

Școala doctorală în domeniul Științe medicale

Cu titlu de manuscris

C.Z.U: 616.23/.24-007.17-02-07-053.32(043.2)

COTOMAN Aliona

**DISPLAZIA BRONHOPULMONARĂ LA COPII -
FACTORII ETIOLOGICI ȘI DIAGNOSTICUL
CLINICO-PARACLINIC**

322.01 –PEDIATRIE ȘI NEONATOLOGIE

Teză de doctor în științe medicale

Chișinău, 2025

Teza a fost elaborată în cadrul Departamentului *Pediatric* al IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „*Nicolae Testemițanu*„ din Republica Moldova.

Conducător științific:

Șciuca Svetlana, dr.hab.șt.med., prof.univ., membru corespondent al AȘM



Membrii comisiei de îndrumare:

Gudumac Eva, dr.hab.șt.med., prof. univ., academician al AȘM



Curteanu Ala, dr.hab.șt.med., conf. cercet., IMSP Institutul Mamei și Copilului



Selevestru Rodica, dr.șt.med., conf. univ., Departamentul Pediatric

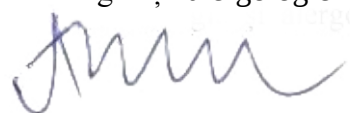


Susținerea va avea loc la 28.05.2025 ora 14:00 în incinta IP USMF „*Nicolae Testemițanu*„ bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, biroul 205, în ședința Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat, aprobată prin decizia Consiliului Științific al Consorțiului din 23.12.2025 (proces verbal nr.50).

Componența Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat:

Președinte:

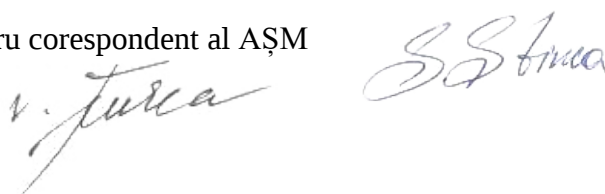
Corlăteanu Alexandru, dr.hab.șt.med., prof.univ., șef disciplină pneumologie și alergologie Departamentul Medicină Internă USMF „*Nicolae Testemițanu*”



Membri:

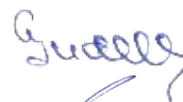
Șciuca Svetlana, dr.hab.șt.med., prof.univ., membru corespondent al AȘM

Țurea Valentin, dr.hab.șt.med., prof. univ.

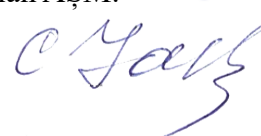


Referenți oficiali:

Gudumac Eva, dr.hab.șt.med., prof.univ., academician AȘM.



Iavorschii Constantin, dr.hab.șt.med., prof.univ.,



Nalivaico Nicolai, dr.șt.med., conf.univ.



Autor:

Cotoman Aliona



© Cotoman, Aliona, 2025

CUPRINS

CUPRINS	3
LISTA ABREVIERILOR	4
LISTA TABELELOR	6
LISTA FIGURILOR	7
INTRODUCERE	8
1. ACTUALITĂȚI ÎN DISPLAZIA BRONHOPULMONARĂ	13
1.1. Displazia bronhopulmonară: noțiuni istorice	13
1.2. Date epidemiologice în displazia bronhopulmonară la copiii prematuri	20
1.3. Manifestările clinice ale displaziei bronhopulmonare	38
1.4. Criteriile de diagnostic paraclinic ale displaziei bronhopulmonare	39
2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE	45
2.1. Caracteristica generală a lotului de cercetare	45
2.2. Metode clinice utilizate în studiu	48
2.3. Metode de cercetare paraclinice	50
2.4. Metode de evaluare statistică a datelor obținute	50
3. STUDIUL PARAMETRILOR CLINICI ȘI IMAGISTICI LA COPIII CU DISPLAZIE BRONHOPULMONARĂ	53
3.1. Evaluarea factorii de risc prenatali la copiii cu displazi ebronhopulmonară	53
3.2. Factorii etiopatogenice în dezvoltarea DBP în perioada neonatală.	58
3.3. Evaluarea metodelor de susținere respiratorie în perioada neonatală	68
3.4. Evaluarea simptomatologiei respiratorii la copiii cu DBP	70
3.5. Gradele de severitate la copiii cu displazie bronhopulmonară	75
3.6. Evaluarea modificărilor radiologice la copiii cu DBP	85
3.7. Evaluarea modificărilor prin tomografie computerizată pulmonară la copiii cu displazie bronhopulmonară	91
3.8. Criteriile de prognostic în realizarea displaziei bronhopulmonare la copiii din nașterile premature	96
CONCLUZII GENERALE	103
RECOMANDĂRI	104
BIBLIOGRAFIE	105
Anexa 1. Informații privind valorificarea rezultatelor cercetării	119
Anexa 2. Aviz favorabil al Comitetului de Etică a Cercetării	125
Anexa 3. Certificate de inovator	126
Anexa 4. Acte de implementare	130
Anexa 5. Diploma de Merit Academic	131
Anexa 6. Fișa medicală a copilului	132
Anexa 7. Declarația privind asumarea răspunderii	133

LISTA ABREVIERILOR

AB – astm bronșic AGNS – acizi grași nesaturați ATS – Societatea Americană Toracică (American Thoracic Society) BMH – boala membranelor hialine BPC – boală pulmonară cronică BPOC – boală pulmonară obstructivă cronică CAP – canal arterial patent CEAR – colaps și expansiune alveolară repetată CFR – capacitate funcțională reziduală CI – interval de încredere (confidence interval) CMV – citomegalovirus CO₂ – dioxid de carbon CPAP – presiune pozitivă continuă în căile respiratorii (continuous positive airway pressure) CPT – capacitate pulmonară totală DAP – diametru anteroposterior DBP – displazie bronhopulmonară DPPC – dipalmitoilfosfatidilcolină EcoCG – ecocardiografie ELBW – greutate extrem de mică la naștere (extremely low birth) EPHI – encefalopatie hipoxic-ischemică EPT – sugari extrem de prematuri (extremely preterm) ERS – Societatea Europeană de Boli Respiratorii (European Respiratory Society) ES – eroare standard EUN – enterocolită ulcero-necrotică FCC – frecvența contracțiilor cardiace FiO₂ – concentrația oxigenului FR – frecvență respiratorie FC – frecvență cardiacă	GMN – greutate mică la naștere GEMN – greutate extrem de mică la naștere GFMN – greutate foarte mică la naștere HFOV – ventilație oscilatorie cu frecvență înaltă (High Frequency Oscillatory Ventilation) HIS – hipertensiune indusă de sarcină HPA – hipertensiune pulmonară arterială HRCT – tomografie computerizată de înaltă rezoluție (High-resolution computed tomography) HTA – hipertensiune arterială HTP – hipertensiune pulmonară IMSP IMC – Instituția Medico-Sanitară Publică Institutul Mamei și Copilului IMV – ventilație intermitentă obligatorie (Intermittent Mandatory Ventilation) INSURE – intubare → administrare de surfactant → extubare (INTubation, SURfactant, Extubation) IPPV – ventilație intermitentă cu presiune pozitivă (Intermittent Positive Pressure Ventilation) IR – insuficiență respiratorie ITU – infecția tractului urinar LISA – administrare mai puțin invazivă a surfactantului (Less Invasive Surfactant Administration) MAP – presiune medie în căile aeriene (Mean Airway Pressure) MVG – mic pentru vârsta de gestație nCPAP – presiune pozitivă continuă în căile respiratorii prin canule nazale (Nose Continious Positive Airway Pressure) NHLBI – Institutul Național al Inimii, Plămânilor și Sângelui (National Heart, Lung, and Blood Institute)
--	--

