomandat pentru creșterea în greutate cu 17 – 20 g/kgc/zi pentru a preveni căderea sub percentila pentru greutatea de creștere și a preveni retardul de creștere extrauterină conform recomandărilor.

Adaptarea digestivă este dependentă de furnizarea nutriției enterale, întârzierea hrănirii enterale expune prematurul la riscurile asociate complicațiilor unui lumen intestinal gol.

Avantajele alimentației trofice înregistrate au condus la:

- Scăderea duratei de spitalizare;
- Scăderea duratei de atingere a alimentației enterale complete;
- Recuperarea mai rapidă a greutății;
- Accelerarea maturității GI și a toleranței;
- Îmbunătățirea mineralizării osoase/ scăderea osteopeniei;
- Mai puține zile de fototerapie, în concordanță cu cele înregistrate de alți autori.

Prematurul sub 1000 g se încadrează în clasa cu risc crescut conform Standardizării protocoalelor de alimentație enterală. În studiul nostru, scade variabilitatea în practică, accelerează atingerea obiectivelor de alimentație enterală sau orală, și scade incidența sepsisului neonatal tardiv fără creșterea efectelor adverse, se reduce semnificativ restricția de creștere postnatală.

Nutriția enterală minimă a fost inițiată în primele două zile de viață, avansat, cu 30 ml/kg/zi, în conformitate cu studii recente, deoarece întârzierea introducerii progresive a alimentației enterale duce la întârzierea atingerii nutriției enterale complete, și, conform unor autori, întârzierea după a 3-a zi postnatală a alimentației enterale este asociată cu

creșterea de 4,5 ori a bolii cronice pulmonare, creșterea de 2,9 ori a retinopatiei de prematuritate și creșterea de 3,4 ori a comorbidităților comparativ cu nou-născuții hrăniți înaintea zilei 3.

În studiul nostru, alimentația enterală a fost inițiată în ziua 1 cu 10–15 ml/kg/zi și avansat cu 25–30 ml/kg/zi. A fost asociată cu o semnificativă scurtare a perioadei de atingere a nutriției enterale complete. Acolo unde a fost disponibil, a fost introdus laptele matern muls suplimentat cu fortifiant de lapte matern, deoarece are mai multe avantaje ca toleranța digestivă bună și scade incidențele sepsisului și ale EUN, laptele de mama la prematuri conținând cantități mai mari de proteine, sodiu, clor și magneziu decât laptele de mamă la termen; în cazurile în care nu a fost disponibil laptele matern au fost folosite formule de lapte concepute special pentru prematuri care asigură necesarul nutrițional al prematurului sub 1000 g ca Emfamil Premature, Similac Special.

Se remarcă faptul că atitudinile cu privire la intervalul scurs până la alimentarea enterală au fost împărțite în mod egal. Problema rămâne controversată, unii autori sugerând că introducerea pre rapidă (sub 12-24 ore) ar crește incidența laringospasmului ulcero-necrotice.

Tabelul nr. 1.26 Intervalul până la alimentația enterală

<i>Interval</i>	<i>Nr. cazuri</i>	<i>%</i>
< 24 ore	19	51
>24 ore	18	49

2.3.12. Complicații

a) Frecvența complicațiilor în lotul de supraviețuitori

Diagnosticul diferitelor complicații apărute la nou-născuții recuperați s-a stabilit, în principal, numai pe criterii clinice.

Dintre intervențiile paraclinice, s-a făcut doar hemograma și exudatul faringian, ceea ce denotă absența, în continuare, a unor posibilități tehnice de investigare care să permită decelarea precoce și, cu certitudine, a complicațiilor severe (cum ar fi hemoragiile cerebrale).

Bazându-se pe diagnosticul de externare, incidența diferitelor complicații a fost următoarea: 57% detresă respiratorie (incluzând toate entitățile ce definesc acest sindrom), 54% anemie hipocromă, 54% sindrom de adaptare digestivă dificilă, 32% hipoxie perinatală, 19% crize de apnee, 19% convulsii, 16% sindrom neurologic hipoton și 11% infecții manifestate clinic. De menționat ca 73% au prezentat icter fiziologic accentuat mai mult de trei zile.

Tabelul nr. 1.27 Frecvența complicațiilor în lotul de supraviețuitori

<i>Complicația</i>	<i>Nr. cazuri</i>	<i>%</i>
Detresă respiratorie	21	57
Hipoxie perinatală	12	32
Crize de apnee	7	19
Convulsii	7	19
Sd. Neurologic hipoton	6	16
Anemie hipocromă	20	54
Sd. De adaptare digestivă dificilă	20	54

Deși pe primul loc în ordinea frecvenței s-a situat detresa respiratorie, incidența acesteia este mai redusă în comparație cu cele relatate de alți cercetători. Acest lucru ar putea constitui un argument în plus la afirmația făcută mai sus referitor la maturitatea pulmonară mai avansată în cadrul nou-născuților incluși în studiul nostru.

Hipoxia perinatală. În cazul prematurilor care nu au reușit să respire spontan în primele 30 secunde s-a resuscitată respectând protocolul de reanimare neonatală prin efectuarea manevrelor de deschidere a căilor aeriene, inflație pulmonară și stabilirea debitului cardiac. Resuscitarea și stabilizarea prematurilor cu greutate foarte mică poate fi o provocare în ciuda progreselor semnificative înregistrate în domeniu, aplicându-se abordarea mai blândă în scopul diminuării complicațiilor pe termen scurt și lung. Prematurii au nevoie de intervenții pe durata tranziției la naștere și adesea supraviețuirea și prognosticul lor depinde de îngrijirile primite la sala de naștere.