NICHD – Institutul Național de Sănătate a Copilului și Dezvoltare Umană (National Institute of Child Health and Human Development) NICU – unitate de terapie neonatală intensivă (Neonatal Intensive Care) NK – (celule) natural killer NORD – Organizația Națională pentru Afecțiuni Rare (National Organization for Rare Disorders) OMS – Organizația Mondială a Sănătății ORD – Oficiul pentru Boli Rare (Office for Rare Diseases) PA – perioadă alichidiană Paw – presiune de vârf a căilor respiratorii pCO₂ – presiune parțială a dioxidului de carbon (în sânge) PDA – persistență de canal arterial (Patent Ductus Arteriosus) PEEP – presiune pozitivă la sfârșitul expirului (Positive End Expiratory Pressure) PIP – presiunea inspiratorie de vârf (Peak Inspiratory Pressure) PLV – ventilație cu presiune limitată (Pressure-Limited Ventilation) PMA – vârstă postmenstruală (Postmenstrual Age) PMI – presiune maximă la inspir PMN – polimorfonucleare PO₂ – presiune parțială a oxigenului în sânge PS-A/ PS-B/ PS-C/ PS-D – proteine specifice ale surfactantului Ptm – presiune transpulmonară RCF – restricție de creștere fetală RCIU – restricție de creștere intrauterină RDIU – retard de dezvoltare intrauterină ROP – retinopatie de prematuritate (Retinopathy of Prematurity)	RPPA – ruperea prematură a pungii amniotice RTI NN – reanimare și terapie intensivă neonatală SaO₂ – saturație în oxigen S.G./ s.g. – săptămâni de gestație SDR – sindrom de detresă respiratorie SDRDS – sindromul de detresă respiratorie prin deficit de surfactant SGB – streptococ de grup B SIMV – ventilare obligatorie intermitentă sincronizată (Synchronized intermittent mandatory ventilation) SM – spațiu mort SNC – sistem nervos central SOR – specii oxidante reactive SUA – Statele Unite ale Americii T.G./ t.g. – termen de gestație CT – tomografie computerizată TTNN – tahipnee tranzitorie a nou-născutului USG – ultrasonografie V.G./ v.g. – vârstă de gestație VAP – ventilare artificială pulmonară VEGF – factorul de creștere a endoteliului vascular (Vascular Endothelial Growth Factor) VILI – leziune pulmonară indusă de ventilator (Ventilator-Induced Lung Injury) VMI – ventilație mecanică invazivă VMLP – ventilație mecanică și leziune pulmonară VPC – vârstă postconcepțională VPP – ventilație cu presiune pozitivă VPRF – volum pulmonar rezidual funcțional VPT – foarte prematur (very preterm) VR – volum respirator VRS – virusul respirator sincițial VTV – ventilație direcționată în funcție de volum (Volume-Targeted Ventilation)
--	--

LISTA TABELELOR

Tabelul 1. Caracteristica formelor de displazie bronhopulmonară	17
Tabelul 2. Definițiile evolutive ale displaziei bronhopulmonare	19
Tabelul 3. DBP în funcție de greutatea copilului la naștere	22
Tabelul 4. Clasificarea factorilor de risc pentru dezvoltarea DBP	23
Tabelul 5. Modificările radiologice ale stadiilor SDR	41
Tabelul 6. Factorii de risc materni la copiii cu displazie bronhopulmonară.....	54
Tabelul 7. Distribuția copiilor cu DBP după vârsta de gestație la naștere (săptămâni)	61
Tabelul 8. Vârsta medie de gestație la naștere a copiilor cu dDBP (săpt.)	61
Tabelul 9. Greutatea medie la naștere a copiilor cu DBP	63
Tabelul 10. Greutatea la naștere a copiilor cu DBP conform gradelor	63
Tabelul 11. Talia la naștere a copiilor cu DBP	64
Tabelul 12. Perimetrul cranian la naștere al copiilor cu DBP	64
Tabelul 13. Perimetrul toracic al copiilor DBP	65
Tabelul 14. Concentrația minimă de O ₂ în nCPAP la copiii cu displazie bronhopulmonară	68
Tabelul 15. Concentrația maximă de O ₂ în nCPAP în perioada neonatală la copii cu DBP	69
Tabelul 16. Durata perioadei la VAP în perioada neonatală, nr. de zile la copiii cu DBP ..	69
Tabelul 17. Concentrația de O ₂ la VAP în perioada neonatală, % la copiii cu DBP	69
Tabelul 18. HFOV în perioada neonatală la copiii cu displazie bronhopulmonară	70
Tabelul 19. Frecvența respiratorie a copiilor cu DBP (respirații/min.).....	71
Tabelul 20. Frecvența respirației la copiii cu DBP în funcție de vârstă.....	72
Tabelul 21. Nivelul SaO ₂ evaluat prin pulsoximetrie la copiii cu DBP (%).....	72
Tabelul 22. Caracteristica semnelor clinice respiratorii la copii cu DBP (%)	75
Tabelul 23. Interacțiuni dintre vârsta de gestație la naștere și gradele de severitate a DBP	77
Tabelul 24. Interacțiuni dintre greutatea la naștere și gradele DBP	78
Tabelul 25. Valorile parametrilor antropometrici la copii cu diferite grade DBP	78
Tabelul 26. Scorul Apgar în primul minut după naștere și gradul DBP la copiii	79
Tabelul 27. Asocierea dintre scorul Apgar la 5 minute după naștere și gradul DBP la copii.	80
Tabelul 28. Manifestările respiratorii în diferite grade de severitate ale DBP la copii.....	81
Tabelul 29. Eva. retinopatiei a nou-născutului în funcție de gradele de severitate a DBP....	82
Tabelul 30. Terapia cu surfactant în diferite grade ale DBP la copiii.....	83
Tabelul 31. Evaluarea nCPAP câte zile, concentrația O ₂ maximă/minimă cu gradul DBP..	84
Tabelul 32. Interrelațiile VAP, numărul de zile, concentrația de O ₂ și gradul DBP.....	85
Tabelul 33. Asocierea dintre HFOV și gradul DBP	85
Tabelul 34. Modificările imagistice pulmonare în diferite grade de severitate ale DBP	89
Tabelul 35. Asocierea schimbărilor CT pulmonare cu gradele DBP	93
Tabelul 36. Modelarea factorilor de risc și etiologici pentru stabilirea potențialului DBP ..	99
Tabelul 37. Modelarea gradului DBP la etapa neonatală.....	100

LISTA FIGURILOR

Figura 1. Etapele dezvoltării pulmonare	24
Figura 2. Desing-ul studiului	47
Figura 3. Definirea loturilor de studiu	48
Figura 4. Tipul nașterii la copiii cu displazie bronhopulmonară	57
Figura 5. Cura cu dexametazonă la gravidele din loturile de studiu	58
Figura 6. Repartizarea copiilor din studiu în funcție de sex	60
Figura 7. Indicatorii statistici ai scorului Apgar la copiii incluși în studi.....	66
Figura 8. Terapia cu surfactant în perioada neonatală la copiii prematuri.....	67
Figura 9. Gradele displaziei bronhopulmonare la copiii născuți prematur	76
Figura 10. Evaluarea sindromului detresă respiratorie la preamaturii după gradele DBP	81
Figura 11. Evaluarea sepsisului la prematurii după gradele de severitate a DBP	82
Figura 12. Modificările radiografiei cutiei toracice la copiii cu DBP.....	87
Figura 13. Examen radiologic la copil cu DBP vârsta de 2 ani	90
Figura 14. Examen radiologic la copil DBP vârsta până 1 lună.....	90
Figura 15. Examen radiologic la copil DBP 2 ani 5 luni	90
Figura 16. Examen radiologic la copil cu DBP vârsta de 1 an 5 luni.....	90
Figura 20. Bula subpleurală – aspect CT la copiii cu DBP.....	95
Figura 21. Hipertransparența pulmonară la copiii cu DBP	95
Figura 22. Opacități triunghiulare subpleurale la copii cu DBP	95
Figura 23. Modificări interstițiale reticulare – aspect CT	96
Figura 24. Modificări arii de sticlă mată la copiii cu DBP	96
Figura 25. Modificări în benzi pneumofibrotice la copiii cu DBP	96
Figura 26. Algoritm de diagnostic al copiilor cu DBP.....	102