Trebuie să mai remarcăm că la polul opus se situează infecțiile manifestate clinic, care au înregistrat cea mai mică incidență din rândurile complicațiilor. La baza acestei scăderi a stat, probabil, un complex de factori, cum ar fi: instituirea antibioterapiei profilactice imediat după naștere, scăderea incidenței infecțiilor nosocomiale, sterilizarea corectă a instrumentului și materialelor ce vin în contact cu nou-născutul, respectarea cu strictețe a normelor de igienă de către personalul care manipulează nou-născutul. Însă, trebuie menționat că la exudatul faringian s-au decelat următoarele tipuri de agenți

patogeni: stafilococ nepatogen (13 cazuri), stafilococ patogen (4 cazuri), streptococ viridans (11 cazuri), E. coli hemolitica (16 cazuri), citrobacter (3 cazuri), Pseudomonas aeruginosa, Proteus, Klebsiella și Candida albicans (câte două cazuri fiecare).

O atenție specială trebuie să îndreptăm asupra afectării sistemului nervos. Deși clinic este dificil de a pune diagnosticul de hemoragie cerebrală, cu certitudine, totuși convulsiile și sindromul neurologic hipoton sunt de multe ori expresia acestei complicații. Unii autorisuşin chiar prezenta hipotoniei se corelează cu riscul sechelelor neuropsihice (25). Luând ca reper incidența hipotoniei și a convulsiilor, putem spune că afectarea neurologică este relativ aceeași cu cea menționată în alte studii.

b) Frecvența complicațiilor și vârsta gestațională

Pentru o mai mare expresivitate a rezultatelor am împărțit lotul, din punct de vedere al vârstei gestaționale, în trei grupe de: 26-27 săptămâni, de 28-29 săptămâni și peste 30 săptămâni.

Tabelul nr. 1.28 Frecvența complicațiilor și vârsta gestațională

Complicația	26 - 27		28 - 29		>30	
	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%
Detresă respiratorie	10/16	63	8/12	67	3/9	33
Hipoxie perinatală	4/6	25	6/12	50	2/9	22
Crize de apnee	5/16	31	0/12	0	2/9	22
Convulsii	4/16	25	2/12	9	2/9	22
Sd. neurologic hipoton	4/16	25	2/12	17	0/9	0
Anemie hipocromă	8/16	50	5/12	42	7/9	79
Sd. de adaptare digestivă dificilă	7/16	44	9/12	75	4/9	44
Infecții manifestate clinic	3/16	19	1/12	8	0/0	0

Analiza acestor rezultate ne sugerează că majoritatea complicațiilor prezintă aceeași frecvență la vârste gestaționale diferite, deși ușor crescută în cazul grupei de vârstă mică (26-27 săptămâni). În schimb, detresa respiratorie are o incidență semnificativ mai redusă la vârste gestaționale peste 30 săptămâni, iar infecțiile prezintă o frecvență invers proporțională cu vârsta gestațională.

c) Frecvența complicațiilor pe sexe

În cazul lotului nostru de copii cu greutate extrem de mică la naștere se întâlnește o incidență crescută a detresei respiratorii și infecțiilor la nou-născuți de sex masculin, pe când la cel de sex feminin predomină convulsiile și sindromul neurologic hipoton.

Tabelul nr. 1.29 *Incidența complicațiilor pe sexe*

<i>Complicația</i>	<i>Masculin</i>		<i>Feminin</i>	
	<i>Nr.</i>	<i>%</i>	<i>Nr.</i>	<i>%</i>
Detresă respiratorie	13	62	8	50
Hipoxie perinatală	4	19	8	50
Crize de apnee	4	19	3	19
Convulsii	2	10	5	31
Sd. neurologic hipoton	3	14	3	19
Anemie hipocromă	11	14	9	56
Sd. de adaptare digestivă dificilă	12	57	8	50
Infecții manifeste clinic	3	14	1	6

Dacă vom compara vârstele gestaționale medii pe sexe, vom remarca că în cazul feșilor de sex masculin este de 27,8 săptămâni, iar în cazul celor de sex feminin este de 28,6 săptămâni, ceea ce ar putea explica, parțial, incidența mai crescută a detresei respiratorii și infecțiilor la feșii de sex masculin.

d) Frecvența complicațiilor și calea de naștere

Revenind la problema impactului modalității de naștere asupra evoluției imediate a nou-născutului sub 1000 g, am înregistrat o morbiditate diferită între cei născuți prin cezariană și cei născuți pe cale naturală.

Tabelul nr. 1.30 *Incidența complicațiilor și calea de naștere*

<i>Complicația</i>	<i>Vaginală</i>		<i>Cezariană</i>	
	<i>Nr.</i>	<i>%</i>	<i>Nr.</i>	<i>%</i>
Detresă respiratorie	18	56	3	60
Hipoxie perinatală	10	31	2	40
Crize de apnee	7	22	-	-
Convulsii	6	19	1	20
Sd. neurologic hipoton	5	16	1	20
Anemie hipocromă	18	56	2	40
Sd. de adaptare digestivă dificilă	18	56	2	40
Infecții manifestate clinic	4	13	-	-

Rezultatele noastre indică o incidență ușor crescută a sindromului de detresă respiratorie în cazul operației cezariene, pe când la nou-născuții pe cale vaginală apar mai frecvent crizele de apnee și infecțiile.

2.3.13. Tratamentul antenatal

În primul rând trebuie analizat aspectul cu privire la tratamentul antenatal cu glucocorticoizi în vederea ameliorării funcției pulmonare. În cadrul lotului inclus în studiul nostru nu s-a instituit în nici unul din cazuri tratament antenatal cu glucocorticoizi, explicabil, de altfel, prin faptul că toate nașterile au avut loc în orele imediat următoare internării, făcând inutilă orice încercare de tratament (dozele trebuie administrate cu cel puțin 24 - 48 h înaintea nașterii; în clinicile noastre este folosită dexametazona, aproximativ 4 fiole administrate cu cel puțin 24 h înaintea nașterii pentru maturarea plămânilor). Acest lucru poate fi și un argument pentru importanța consultațiilor prenatale în depistarea gravidelor cu risc crescut de naștere prematură.