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța temei

Displazia bronhopulmonară este o afecțiune a plămânilor care afectează dezvoltarea pulmonară și provoacă leziuni pulmonare în cazul nou-născuților prematuri. Această afecțiune se întâlnește exclusiv la sugarii născuți prematur. Clinic, DBP este diagnosticată prin necesitatea continuării oxigenului suplimentar și/sau a suportului respirator, fie la 28 de zile după naștere, fie la 36 de săptămâni de vârstă postmenstruală (PMA), în cazul unui nou-născut prematur care prezintă semne radiologice de afectare pulmonară. Diferite criterii sunt folosite pentru a evalua severitatea DBP. continuă să reprezinte o provocare atât pentru clinicieni, cât și pentru cercetători [1,2].

În 2001, un consens organizat de Institutul Național de Sănătate și Dezvoltare Umană a Copilului (*NICHD*) a stabilit ulterioara definiție a DBP (3), clasificându-o în forme ușoare, moderate și severe. În această definiție sunt luate în considerare vârsta gestatională (VG), necesarul de oxigen și suportul respirator invaziv (VAP). Totuși, aceste definiții au limitări (luând în considerație progresul tehnico-științific), deoarece nu pot identifica sugarii care beneficiază de alte tipuri de suport ventilator mai puțin invaziv utilizate pe scară mai largă după anii 2000 și nu pot prezice morbiditatea pulmonară pe termen lung.

Definiția DBP care a luat în considerație diferite suporturi respiratorii cu presiune pozitivă care a fost elaborată în 2016 [4]. Printre modificările propuse s-au numărat integrarea unor metode mai recente de ventilație neinvazivă (de exemplu, canula nazală cu flux mare), reclasificarea categoriilor de severitate, inclusiv adăugarea criteriului de evidență imagistică a afectării parenchimului pulmonar [5–8].

Importanța studierii factorilor etiologici, de risc și a diagnosticului clinico-paraclinic în displazia bronhopulmonară derivă din necesitatea de a înțelege mai bine mecanismele patogene care conduc la dezvoltarea acestei afecțiuni. Principalele cauze în dezvoltarea DBP includ: prematuritatea și afectarea pulmonară cu dezvoltarea insuficienței respiratorii severe (SDR) și expunerea prelungită la oxigenoterapie de durată. Aceste aspecte sunt esențiale pentru îmbunătățirea strategiilor de prevenție și tratament al DBP [9–12].

Diagnosticul clinico-paraclinic este necesar pentru evaluarea severității și managementul adecvat al DBP. Evaluările clinice se bazează pe monitorizarea funcției respiratorii, iar investigațiile paraclinice, cum ar fi imagistica toracică (radiografie, tomografie computerizată), oferă informații valoroase despre starea structurală și funcțională a plămânilor. Diagnosticarea precoce și identificarea factorilor etiologici și de risc sunt critice pentru optimizarea intervențiilor terapeutice și prevenirea complicațiilor.

Studiul displaziei bronhopulmonare are o relevanță deosebită în cadrul neonatologiei și pediatriei, dat fiind că afecțiunea poate avea consecințe pe termen lung asupra funcției respiratorii și a dezvoltării generale a copilului. Abordarea acestei teme este justificată prin necesitatea de a îmbunătăți cunoștințele actuale privind factorii de risc și diagnosticul clinico-paraclinic. Identificarea precoce a riscurilor și optimizarea managementului terapeutic vor contribui semnificativ la reducerea incidenței și gravității acestei afecțiuni, îmbunătățind prognosticul pe termen lung al copiilor afectați [1,13].

Conform datelor din literatura de specialitate, datorită realizărilor considerabile ale neonatologiei în ultimii douazece de ani, o mare parte din nou-născuții cu sindrom de detresă respiratorie supraviețuiesc, însă aceasta nu înseamnă o victorie definitivă, deoarece este nevoie de o terapie intensivă cu ventilație artificială pulmonară (VAP), iar oxigenarea suplimentară nu e lipsită de complicații periculoase. Una dintre cele mai răspândite forme de afectare pulmonară la prematuri este displazia bronhopulmonară [14].

Creșterea numărului de prematuri cu această afecțiune, inclusiv a celor cu greutate mică la naștere care dezvoltă DBP, justifică necesitatea de a continua cercetările și de a dezvolta metode noi de diagnosticare și de prevenție care cu siguranță vor îmbunătăți semnificativ prognosticul bolii și calitatea vieții acestor pacienți [1,6,15].

Scopul lucrării: evaluarea factorilor etiologici și diagnosticul clinico-paraclinic la copiii prematuri cu displazie bronhopulmonară pentru elaborarea criteriilor de prognostic al maladiei.

Pentru realizarea acestui scop au fost propuse următoarele **obiective**:

- Studierea factorilor de risc și cauzali în displazia bronhopulmonară la copii.
- Evaluarea manifestărilor clinice la copiii cu displazie bronhopulmonară.
- Cercetarea modificărilor imagistice pulmonare la copiii cu displazie bronhopulmonară.
- Elaborarea criteriilor de prognostic pentru realizarea displaziei bronhopulmonare și severității bolii la copiii născuți prematur

Ipoteza de cercetare: Displazia bronhopulmonară la copii este influențată de un set complex de factori etiologici, precum prematuritatea, ventilația mecanică și expunerea la oxigen, iar evoluția acestei afecțiuni poate fi caracterizată printr-un profil clinico-paraclinic distinct, identificabil precoce, care ar putea oferi noi direcții pentru intervenții terapeutice și preventive.

Sinteza metodologiei de cercetare. Studiul a fost realizat în mai multe etape, având o abordare structurată pentru investigarea displaziei bronhopulmonare la copiii prematuri. Inițial, s-au consultat baze de date științifice precum PubMed și NCBI pentru a identifica literatura relevantă, ceea ce a fundamentat scopul și obiectivele cercetării. S-a acordat o atenție deosebită selectării eșantionului, stabilind criterii clare de includere și excludere, și s-a aplicat o analiză statistică complexă pentru a identifica corelații semnificative. În urma acestor analize, a fost

elaborat un algoritm de diagnostic al pacientului cu DBP, care include ghiduri pentru diagnosticul precoce, contribuind astfel la înțelegerea etiologiei și la dezvoltarea unor strategii eficiente de tratament.

Metodele de cercetare selectate. Cercetarea a fost structurată în mai multe etape, utilizând o varietate de metode de investigare, adaptate fiecărei faze de realizare a studiului.

În prima etapă, au fost aplicate metode de observare epidemiologică și de acumulare a datelor relevante pentru displazia bronhopulmonară. Această acumulare a informațiilor s-a realizat prin metode directe și indirecte. Din cele directe au inclus observarea clinică, anchetarea și interviurile cu părinții pacienților afectați, pentru a obține date de natură clinică și evolutivă privind starea de sănătate a copiilor. Metoda indirectă a folosit pentru a extrage date din fișele medicale ale pacienților internate în cadrul IMSP Institutul Mamei și Copilului, acestea oferind informații suplimentare despre istoricul medical și evoluția tratamentelor aplicate. Ulterior datele colectate au fost supuse unei serii de analize statistico-matematice de prelucrare a datelor. În ultima etapă, s-a aplicat metoda istorică, comparând datele obținute în cadrul studiului cu rezultatele altor cercetări similare publicate în literatura de specialitate. Această abordare a permis o înțelegere mai profundă a fenomenelor observate și a validat concluziile obținute prin raportare la alte studii.

Datele și rezultatele obținute au fost sintetizate sub forma unor grafice și algoritmi standardizați, care pot fi utilizate în identificarea și monitorizarea displaziei bronhopulmonare, oferind un ghid util pentru practicieni în îngrijirea acestor pacienți.

Noutatea și originalitatea: a constatat în axarea cercetării științifice pe stabilirea determinantelor și a factorilor predictivi la copii cu displazie bronhopulmonară, cu evidențierea unor particularități ale formelor clinice. A fost realizat un studiu observațional analitic de cohortă printr-o abordare etiologică multifactorială a displaziei bronhopulmonare la copiii cu istoric de naștere prematură. Cercetarea a furnizat date autohtone privind factorii de risc în displazia bronhopulmonare la copiii prematuri internați la IMSP Institutul Mamei și Copilului, precum și date referitoare la sechelele bronhopulmonare în displazia bronhopulmonară. Cercetarea a oferit date noi despre semnificația patogenilor în displazia bronhopulmonară, ne-a permis să obținem rezultate provond corelarea acestora cu gradul de prematuritate, greutatea, vârsta de gestație și nivelul de O₂. Au fost studiați factorii de risc, particularitățile clinice și imagistice în funcție de severitatea DBP la copii.

Sumarul compartimentelor tezei

Teza este expusă tradițional pe 133 de pagini de bază și include: introducere, 3 capitole, sinteza rezultatelor obținute, concluzii generale și recomandări, bibliografie din 217 de surse, 6 anexe, 26 de figuri și 37 de tabele.

Compartimentul **Introducere** este abordată actualitatea și importanța problemei cercetate, prin evidențierea principalelor concepte și limitări de cunoaștere. Sunt definite scopul și obiectivele cercetării, ipoteza de cercetare, este descrisă noutatea științifică, importanța teoretică și valoarea aplicativă a lucrării, precum și aprobarea rezultatelor științifice obținute.

Capitolul 1 oferă o sinteză a literaturii de specialitate privind cele mai recente actualizări în diagnosticarea și clasificarea displaziei bronhopulmonare. Am descris informația despre criteriile de diagnostic utilizate în practica pneumologică, cu accent asupra criteriilor de diagnostic. Sa analizează rolul factorilor de risc endogeni, exogeni, care influențează starea de sănătate a copilului. Sunt prezente premisele care au la baza inițierii prezentului studiu.

În **Capitolul 2** am expus design-ul studiului, criteriile de eligibilitate, metodele de investigare a pacienților, programele și metodele de examinare și procesare statistică a datelor. Am prezentat caracteristica clinico-paraclinice a lotului general de cercetare.

Capitolul 3. În urma analizei rezultatelor cercetării transversale efectuate pe un lot de 105 pacienți cu displazie bronhopulmonară, am prezentat datele obținute sub formă de figuri și tabele, însoțite de descrierea și comentariul acestora. Studiul a inclus analiza și descrierea factorilor de risc prenatali pentru copiii cu DBP, cum ar fi factorii de risc materni, profilaxia antenatală cu corticosteroizi pentru sindromul de detresă respiratorie (SDR) și riscurile etiopatogenetice, în funcție de durata expunerii la oxigen (FiO_2).

Am evaluat simptomatologia respiratorie, gradul de severitate al DBP, modificările radiologice și cele identificate prin tomografie computerizată pulmonară. De asemenea, am inclus criteriile de prognostic asociate cu dezvoltarea DBP. Aceste analize contribuie la o mai bună înțelegere a patologiei și la îmbunătățirea strategiilor de intervenție în cazul copiilor cu DBP.

Sinteza rezultatelor obținute include o analiză detaliată a datelor colectate în studiul nostru, comparându-le cu rezultatele studiilor similare și cu ghidurile relevante pentru patologia abordată. Această analiză complexă ne-a permis să dezvoltăm un algoritm de diagnostic pentru copiii cu bisplazie bronhopulmonară, facilitând astfel o evaluare mai sistematică și eficientă a acestei afecțiuni. Algoritmul rezultat va contribui la îmbunătățirea procesului diagnostic și la optimizarea gestionării pacienților.

În compartimentul de Concluzii generale a inclus principalele sinteze ale studiului, conținând unele constatări importante și recomandări pentru implementarea în practica de zi cu zi la diferite nivele ale asistenței medicale, acestea fiind reflectate în „**Recomandări practice**”.

Implementarea rezultatelor științifice. Rezultatele studiului au fost integrate în activitatea practică a clinicii de pneumologie din cadrul IMSP Institutul Mamei și Copilului. De asemenea, aceste rezultate au fost valorificate în procesul didactic al Departamentului de Pediatrie de la USMF „Nicolae Testemițanu” și au contribuit la actualizarea protocolului clinic național (PCN-

393) privind „Displazia bronhopulmonară la copii.” Aceste inițiative subliniază aplicabilitatea practică a cercetării în îmbunătățirea îngrijirii pacienților și formarea profesională continuă.

Aprobarea rezultatelor științifice. a fost realizată în corespundere cu etapele fundamentale ale studiului, care se reflectă în publicațiile naționale și internaționale. De asemenea, rezultatele obținute au stat la baza a 3 brevete de invenție. Rezultatele cercetărilor realizate au fost prezentate și discutate la diverse evenimente științifice de nivel național și internațional.

Publicații la tema tezei. Studiul efectuat a fost avizat pozitiv de către Comitetul de Etică a Cercetării al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, prin procesul-verbal nr. 73 din 31 mai 2017. Materialele studiului au fost reflectate în 37 publicații științifice, 10 articole în reviste științifice naționale categoria B, categoria C -2 articole, revista internațională indexată SCOPUS 1 articol, 1- monografie, un capitol în Compendiul de boli rare și protocolul clinic național „Displazia bronhopulmonară la copii”, și 24 articole în culegeri științifice naționale cu participare internațională; prezentări și comunicări rezumative la: conferința științifică cu participare internațională cu genericul „Abordări diagnostice și terapeutice moderne în conduita medicală a copilului cu malaldii respiratorii”, aprilie 2019, eveniment organizat de Departamentul Pediatrie al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, prezentare la Congresul Național al Societății Române de Pneumologie, noiembrie 2020 și Conferința națională cu participare internațională „Actualități în pneumologia copilului”, 2023, Copilul prematur – realități și perspective în conduita medicală multidisciplinară. 2024.

1. ACTUALITĂȚI ÎN DISPLAZIA BRONHOPULMONARĂ

1.1. Displazia bronhopulmonară: noțiuni istorice

Displazia bronhopulmonară (DBP) reprezintă una dintre puținele afecțiuni din medicina neonatală care a evoluat de la prima sa descriere. De-a lungul timpului, progresele în medicina neonatală, cum ar fi utilizarea steroizilor prenatali și a terapiei cu surfactanți exogeni, au contribuit la reducerea semnificativă a mortalității neonatale și la scăderea limitelor de viabilitate pentru nou-născuții prematuri. Deși incidența DBP rămâne ridicată, în special, în rândul sugarilor cu greutate extrem de mică la naștere, manifestările clinice s-au schimbat, tendința fiind către forme mai ușoare ale bolii, cu o mortalitate scăzută și morbidități semnificative reduse [13,16,17].

Mai bine de 50 de ani de la prima sa descriere de către Northway și colaboratorii săi, displazia bronhopulmonară a rămas una dintre cele mai relevante boli cronice, care afectează copiii foarte prematuri. Progresele în medicina neonatală din acest interval au contribuit la o supraviețuire mai bună a nou-născuților cu greutate foarte mică la naștere, care sunt expuși unui risc crescut de complicații legate de prematuritate extremă. Aceasta a dus la o schimbare semnificativă în epidemiologia, evoluția clinică și aspectele patologice ale DBP, generând noi provocări pentru medicii și cercetătorii care își propun să îmbunătățească rezultatele pentru acești sugari prematuri [13,18,19].