Tabelul nr. 1.31 Tratament pe parcursul spitalizării

Tratament	Nr. cazuri	%
Perfuzie cu glucoză	98	100
H.H.C.	40	41
Vitamina B, C	98	100
Calciu gluconic	34	35
Antibiotice	84	86
Fenobarbital	17	17
Vitamina K	8	8
Fier	22	22
Transfuzii de sange	11	11
Fototerapie	29	30
Miofilin	23	24
Furosemid	15	16

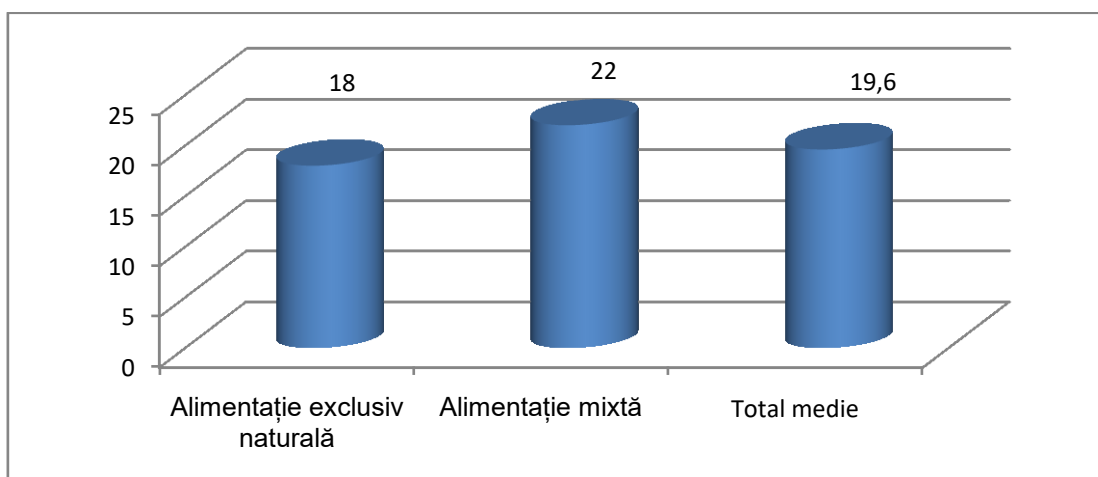
Tratamentul curativ al diferitelor complicații în toate cazurile a constat din administrarea la început a surfactanților și urmat de administrarea de corticoizi în 41% din cazuri (în cazurile de detresă respiratorie, nefiind încă accesibilă cu surfactant),

anticonvulsivante de tip Fenobarbital în 19% din cazuri, 11% au necesitat transfuzii de sânge și 30% au efectuat fototerapie cu protecție oculară.

2.3.14. Durata recuperării

Durata medie de recuperare reprezentând intervalul de timp în care nou-născutul atinge greutatea de 1000 g, dincolo de care este considerat viabil, a fost de 19,6 zile.

Este interesant de remarcat faptul că în cazul alimentației, exclusiv naturale, durata medie a recuperării a fost de 18 zile, în timp ce în cazul alimentației mixte a fost de 22 zile, ceea ce confirmă opinia multor autori care sunt de părere că laptele matern rămâne alimentul ideal și în cazul copiilor cu greutate extrem de mică la naștere.



Graficul nr. 1.6 Durata medie de recuperare

2.3.15. Durata spitalizării

Durata medie de spitalizare a fost de 59 de zile variind până la 140 de zile, fiind mai mică decât cea menționată în alte studii de specialitate. Aceasta s-ar putea explica printr-o maturitate funcțională mai avansată, în cazul lotului nostru, ceea ce a dus la o incidență mai redusă a complicațiilor și la forme clinice ale acestora mai puțin grave.

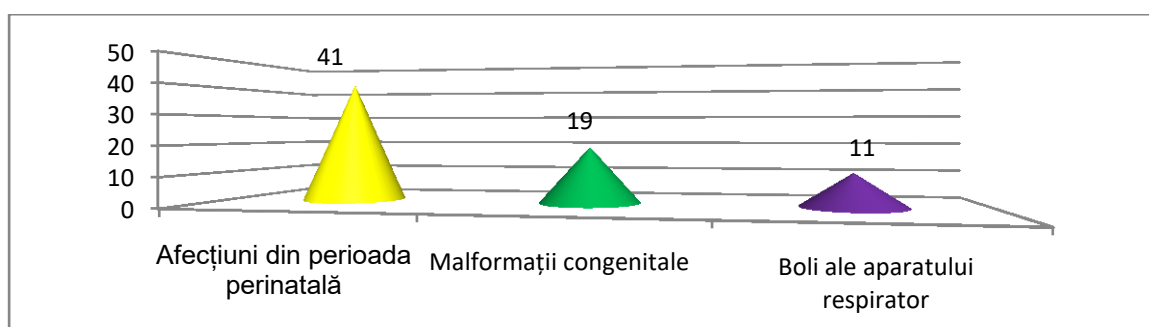
Pe sexe durata medie de spitalizare a fost de 63 de zile pentru cei de sex masculin și 57 de zile pentru cei de sex feminin, ceea ce indică o apariție la nou-născuții de sex masculin a unor forme clinice ale complicațiilor (în special detresa respiratorie), ce necesită o urmărire mai îndelungată.