DBP a fost identificată pentru prima dată de Northway și colaboratorii săi în 1967 ca o boală pulmonară cronică, asociată cu insuficiență respiratorie la nou-născuții prematuri care prezentau sindromul detresei respiratorii (SDR) și care au fost supuși ventilației mecanice îndelungate, la presiuni ridicate și cu o concentrație mare de oxigen tabelul 2 [14,20].

Bancalari și colegii săi [13] au caracterizat DBP la nou-născuții prematuri care depășeau ziua a 28-a de viață, având simptome clinice de insuficiență respiratorie și modificări radiologice specifice, precum și o necesitate crescută și prelungită de oxigenoterapie.

Chenan et al.[21] au definit DBP la acești nou-născuți ca fiind cei care, la 36 de săptămâni de gestație, necesitau oxigen suplimentar.

În prezent, definiția cea mai frecvent utilizată pentru DBP este aceea că reprezintă o afecțiune pulmonară cronică, polietiolologică, ce se dezvoltă, în special, la nou-născuții extrem de prematuri, fiind recunoscută ca o maladie respiratorie obișnuită pe termen lung.

Displazia bronhopulmonară a fost considerată o consecință directă a leziunilor pulmonare provocate de ventilația mecanică cu presiune pozitivă și expunerea la concentrații ridicate de oxigen la prematurii cu sindrom de detresă respiratorie. Studiile recente sugerează, însă, că DBP rezultă din deteriorarea dezvoltării și alveolizării pulmonare. Această afecțiune afectează în principal bronhiiolele și parenchimul pulmonar, ducând la emfizem, fibroză și probleme de replicare alveolară, manifestându-se prin dependența de oxigen la 28 de zile de viață extrauterină

și ulterior prin sindrom bronhoobstructiv și simptome de insuficiență respiratorie. DBP se distinge prin modificări radiologice specifice în primele luni de viață și prin regresia simptomelor clinice pe măsură ce copilul crește. Termenii sinonimi pentru DBP relații de unii autori includ „maladia cronică pulmonară” și „boala pulmonară cronică (BPC) a prematurului/nou-născutului” [4,22,23].

Toce S. (1984) a propus o scală de scor pentru evaluarea clinică a severității DBP pe baza datelor fizice (frecvența respiratorie, severitatea retractării zonelor toracice), de laborator (indicatori PaCO_2), antropometrice (creșterea medie zilnică în greutate) și parametrii de ventilație (PIO_2 pentru a menține PaO_2 la nivelul de 50 și 70 mm Hg Art.) [24]. Simptomele persistente ale bolii (tahipneea, tirajul cutiei toracice, respirația șuierătoare) se pot atesta clinic la orice severitate a bolii [24].

După 10 ani, când tehnologia de îngrijire medicală pentru copiii prematuri s-a îmbunătățit semnificativ, Zeppan A.T. și colab. (1988) au efectuat un studiu asupra unui grup mare de nou-născuți sănătoși care, după criteriile lui E. Benkalary, ar putea fi clasificați ca suferinzi de DBP și au sugerat că nevoia de oxigen suplimentar la 36 de săptămâni de vârstă postconcepțională (VPC) poate fi un predictor mai precis al unui astfel de rezultat pulmonar advers [21,25]. Până de curând, diferite centre foloseau ambele definiții ale DBP (stare dependentă de oxigen la 28 de zile de viață sau la 36 de săptămâni de VPC, cu care erau asociate diferite date privind epidemiologia bolii).

În 1989 [26] Biroul pentru Sănătatea Mamei și Copilului din SUA a propus următoarele criterii de diagnostic pentru DBP: ventilație cu presiune pozitivă timp de cel puțin 3 zile în primele două săptămâni de viață, semne clinice de insuficiență respiratorie persistentă după vârsta de 28 de zile, nevoia de oxigen suplimentar pentru mai mult de 28 de zile pentru a menține PaO_2 peste 50 mm Hg Art. și semne de DBP pe radiografiile toracice. Concomitent cu criteriile de diagnostic, au fost elaborate criterii clinice și radiografice (4) pentru evaluarea severității bolii.

Odată cu dezvoltarea îngrijirii neonatale și a tehnologiilor de ventilație, definiția DBP a evoluat. În anii 1980 și 1990, utilizarea **ventilației non-invazive** [4,21,22,27,28] și a **administrării de surfactant exogen** [29–32] (începând din anii 1990) a redus semnificativ incidența și severitatea formelor clasice de DBP. În același timp, cercetările au început să evidențieze rolul altor factori, cum ar fi infecțiile, inflamația prenatală (ex. corioamnionita) și stresul oxidativ, care contribuie la dezvoltarea bolii. Acești factori au extins înțelegerea etiopatogeniei, subliniind că DBP nu este cauzată doar de ventilația mecanică și oxigenoterapia, ci și de multiple influențe prenatală și postnatală [33–35].

Această contradicție a fost depășită de consensul adoptat în 2001 la Conferința de consens a Institutului Național de Sănătate a Copilului și Dezvoltare Umană, a Institutului Național al Inimii, Plămânilor și Sângelui și a Organizației Naționale pentru Afecțiuni Rare din SUA, inclusiv asupra elementelor anterioare ale criteriilor de diagnostic. În acest document, menținând dependența de

oxigen ca un criteriu pentru diagnosticul DBP la vârsta de 28 de zile de viață, s-a încercat clasificarea DBP în funcție de severitate, de starea dependenței de oxigen la 36 de săptămâni de VPC pentru copiii născuți înainte de 32 de s.g. și la vârsta de 56 de zile de viață pentru copiii născuți după 32 de s.g. sau la externare [36–38].

Boala pulmonară cronică neonatală sau displazia bronhopulmonară este o complicație frecventă a nașterii premature, având o incidență de 77% în greutatea la naștere extrem de scăzută – sugari care se nasc înainte de 32 de săptămâni de gestație [16,39].

De la începutul anilor 2000, [40,41] definiția și clasificarea DBP s-au modificat pentru a reflecta mai bine noile provocări din medicina neonatală. **DBP modernă** (sau „noua DBP”) se caracterizează printr-o dezvoltare pulmonară anormală, mai degrabă decât prin leziuni pulmonare clasice severe. În acest context, DBP este înțeleasă ca o afecțiune cauzată de dezvoltarea incompletă a plămânilor prematuri, perturbată de multiplele intervenții medicale și factori de mediu. Progresele în îngrijirea neonatală au dus la supraviețuirea unor prematuri extrem de mici, ceea ce a schimbat profilul clinic al DBP. În plus, înțelegerea geneticii și biologiei moleculare a DBP a început să joace un rol important în cercetarea actuală, explorând susceptibilitatea genetică și răspunsul inflamator individual la diferiți factori de risc. Displazia bronhopulmonară este cea mai frecventă complicație a prematurității [7,42,43] și este asociată cu funcția pulmonară anormală, spitalizări mai frecvente și utilizarea crescută a resurselor pe parcursul copilăriei [38]. Înțelegerea patogenezei, prevenției, diagnosticului și managementului DBP a evoluat în ultimii cincizeci de ani [44] la fel ca și definiția sa. Utilizarea unei definiții binare a DBP a fost recunoscută a fi inadecvată pentru a descrie spectrul de severitate a bolii sau pentru a prezice cu exactitate rezultatele respiratorii după externarea din unitatea de terapie intensivă neonatală (NICU) [3,45]. Această definiție ia în considerare două criterii: vârsta de gestație (VG); și nevoia de oxigen suplimentar după 28 de zile de viață și/sau dependența de oxigen la 36 de săptămâni de vârstă post-menstruală (PMA). Pentru a perfecționa acest diagnostic, a fost sugerată o măsură fiziologică, cum ar fi „testul de provocare în cameră” [46,47]. În 2018, NICHD a propus o revizuire [48] a definiției, luând în considerare metode mai noi de ventilație neinvazivă, o reclasificare bazată pe grade și dovezi radiografice ale bolii parenchimotoase pulmonare.