2.3.16. Mortalitatea neonatală

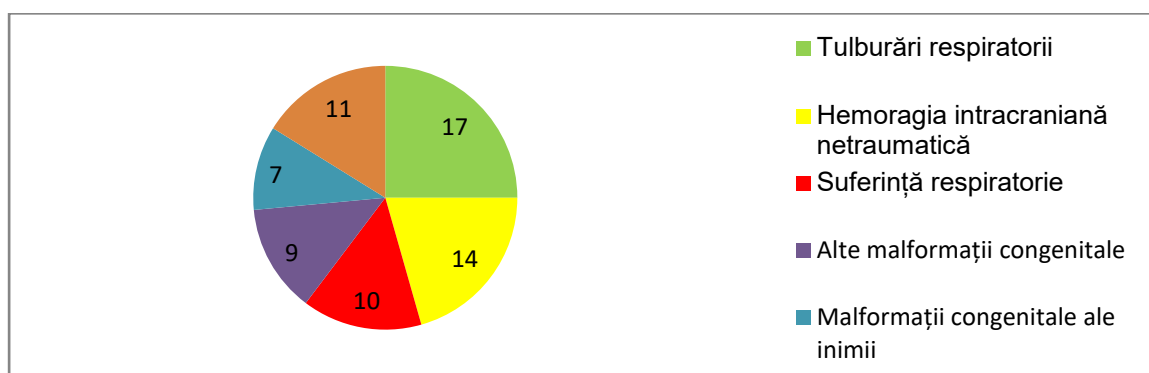
Mortalitatea neonatală depășește 50% din mortalitatea infantilă și este influențată în continuare de mortalitatea crescută a prematurilor cu greutate foarte mică la naștere. Riscul de deces al nou născuților cu greutate mică față de nou născuții cu greutate normală la 1500 - 2000 g de 30 de ori mai mare, greutate sub 1500 g de 100 de ori mai mare.

În anul studiului nostru s-au înregistrat 71 de decese, prematuritatea extremă fiind factorul favorizant al decesului. Cauzele de deces cele mai frecvente au fost:

- afecțiuni din perioada perinatală, 41 decese (din care 17 au decedat prin tulburări respiratorii survenind în perioada perinatală, 14 decese prin hemoragia intracraniană netraumatică a fătului și nou-născutului, 10 decese prin suferința respiratorie a nou-născutului);
- malformații congenitale, deformații și anomalii cromozomiale 19 decese (din care 9 au decedat prin alte malformații congenitale, neclasate la alte locuri, 7 au decedat prin alte malformații congenitale ale inimii);
- bolile aparatului respirator, 11 decese (pneumonii cu micro-organisme neprecizate).



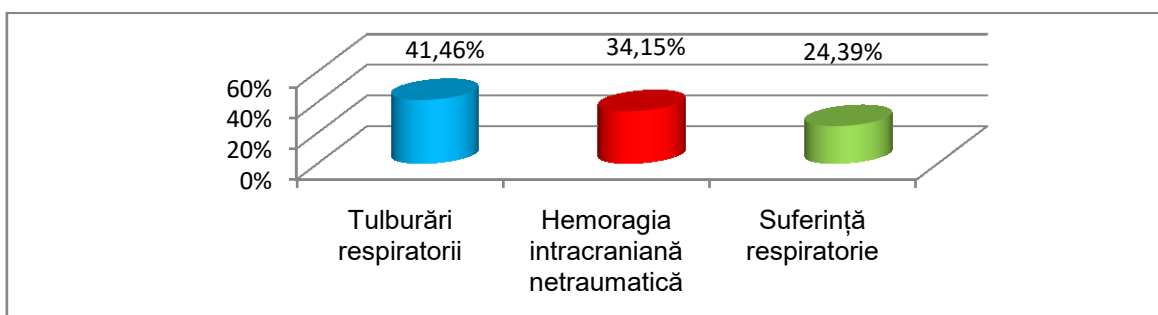
Graficul nr. 1.7 Mortalitatea infantilă la Maternitatea gradul II - total



Graficul nr. 1.8 Mortalitatea infantilă – cauze de deces

2.3.17. Mortalitatea perinatală

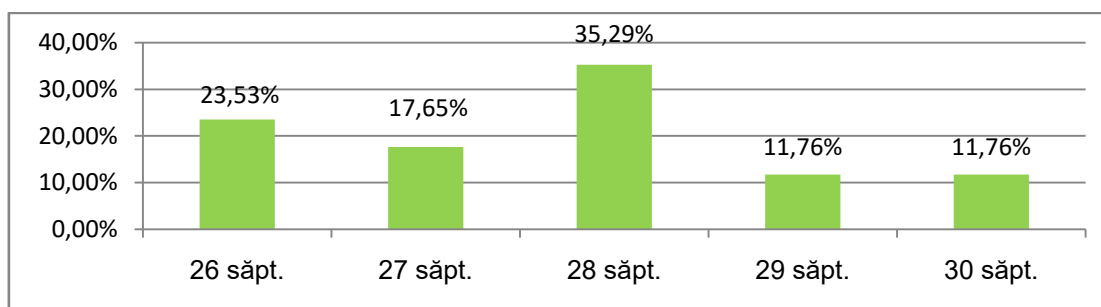
Decesele survenite în perioada perinatală au avut la bază afecțiuni din perioada perinatală, 41 decese în total, din care 17 au decedat prin tulburări respiratorii survenind în perioada perinatală, 14 decese prin hemoragia intracraniană netraumatică a fătului și nou-născutului, 10 decese prin suferința respiratorie a nou-născutului);



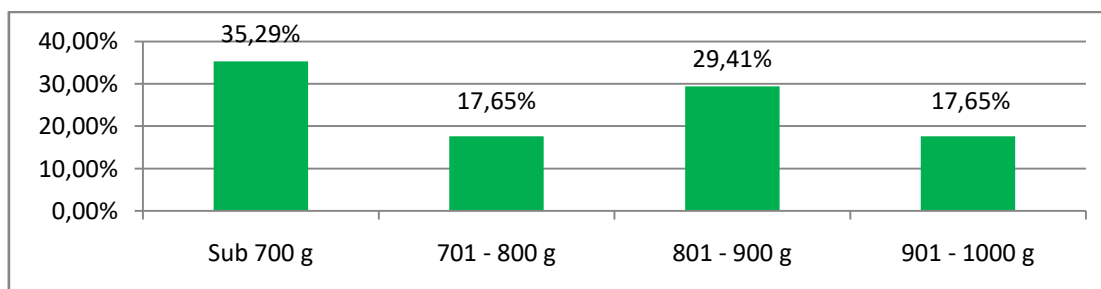
Graficul nr. 1.9 Mortalitatea perinatală – cauze de deces

2.3.18. Mortinatalitatea

În studiul nostru, 17 feți s-au născut morți, principalele cauze fiind hipoxia intra-uterină și malformațiile congenitale fetale și anomalii ale placentei.



Graficul nr. 1.10 Mortinatalitatea în funcție de VG



Graficul nr. 1.11 Mortinatalitatea în funcție de greutate

1. Concluzii

1. Lucrarea de față ilustrează rata de supraviețuire și caracteristicile evoluției imediate într-un lot de copii cu greutate extrem de mică la naștere (1000 g), născuți în maternitatea *gradul II*.
2. Notiunea de avort trebuie revizuită din punct de vedere al greutății la naștere, deoarece și la noi se pot recupera copii cu greutatea sub 1000g.
3. Nou - născuții cu greutate extrem de mică la naștere pot fi recuperați chiar la maternități obișnuite din București, fără a avea o secție specializată pe prematuri.
4. Îngrijirea nou-născutului cu greutate extrem de mică la naștere este specială, meticuloasă, îndelungată și necesită o pregătire deosebită a neonatologului (poate chiar mai mult decât dotarea tehnică).
5. Caracteristica definitorie a copiilor cu greutate extrem de mică la naștere reprezentată de imaturitatea lor biologică care are un impact amplu și complex asupra funcționabilității tuturor aparatelor și sistemelor, fiind un handicap atât pentru adaptarea postnatală, cât și pentru evoluția ulterioară.
6. Rata de supraviețuire în lotul studiat a fost de (52%), fiind corelată cu greutatea și vârsta gestațională.
7. Evoluția imediată nu a fost influențată de cauza nașterii premature, atunci când aceasta a fost cauzată de travaliul precoce, fără o cauză aparentă sau rupturii premature de membrane, dar indicele de supraviețuire a fost mai redus în cazul operației cezariene impusă de indicele materno-fetal, probabil din cauza suferinței fetale instalate.
8. Vârsta extrema a gravidei, numărul crescut de avorturi spontane, lipsa consulturilor prenatale și sarcina gemelară s-au dovedit a fi factori cu implicații nefavorabile asupra prognosticului imediat al copiilor cu greutate sub 1000g. În schimb, multiparitatea și primiparitatea au prezentat același indice de supraviețuire.
9. Rata supraviețuirii pe sexe a fost relativ egală, spre deosebire de alte studii ce sugerează o evoluție mai favorabilă în cazul nou-născuților de sex feminin.
10. Operația cezariană nu a putut fi corelată cu o evoluție mai defavorabilă, necesitatea alegerii acestei metode rămânând să fie evaluată în fiecare caz în parte de către medicul obstetrician. Din punctul de vedere al morbidității,

cezariana s-a asociat cu o incidență mai crescută a detresei respiratorii și mai redusă a infecțiilor, comparativ cu nașterea pe cale vaginală.

11. Scorul Apgar la 5 min. s-a corelat cu prognosticul imediat al copiilor cu greutate extrem de mică, rămânând un element predictiv, accesibil oricărui clinician (mai ales în condițiile în care nu există alte posibilități de investigare), deși, după unii autori Scorul Apgar nu este recomandabil în cazul copiilor foarte mici.
12. Cel mai frecvent, terapia intensivă neonatală a constat în: perfuzie i.v. cu glucoza, antibioterapie profilactică, oxigenoterapie, administrare de vitamina K și calciu gluconic, administrare de glucocorticoizi, bicarbonat de sodiu, miofilin, încercându-se astfel interferarea verigilor patogenice care stau la baza apariției complicațiilor.
13. Metodele de investigare paraclinică și de monitorizare a stării nou-născutului rămân în continuare deficitare, unele complicații putând fi diagnosticate precoce cu certitudine.
14. Incidența diferitelor complicații rămâne destul de ridicată, pe primul loc situându-se detresa respiratorie (57%), urmată de anemie hipocromă (57), convulsii (19%) și sindromul neurologic hipoton (10%). Trebuie remarcat că incidența cea mai redusă au înregistrat-o infecțiile neonatale.
15. Majoritatea copiilor cu greutate extrem de mică la naștere se caracterizează prin existența unei asocieri între complicații.
16. Nou-născuții de sex masculin au prezentat o incidență mai ridicată a detresei respiratorii (62%) și a infecțiilor (14%), comparativ cu cei de sex feminin, iar în cazul acestora s-au înregistrat frecvențe mai mari ale convulsiilor (31%) și hipoteniei (18%).
17. Tratamentul curativ a cuprins, în principal, administrarea de corticosteroizi, vitamine, antibiotice, fier, miofilin și efectuarea de transfuzii de sânge și fototerapie.
18. Din punct de vedere etic, concluziile actuale se opun vechii atitudini sau practici fără reanimare în avort, dar cu reanimare după așteptare.
19. În România legea actuală a declarării nașterii este necunoscută, sau dacă este cunoscută nu este aplicată în toate maternitățile.
20. În România nu s-a făcut nicio dezbateră publică privind legea declarării nașterii versus avort.

21. Nașterea copiilor cu greutate mică și foarte mică nu se face în maternități dotate corespunzător.
22. Este necesară aprecierea costului dacă se dorește modificarea declarării nașterii la feții mici și foarte mici.
23. Este necesară dezbateră problemelor după externare.
24. Echipa multidisciplinară să urmărească evoluția copilului.
25. Reevaluarea să se efectueze după 2 ani (cum se efectuează în lume).