Deși utile pentru neonatologi, aceste definiții nu par să prezică rezultate pe termen lung. Cei care îngrijesc pacienții cu DBP sunt mai interesați de stabilirea unor noi criterii diagnosticare, care pot face lumină asupra rezultatului probabil al pacientului. Se discută elaborarea unei definiții mai cuprinzătoare a bolii, bazată pe fiziopatologie clinică precisă și pe identificarea biomarkerilor, mai degrabă decât pe intervenții [48].

Un consorțiu internațional neonatal (38,48) a subliniat recent conceptul, că o definiție a DBP ar trebui să fie semnificativă clinic și puternic asociată cu dezvoltarea ulterioară a problemelor

respiratorii. Efectele pe termen lung ale DBP nu sunt toate atinse la 36 de săptămâni după concepție, ceea ce face din această vârstă o etapă mai puțin importantă în scopul stratificării DBP.

În acest scop, Isayama et al.[49] au explorat diferite momente pentru a diagnostica mai bine DBP și a prezice rezultatele respiratorii, identificând nevoia de oxigen la 40 de săptămâni PMA ca cel mai bun predictor pentru morbiditatea respiratorie gravă, lăsând un câmp deschis dezbaterii nu numai asupra datelor clinice, ci și asupra cărora urmează să fie utilizat.

Jensen și colab. [48] a revizuit recent cele 18 definiții existente ale DBP cu scopul de a identifica cea mai potrivită pentru prezicerea morbidității în copilărie până la 18-26 de luni. Ei au descoperit, că cea mai optimală definiție (prevestirea corectă a morții sau a morbidității respiratorii severe în 81% din cazuri) a clasificat severitatea bolii pe suport ventilator numai la 36 de săptămâni PMA, indiferent de orice utilizare suplimentară de oxigen.

După cum Thebaud și colab.[50] a explicat, valoarea predictivă a unei definiții poate fi îmbunătățită prin măsurători obiective și biomarkeri mai semnificativi ai leziunii pulmonare în DBP și prin încorporarea factorilor prenatali, cum ar fi restricția de creștere intrauterină (RCIU), hipertensiunea mamei sau fumatul și sexul masculin al nou-născutului. Este puțin probabil, ca o singură definiție să poată răspunde tuturor nevoilor neonatologilor și pediatrilor, îngrijitorilor, farmaciștilor, părinților, industriilor și nici nu este posibil să indice obiective semnificative [1,19,37,38,51]. Cu toate acestea, o definiție generală mai adecvată ar oferi o descriere mai bună a pacienților cu DBP și ar permite terapii preventive mai țintite [51].

În 2001 [52], un atelier de experți organizat de Institutul Național de Sănătate și Dezvoltare Umană a Copilului (NICHD) a introdus pentru prima dată un sistem de gradare a severității DBP bazat pe utilizarea oxigenului la vârsta postmenstruală de 36 de săptămâni cu sugarii care necesită o fracțiune de oxigen inspirat $FiO_2 < 30\%$ ca DBP moderat și cei care necesită ventilație cu presiune pozitivă sau $FiO_2 \geq 30\%$ ca DBP severă [7,13]. Recent, au fost propuse alte câteva sisteme de gradare a severității DBP din cauza schimbărilor substanțiale în diferite aspecte ale îngrijirii neonatale. În primul rând, o analiză a datelor Canadian Neonatal Network (CNN) a arătat că utilizarea oxigenului și a suportului respirator cu presiune pozitivă la 40 de săptămâni postmenstrual (PMA) a fost cel mai bun predictor pentru morbiditatea respiratorie gravă și afectarea neurosenzorială la 18-21 de luni. Acest lucru a depășit utilizarea doar a nivelului de oxigen și a utilizat în mod tradițional PMA de 36 de săptămâni ca punct de evaluare a DBP [53,54]. În al doilea rând, NICHD a publicat o revizuire a definiției sale din 2001 în 2018, luând în considerare tendințele recente în strategiile de tratament respirator, cum ar fi utilizarea canulelor nazale cu debit scăzut cu oxigen 100% sau canule nazale cu debit mare cu aer din cameră. Definiția include trei grade de severitate și reprezintă subgrupul de sugari care decedază înainte de 36 de

săptămâni PMA din cauza insuficienței respiratorii, bolilor pulmonare, care nu poate fi atribuită altor morbidități neonatale [49,50].

Cel mai recent, Jensen et al. a analizat 18 definiții DBP prespecificate în funcție de nivelul de suport respirator și de oxigen suplimentar la 36 de săptămâni PMA pentru a determina care definiție se corelează cel mai bine cu morbiditatea timpurie a copilăriei. Autorul a demonstrat, că un sistem de clasificare bazat pe suport respirator, indiferent de nivelul de oxigen, a prezis cel mai bine moartea târzie sau morbiditatea respiratorie gravă la 18-26 de luni a corectat vârsta [49].

Definiția Jensen a clasificat severitatea DBP la sugari la 36 de săptămâni PMA în: gradul 1 dacă necesită 2 L/min canulă nazală sau mai puțin, gradul 2 dacă necesită mai mult de 2 L/min canulă nazală sau alte forme de suport de ventilație neinvazivă și gradul 3 - dacă necesită ventilație mecanică invazivă [37,55].

O formă „nouă” de displazie bronhopulmonară a fost identificată în 2002 [56], ca rezultat al utilizării pe scară largă a terapiei cu surfactant pentru tratamentul și prevenirea sindromului de detresă respiratorie (SDR) [30,32]. Această formă de DBP se manifestă la copiii prematuri, în urma inițierii forțate a schimbului de gaze, ceea ce afectează dezvoltarea normală a plămânilor.

După anul 2002, această formă a fost raportată frecvent, coincidând cu utilizarea agenților tensioactivi exogeni atât în scopuri terapeutice, cât și preventive. În perioada 2003-2007, frecvența acestei forme de DBP era de 9,7%, iar în intervalul 2008-2009, a crescut la 29,7%. În prezent, factorii care contribuie la dezvoltarea „noii” DBP sunt bine definiți, iar modificările clinice și radiologice, împreună cu metodele de tratament și prevenire, sunt studiate în continuare. Cu toate acestea, manifestările patomorfologice sunt adesea comparate cu alte afecțiuni cronice bronhopulmonare și necesită o monitorizare suplimentară [48,57].

Caracteristica esențială a acestei forme de DBP este întârzierea alveologenezei, care duce la o structură simplificată a acinilor pulmonari, cu o configurație capilară afectată și o dismorfie adaptativă a structurilor vasculare (tabelul 1).

Tabelul 1. Caracteristica formelor de displazie bronopulmonară [5,58].