Ca o **concluzie generală** a studiului, putem spune că nou-născuții cu greutate extrem de mică la naștere pot fi recuperați și în cadrul unor servicii de neonatologie obișnuite, factorii ce dețin un rol covârșitor în asigurarea evoluției favorabile fiind pregătirea, răbdarea și atenția medicului neonatolog.

De asemenea, cercetările ulterioare vor trebui îndreptate asupra identificării tuturor verigilor ce stau la baza patologiei caracteristice acestei categorii de copii, precum și asupra stabilirii atitudinii terapeutice optime, profilactică și curativă.

2. Bibliografie

1. **Younge N et al.** *Survival and neurodevelopmental outcomes among periviable infants.* s.l. : N Engl J Med, 2017 Feb 16, 376(7):617-28.
2. **Shah, PS.** Neonatal intensive care – the only constant is change. *New England Journal.* 2017 Feb 16, 376(7):694-6.
3. **Marin, AF.** Prematuritatea extremă și supraviețuirea. *Viața Medicală.* 2017 Feb 17, Nr. 7 (1413). <https://www.viata-medicala.ro/descoperiri/noutati-in-cercetare-12871>.
4. <http://www.comunicatemedicale.ro/>.
<https://evenimentezilnice.blogspot.com/2016/11/17-noiembrie.html>. *Calendarul zilei.* [Interactiv] 17 Nov 2016. [Citat: 20 05 2020.] <https://evenimentezilnice.blogspot.com/2016/11/17>.
5. **Eichenwald EC, Stark AR.** Management and outcomes of very low birth weight 2008;358(16):1700–11. *N Engl J Med.* 17 Apr 2008, Vol. 358, 16, pg. 1700-1711. DOI: 10.1056/NEJMra0707601.
6. **Stoll BJ, Hansen NI et al.** Neonatal outcomes of extremely preterm infants for NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics.* 2010, Vol. 126, 3, pg. 443-456. DOI: 10.1542/peds.2009-2959.
7. **Aboayesh S, Nanu D.** Diagnostic și tratament în nașterea prematură. *Revista Medicală Română.* 2015, Vol. LXII, 3, pg. 298-302. https://rmj.com.ro/articles/2015.3/RMR_Nr-3_2015_Art-17.pdf.
8. **Crișan N., Nanu D.** *Obstetrică.* București : Ed. Metropol, 1995. ISBN: 973-9236-23-5.
9. **Verma E., Tejani N.** Verma E., Tejani N. – Obstetric antecedent and I.V.H. and periventricular leukomalacia in the L.B.H. neonate. *Am.J.Obstet.Gynec.* 1997,176:275.
10. **Obstetriciens. Society of perinatal, The 16th annual meeting.** Chicago : Am.J.Obstet.Gynec., 1996.
11. **Axton, SE.** *Neonatology and pediatric care plans.* Baltimore : Ed. Williams & Williams, 1989. ISBN 0-683-00299-6.
12. **Cunningham FG, Macdonald PC et al.** *Williams Obstetrics.* New York : Ed. Appleton & Lange, 1993. ISBN 978-0838596340.
13. **The Scott Low Birth.** – The Scottish low birth weight Study Group: I. Survival, growth; II Language attainment, cognitive status and behavioral problems. *BJM Journals. Arch.Dis.Child.* 1992, Vol. 67, 6, pp. 682-686. DOI:<http://dx.doi.org/10.1136/adc.67.6.682>.
14. **Hack M, Wright L, et al.** V.L.B.W. outcomes of the National Institute of Child Health, Nov. 1989 to Oct. 1990. *Am.J.Obstet.Gynecol.* Feb 01, 1995, Vol. 172, 2 (pt 1), pp. 457-464. DOI:[https://doi.org/10.1016/0002-9378\(95\)90557-X](https://doi.org/10.1016/0002-9378(95)90557-X).
15. **Iannucci TA, Besinger RE, et al.** Effects of dual tocolysis on incidence of severe I.V.H. among extremely low birth weight infants. *Am.J.Obstet.Gynec.* 01 Jun 1996, Vol. 175, 4 Pt 1, pg. 1043-1046. DOI: 10.1016/s0002-9378(96)80050-0.
16. **Lenoir S., Grandjean H. .** Devenir a court et moyen terme d'une cohorte de 1157 nouveau-nes attends de detrese respiratoire. *Arche.De pediatrie.* 1994, 11:1004.