• forma clasică se dezvoltă la prematurii cărora nu li s-a indicat surfactant pentru profilaxia SDR și s-au indicat parametrii „duri” de VAP. Röntgenologic sunt caracteristice: plămân emfizematos, fibroză pulmonară, bule aerice – pneumatocele; • forma nouă se dezvoltă la copii cu v.g. <32 săpt., cărora li s-a indicat surfactant pentru profilaxia SDR și suportul respirator a fost mai cruțător. Röntgenologic este caracteristică opacifierea omogenă a țesutului pulmonar fără emfizem.		
Criterii	DBP clasică (veche)	DBP nouă (postsurfactant)
Etiologie	Prematuritate, ventilație artificială pulmonară cu parametrii „duri”	Corioamniotita, prematuritate profundă

Patogenie	Inflamație postnatală, fibroză pulmonară ca urmare a barotraumei și volumtraumei	Imaturitate pulmonară, dereglare de vascularizare și de creștere a vaselor pulmonare, inflamație intrauterină
Patomorfologie	Sucesiunea atelectaziilor cu suprafețe emfizematoase dilatate, leziuni profunde ale epiteliului respirator (hiperplazie, metaplazie), hiperplazia pronunțată a musculaturii netede a căilor respiratorii, fibroproliferare difuză, remodelare hipertensivă a arterelor pulmonare, micșorarea alveolarizării și a suprafeței respiratorii	Eterogenitate regională a bolilor pulmonare micșorată, lezarea epiteliului respirator rară, îngroșarea musculaturii netede a căilor respiratorii nepronunțată, fibroza septurilor interalveolare și regiunilor peribronhiale nepronunțată, micșorarea numărului de arterii (dismorfism); număr puțin, mărimi mari, „simplitatea” alveolelor
Vârsta de gestație	Oricare	<32 săptămâni frecvent 24-28 s.g.
Masa corpului la naștere	Oricare	<1000 g
Sindrom de detresă respiratorie	În toate cazurile, grav	Nu este obligatoriu, ușor sau mediu
Terapia respiratorie	Ventilație artificială pulmonară cu „parametri duri” >3-6 zile, FiO ₂ > 0,5, PIP și MAP înalte	nCPAP, O ₂ în cort. sau difuz, VAP nu este obligatorie FiO ₂ 0,3-0,4, PIP și MAP nu sunt mari
Dezvoltarea dependenței de O ₂	Imediat după naștere	Întârziată (peste câteva zile/săptămâni), e caracteristică o perioadă „luminoasă”.
Terapia cu surfactant	Nu s-a efectuat.	S-a efectuat.
Severitatea	Frecvent gravă	Frecvent ușoară
Sdr. bronhobstructiv	Frecvent	Rar
Hipertensiune pulmonară	Frecvent	Rar
Tabloul radiologic	Edem interstițial, care este înlocuit de hiperinflație, bule, indurații lentiforme	Umbrire proporțională („matitate”), neomogenitatea țesutului pulmonar cu indurații mai mici sau mai mari, în cazuri grave cu hiperaerație
Rezultate	Însănătoșire clinică, emfizem, bronșită cronică, bronșiolită obliterantă	Nu este clar.

Notă: nCPAP: presiune pozitivă continuă nazală a căilor respiratorii; FiO₂: O₂ inspirat fracționat;

RA: aer din cameră; VAP: ventilație cu presiune pozitivă VIPP: ventilație invazivă cu presiune pozitivă; CN: canulă nazală

În 2005, Institutul Național de Sănătate a Copilului și Dezvoltare Umană a validat definiția consensului DBP, care este acum acceptată în mod universal (59,60) și definește DBP ca dependența de oxigen suplimentar (>21%) timp de cel puțin 28 de zile la vârsta postmenstruală de

36 de săptămâni sau la externare și determină severitatea DBP conform dependenței de concentrația de oxigen [7].

Revizuirea NICHD din 2016 a inclus noi metode de suport respirator, reflectând progresele tehnologice în domeniu, dar a menținut problemele legate de urmărirea precisă a oxigenului. În ultimele definiții, s-a pus accent pe caracterizarea fiziopatologică a DBP, incluzând componentele parenchimatoase și vasculare, ceea ce sugerează o abordare mai integrată a patologiei [43,61].

Această evoluție continuă a definițiilor DBP subliniază necesitatea unei clasificări precise, care să permită o evaluare adecvată a severității afecțiunii și să ghideze intervențiile terapeutice. Adaptarea la noile descoperiri științifice și tehnologice este esențială pentru a îmbunătăți prognosticul și calitatea vieții copiilor afectați de displazia bronhopulmonară (tabelul 2).

Tabelul 2. Definițiile evolutive ale displaziei bronhopulmonare [5,6,13]

Anul	Definiție	Aspecte relevante și limitări
1967, Northway [14]	Introducerea termenului DBP.	Prima definiție cuprinzătoare a afecțiunii
1979, Bancalari [62]	Necesitatea de oxigen (O ₂) la 28 de zile de viață.	Definiție inițială bazată pe cerințele de oxigen.
1988, Shennan [21]	Necesitatea de O ₂ la 36 de săptămâni de vârstă postmenstruală și >28 zile de viață.	Introducerea unui interval de timp mai specific pentru evaluare.
2001, Consensul NICHD [3,62]*	O ₂ la 36 de săptămâni PMA; Clasificare: < 36 săptămâni – ușor, moderat și sever.	Prima definiție cuprinzătoare; dificultăți în urmărirea O ₂ ; combinarea sugariilor pe nCPAP și ventilatoare.
2005, Ehrenkantz [7]	Tipuri de DBP: DBP tip 1 (sugari pe nCPAP), tip 2 (sugari pe ventilator).	O abordare mai detaliată; O ₂ nu a fost inclus în clasificare.
2016, NICHD	Grade II (VIPP) și Grade III; noi moduri de suport respirator incluse.	Problema urmăririi O ₂ persistă; complexitate în clasificarea severității.
2019, NRN	Grila Jensen: Grade 1 (<2 lpm), Grade 2 (nCPAP/NIPPV/>2 lpm), Grade 3 (VIPP).	O versiune simplificată, dar nu ia în considerare cerințele de oxigen.
2020 [5]	Definiții fenotipice: boală pulmonară parenchimală, componentă vasculară, boală a căilor respiratorii.	Bazată pe fiziopatologie, aceasta aduce o abordare mai cuprinzătoare pentru clasificarea DBP.

Notă: nCPAP: presiune pozitivă continuă nazală a căilor respiratorii; FiO₂: O₂ inspirat fracționat; RA: aer din cameră; VAP: ventilație cu presiune pozitivă; VIPP: ventilație invazivă cu presiune pozitivă; CN: canulă nazală.

Rezumând cunoștințele actuale despre catamneza copiilor cu displazie bronhopulmonară, putem evidenția câteva rezultate importante ale acestei afecțiuni: recuperare cu tip obstructiv, scăderea capacității funcționale pulmonare, hiperreactivitate bronșică și tulburări ale funcției respiratorii. De asemenea, pot apărea patologii cronice, cum ar fi bronșiolita obliterantă, bronșita recurentă, bronșita cronică și astmul bronșic.

În ciuda progreselor în înțelegerea mecanismelor de dezvoltare, diagnosticare, prevenire și tratament al DBP, anumite aspecte rămân neclare, în special restructurarea morfologică a plămânilor, bronhiilor și vaselor de sânge în diferitele forme și grade de severitate ale displaziei bronhopulmonare la copii.

Numeroase cercetări și observații clinice relevă că patologia pulmonară la copiii născuți prematur, în perioada neonatală și cea de sugar, se caracterizează prin particularitățile formelor nosologice. Înțelegerea și descifrarea unor mecanisme patogenetice, care cauzează dezvoltarea inflamației acute sau cronice, precum și a fibrozei țesutului pulmonar la naștere, sunt extrem de importante pentru DBP [63,64].

Standardele de evaluare a severității DBP, care sunt actualizate constant în alte țări, nu răspund întotdeauna nevoilor asistenței medicale practice. Prin urmare, DBP rămâne o provocare majoră în domeniul pediatriei și pneumologiei. Deși există multe studii care investighează mecanismele etiopatogenetice ale bolii la copii, cunoștințele despre cauzele și factorii de risc asociați cu severitatea DBP sunt încă incomplete și necesită sistematizare [19,33,65].