17. **Hack M., Harbar J.** V.L.B.W. outcomes of the National Institute of Child Health. *J.Pediatr.* 1990, 87:587.
18. **Ancăr V., Vlădăreanu V.** *Hipotrofia fetală*. București : Ed. Amaltea, 1996. 973-97507-3-7.
19. **McGregor JA, French JI et al.** Prevention of premature birth by screening and treatment for common genital tract infections. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 01 Jul 1995, Vol. 173, 1, pg. 157-167. DOI: 10.1016/0002-9378(95)90184-1.
20. **Garland J, Buck R, et al.** Effect of maternal glucocorticoid exposure on risk of severe I.H.V. in surfactant treated preterm infants. *J.Pediatr.* Feb 1995, Vol. 126, 2, pg. 272-279. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(95\)70560-0](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(95)70560-0).
21. **Lupea, I.** *Neonatologie*. Cluj-Napoca : Ed. Dacia, 1994. ISBN 973-35-0404-1.
22. **Stoll BJ, Hansen N, et al.** Changes in Pathogens Causing Early-Onset Sepsis in Very-Low-Birth-Weight Infants. *N Engl J Med.* 25 Jul 2002, Vol. 374, 4, pg. 240-247. DOI: 10.1056/NEJMoa012657.
23. **McCormick M.C., Richardson D.K.** Premature infants Grow Up. *The New England Journal of Medicine.* 3, 17 Jan 2002, Vol. 346, pg. 197-198. DOI: 10.1056/NEJM200201173460310.
24. **Ment LR, Oh W, et al.** Antenatal steroids, delivery mode and intraventricular in preterm infants. *An.J.Obstet.Gynecol.* Mar 1995, Vol. 172, 3, pg. 795-800. DOI: 10.1016/0002-9378(95)90001-2.
25. **Cibils LA, Karrison T, et al.** Factors influencing neonatal outcomes in the V.L.B.W. fetus with a breech presentation. *A.J.Obstet. Gynecol.* 01 July 1994, Vol. 171, 1, pg. 35-42. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(94\)70074-5](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(94)70074-5).
26. **Wolf EJ, Vintzileos AM, et al.** Do Survival and morbidity of V.L.B.W. infants vary according to the primary pregnancy complication that result in preterm delivery? *Am.J.Obstet.Gynec.* 01 Nov 1993, Vol. 169, 5, pg. 1233-1239. DOI:[https://doi.org/10.1016/0002-9378\(93\)90288-T](https://doi.org/10.1016/0002-9378(93)90288-T).
27. **Geormăneanu, M.** *Pediatrie*. București : Ed. Didactică și pedagogică, 1996. ISBN: 973-30-4444-X.
28. **Iannucci TA, Tomich PG, et al.** Etiology and income of E.L.B.W. infants. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 01 Jun 1996, Vol. 174, 6, pg. 1896-1902. DOI: 10.1016/s0002-9378(96)70226-0.
29. **Levabre F., Glorieux J.** Levabre F., Glorieux J. – Neonatal survival and disability rate at age 18 months for infants born between 23 and 28 weeks of gestation. *Am J Obstet. Gynecol.* 1996, Vol. 174, 3, pg. 833-838.
30. **Obstetriciens. Society of perinatal, The 17th annual meeting.** Anaheim, CA : Am.J.Obstet.Gynec., 1997.
31. **Nanu D, Marinescu B, et al.** *Esențialul în obstetrică*. București : Ed. Amaltea, 2016. p. 247. ISBN: 9789731620336.
32. *Assessment of risk factors for preterm birth. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 31, October 2001. (Replaces Technical Bulletin number 206, Jun. American College of Obstetricians and Gynecologists. 2001. Vol. 98, pg. 709-716.*

33. **Ciofu E., Ciofu C.** *Esențialul în pediatrie*. București : Ed. Amaltea, 2002. ISBN: 973-9397-43-3.
34. *Adjustment of birth weight standards of maternal and infant characteristics improves the prediction of outcomes in the S.G.A. infants.* **Sciscione C., Gorman R.** 3, Anaheim, CA : Am.J.Obstet.Gynec., 01 Sep 1996, Am.J.Obstet.Gynec., Vol. 175, pg. 544-547. DOI:https://doi.org/10.1053/ob.1996.v175.a73600.
35. **Olhs RK, Osborne KA., Cristensen RD.** Efficacy and cost analysis of treating very low birth weight infants with erythropoietin during their first two weeks of life: A randomized, placebo-controlled trial. *J. Pediatr.* 1, 1995, Vol. 126, 3, pg. 421-426. DOI: https://doi.org/10.1016/S0022-3476(95)70462-0.
36. **Cnatingius S, Bergsrtöm R, et al.** Pregnancy Weight and the Risk of Adverse Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med.* 15 Jan 1998, Vol. 338, 3, pg. 147-152. DOI: 10.1056/NEJM199801153380302.
37. **Gaudier FL, Goldenberg RL et al.** Acid-base status at birth and subsequent neurosensory impairment in surviving 500 to 1000 gm infants. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 01 Jan 1994, Vol. 170, 1, pg. 48-53. DOI:https://doi.org/10.1016/S0002-9378(94)70383-3.
38. **Cristea I, Ciobanu M.** *Noul ghid de anestezie terapie intensivă*. București : Ed. Medicală, 1992. ISBN: 973-39-0182-2.
39. **Maas C, Mitt S, et al.** A historic cohort study on accelerated advancement of enteral feeding volumes in very premature infants. *Neonatology.* 2013, Vol. 103, 1, pg. 67-73. DOI: 10.1159/000342223.
40. *Îngrijirea nou-născutului prematur în vederea reducerii mortalității și morbidității infantile. Formarea specialiștilor implicați în furnizarea de servicii medicale pentru prevenția nașterii premature și pentru îngrijirea nou-născutului prematur.* **Uniunea Europeană, Guvernul României.** Sinaia : Instrumente Structurale 2014-2020, 2019. POCU/91/4/8/108028.
41. **Vârtej, P.** *Obstetrică fiziologică și patologică*. București : Ed. All, 1996. ISBN: 973-571-158-3.
42. **Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al.** *European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2019 Update*. s.l. : Neonatology, 2019;115(4):432-450.
43. **Valls i Soler A, Pijoán JI, Pallás Alonso CR, de la Cruz Bértolo J.** *EuroNeoStat. A European information system on the outcomes of care for extremely low birth-weight infants*. Barcelona : An Pediatr, 2006; 65:1-4.
44. **Strand ML, Simon WM, Wyllie J, et al.** Consensus outcome rating for international neonatal resuscitation guidelines. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition.* , Published online first: 2019 March 2019.
45. **Nouraeyan N, Lambrinakos-Raymond A, Leone M, Sant'Anna G.** Surfactant administration in neonates: A review of delivery methods. *Can J Respir Ther.* 2014; 50(3):91-95.
46. **Shim, GH.** Update of minimally invasive surfactant therapy. *Korean J Pediatr.* 2017; 60(9):273-281, doi:10.3345/kjp.2017.60.9.273.

47. **Rigo V, Lefebvre C, & Broux I.** Surfactant instillation in spontaneously breathing preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr.* 2016, 175:1933, <https://doi.org/10.1007/s00431-016-2789-4>.
48. **Kanmaz G, Erdevi O, Campolat E, Mutlu B, Dilmewn U.** Surfactant administration via thin catheter during spontaneous breathing: a randomized controlled trial. *Pediatrics.* 2013; 131:e502.
49. **Goldenberg RL, Rouse DJ.** Medical Progress: Prevention of Premature Birth. *N Engl J Med.* 30 Jul 1990, Vol. 339, 5, pg. 313-320. DOI: 10.1056/NEJM199807303390506.
50. **Vohr BR, Allen M.** Extreme Prematurity – The Continuing Dilemma. *N Engl J Med.* 06 Jan 2005, Vol. 352, 1, pg. 71-72. DOI: 10.1056/NEJMe048323.
51. **Koppe, J.** Prevention of brain haemorrhage and ischemic injury in premature babies. *The Lancet.* 27 Jul 1996, Vol. 348, 9022, pg. 208-209. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)65539-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)65539-0).
52. **McIntire DD, Bloom SL, Cassey BM, Lenovo KJ.** Birth Weight in Relation to Morbidity and Mortality among Newborn Infants. *N Engl J Med.* 22 Apr 1999, Vol. 340, 16, pg. 1234-1238. DOI: 10.1056/NEJM199904223401603.
53. **Grether JK, Nelson KB, et al.** Prenatal and perinatal factors and cerebral palsy in very low birth weight infants. *J. Pediatr.* Mar 1996, Vol. 128, 3, pg. 407-414. DOI: 10.1016/s0022-3476(96)70292-5.
54. **Egarter C, Leitich H et al.** Antibiotic treatment in preterm premature rupture of membranes and neonatal morbidity: a metaanalysis. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 01 Feb 1996, Vol. 174, 2, pg. 589-597. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(96\)70433-7](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(96)70433-7).
55. **Behrman RE, Kliegman R.** *Nelson Essential of Pediatrics.* 2nd. Philadelphia : Ed. W.B.Saunders, 1994. 978-0721637754.
56. **Perlman M, Claris O et al.** Secular changes in the outcomes to 18 to 24 month of age of extremely-low-birth-weight infants, with adjustment for changes in risk and severity of illness. *J.pediatr.* Jan 1995, Vol. 126, 1, pg. 75-87. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(95\)70507-4](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(95)70507-4).
57. **Robertson PA, Sniderman SH et al.** Neonatal morbidity according to gestational age and birth weight from five tertiary care centers in the U.S. 1983 through 1986. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 01 Jun 1992, Vol. 166, 6, pg. 1629-1645. DOI:[https://doi.org/10.1016/0002-9378\(92\)91551-K](https://doi.org/10.1016/0002-9378(92)91551-K).
58. **Smith GC, Smith MF, McNay MB, Fleming JE.** First Trimester Growth and the Risk of Low Birth Weight. *N Engl J Med.* 17 Dec 1998, Vol. 339, 25, pg. 1817-1822. DOI: 10.1056/NEJM199812173392504.
59. *Ordinul nr. 359/2012 privind criteriile de înregistrare și declarare a nou-născutului.* București : Ministerul Sănătății, 2012.
60. **World Health Organization.** *Indicator 998004 Live births per 1000 population.*
61. **Ministerul Sănătății.** Raportul Național de sănătate a copiilor și tinerilor din România. *insp.gov.ro.* [Interactiv] Institutul Național de Sănătate Publică, 11 Nov 2014. [Citat: 20 05 2020.] <http://insp.gov.ro/sites/cnepss/wp-content/uploads/2014/11/Raportul-National-a-Copiiilor-si-Tinerilor-2014.pdf>. 2014/11.
62. **Perlman J.** Delivery Room Resuscitation of Extremely Preterm Infants. *JAMA.* 2019, Vol. 321, 12, pg. 1161-1162. DOI:10.1001/jama.2019.2010.

63. **Morgan J, Bombel S, et al.** Early trophic feeding versus enteral fasting for very preterm or very low birth weight infants. *Cochrane Systematic Reviews*. 2013. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000504.pub4>.
64. **Graziano PD, Tauber KA, et al.** Prevention of postnatal growth restriction by the implementation of an evidence-based premature infant feeding bundle. *Journal of Perinatology*. 16 April 2015, Vol. 35, 8. DOI:<https://doi.org/10.1038/jp.2015.35>.
65. **Morgan J, Young L, et al.** Delayed introduction of progressive enteral feeds to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 31 May 2013, Vol. 31, 5. DOI: 10.1002/14651858.CD001970.pub4.
66. **Konnikova Y, Zaman MM, et al.** Late Enteral Feedings Are Associated with Intestinal Inflammation and Adverse Neonatal Outcomes. *PloS One*. 10, 14 Jul 2015, Vol. 7, e0132924. DOI: 10.1371/journal.pone.0132924. eCollection 2015..
67. **Castrodale V, Rinehart S.** The golden hour: improving the stabilization of very low birth-weight infant. *Adv Neonatal Care*. 2014, Vol. 14, 1, pg. 9-14. DOI: 10.1097/ANC.0b013e31828d0289.
68. **Maya-Enero S, Botet-Mussons F, et al.** Adherence to the neonatal resuscitation algorithm for preterm infants in a tertiary hospital in Spain. *BMC Pediatrics*. 319, 2018, Vol. 18, 1, pg. 1288-3. DOI: 10.1186/s12887-018-1288-3.
69. **da Silva O, Ohlsson A.** How accurate are leukocyte indices and C-reactive protein for diagnosis of neonatal sepsis? *Paediatr Child Health*. 1998; 3(3):158-159.
70. **Stamatin, M.** *Patologia infecțioasă neonatală*. Iași : Ed. Gr. T. Popa, 2017.
71. <http://insse.ro>. *Institutul Național de Statistică*. [Interactiv]
72. **Lipper EG, Ross SH, et al.** Survival and outcome of infants weighing <800 grams at birth. *Am.J.Obstet.Gynecol.* Jul 1990, Vol. 163, 1, pg. 146-150. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(11\)90689-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(11)90689-9).