Literatura existentă conține informații contradictorii referitoare la identificarea factorilor de risc, criteriilor de diagnostic și înțelegerea mecanismelor de dezvoltare a acestei afecțiuni. Creșterea numărului de nou-născuți prematuri cu DBP, inclusiv cei cu greutate extrem de mică la naștere, subliniază necesitatea de a continua cercetările și de a dezvolta metode noi de diagnosticare și prevenție, care ar putea îmbunătăți semnificativ prognosticul și calitatea vieții acestor pacienți.

1.2. Date epidemiologice în displazia bronhopulmonară la copiii prematuri

În prezent, imaginea epidemiologică a prevalenței displaziei bronhopulmonare la nivel global este controversată, având în vedere că datele disponibile se referă adesea doar la frecvența bolii în anumite orașe. În medie, se estimează că aproximativ 20% dintre copiii care necesită ventilație mecanică dezvoltă DBP, cu variații între 5% și 68-73%, în funcție de greutatea la naștere și de vârsta gestațională. Astfel, frecvența acestei afecțiuni la copii este influențată de greutatea la naștere și vârsta de gestație, precum și de tehnicile utilizate și durata suportului respirator [33,39,66,67].

Datele despre frecvența DBP variază considerabil în întreaga lume și în diferite centre [39] specializate. Rata de incidență este influențată de criteriile de diagnostic utilizate („28 de zile” sau „36 de săptămâni” de dependență de oxigen), de rata de mortalitate a nou-născuților prematuri, de populația studiată, nivelul echipamentului tehnic și capacitățile spitalului. În medie, conform diferitelor centre, DBP se dezvoltă la 30% din nou-născuții care necesită ventilație mecanică .

Displazia bronhopulmonară continuă să fie o cauză primordială a patologiei cronice respiratorii în pofida progreselor înregistrate în medicina neonatală. DBP este o entitate nosologică distinctă printre prematurii ce supraviețuiesc. Frecvența DBP printre prematurii vii este de 20-40%. Nou-născuții cu grad de prematuritate sever, în special cei cu DBP, dezvoltă frecvent simptomatologie respiratorie (de obicei, tuse și *wheezing*) [39,68], cu internări repetate în staționar în primii ani de viață. DBP este asociată cu o morbiditate și o mortalitate crescută [36], în special în decursul primilor doi ani de viață, acest fapt fiind demonstrat de persistența simptomelor respiratorii și de numărul mai mare de spitalizări în rândul acestor pacienți, comparativ cu copiii prematuri fără DBP. La nivel mondial, s-a estimat că mai mult de 15 milioane de copii se nasc prematur. Astfel, DBP se consideră cea mai frecventă consecință a prematurității – 68% din sugarii cu greutate foarte mică la naștere pot fi diagnosticați cu DBP [44,69].

În Republica Moldova, pe parcursul anilor 2019-2023, pe fundalul diminuării continue a numărului de nașteri, s-a atestat o creștere cu 1% a nașterilor premature (de la 22 s.g.): de la 4,9% în anul 2019 până la 5,9% în anul 2023 (conform datelor statistice ale Ministerului Sănătății) [70].

Prematuritatea este una dintre principalele probleme ale întregii lumi. Astfel, în SUA frecvența prematurității de 8,9%, în Rusia, de 5-10%, în Suedia – de 5,4%, în Franța – de 5,6%. În Germania, anual 1.300 de copii realizează DBP (19,66), iar în SUA – 10.000-12.000 de copii. Conform surselor germane, din 8.059 de copii prematuri cu vârsta gestațională până la 32 de săptămâni, după 28 de zile de viață 29% au primit oxigen suplimentar [71,72]. Indicii mortalității în rândul copiilor cu DBP sunt destul de mari, atingând 23-36% în primul an de viață, 36% în primele 3 luni și 29% până la vârsta de 2 ani [41,44,71].

Copiii cu DBP sunt expuși unui risc înalt de sechele cardiovasculare, inclusiv hipertensiune arterială pulmonară (HAP), cord pulmonar și hipertensiune arterială sistemică. Studiile arată, că între 25% și 43% din pacienții care au DBP dezvoltă HAP drept complicație, pentru 14–38% din copii HAP fiind fatală (73,77). Pentru a reduce riscul de DBP la sugar, managementul prenatal al femeilor gravide trebuie să includă tratamentul afecțiunilor inflamatorii, cum ar fi corioamniotita și infecția cu *Ureaplasma urealyticum* [78,80]. De la prima sa descriere de către Northway, DBP rămâne o complicație majoră a nașterii premature și o provocare pentru viitor.

Incidența DBP este invers proporțională cu vârsta gestațională, greutatea la naștere (tabelul 3) și criteriile de diagnostic (dependența de oxigen la 28 de zile postnatal sau 36 de săptămâni postconcepțional) [1,48,81].

Tabelul 3. Dependența în oxigenoterapie aprematurului în funcție de greutatea copilului la naștere [26,50]

Greutatea la naștere (g)	Dependența de oxigen	
	28 de zile de viață	36 de săptămâni postconcepționale
<750 g	90-100%	54%
759-999 g	50-70%	33%
1.000-1.249 g	30-60%	20%
1.250-1.499 g	6-40%	10%

DBP afectează rareori nou-născuții cu vârsta gestațională de peste 34 de săptămâni, cu toate că în unele cazuri a fost descrisă și la nou-născuți la termen. În SUA, anual se nasc aproximativ 3.000-7.000 de copii cu DBP [57,72]. În Brazilia, în perioada 2000-2002, DBP s-a realizat în 26,6% cazuri, în timpul evaluării a 124 de sugari cu greutatea la naștere sub 1.500 g, care au supraviețuit peste 28 de zile.

Rezultate similare au fost obținute și în Europa. Comparativ cu copiii de rasă albă, sugarii afro-americieni au o incidență mai mică a DBP severe, deși rata combinată de DBP și deces este adesea similară la persoanele de diferite rase. La sugarii de sex masculin cu DBP se atestă boli respiratorii mai severe. Sugarii cu DBP severă prezintă un risc înalt de morbiditate pulmonară și mortalitate în primii doi ani de viață, în timp ce în rândul copiilor cu vârsta de 6-9 ani se constată o reducere a frecvenței simptomelor DBP [44,82,83].

Ratele de DBP variază între instituții, reflectând probabil diferențe în factorii de risc neonatali, practicile de îngrijire (de exemplu, utilizarea ventilației neinvazive, ținte de oxigen) și diferențe în criteriile clinice utilizate pentru definirea DBP (19,53). Riscul de DBP crește odată cu scăderea vârstei gestaționale (VG). Pentru sugarii extrem de prematuri (VG <28 săptămâni), incidența DBP este de aproximativ 40% [11,84].

Displazia bronhopulmonară este cea mai frecventă afecțiune pulmonară întâlnită la copiii prematuri, având un impact semnificativ asupra sănătății globale [82,85]. Această boală afectează dezvoltarea plămânilor, ducând nu doar la probleme respiratorii pe termen scurt, ci și la consecințe pe termen lung, cum ar fi afectarea funcției pulmonare, neurodezvoltării și creșterii generale [82,86,87].

Identificarea factorilor de risc pentru DBP este esențială, având în vedere impactul semnificativ asupra familiilor și costurile asociate. Acești factori includ atât influențe prenatale, cât și postnatale, cu prematuritatea și greutatea mică la naștere ca cei mai frecvenți [88,89]. Sugarii

cu o greutate sub 1500 g au un risc crescut de a dezvolta DBP, necesitând adesea suport ventilator prelungit și oxigenoterapie [90]. De asemenea, aceștia sunt mai susceptibili la sindromul de detresă respiratorie, ceea ce amplifică necesitatea ventilației mecanice. Alți factori de risc includ sexul masculin, restricția de creștere intrauterină, infecțiile materne (corioamnionita), fumatul în timpul sarcinii, precum și factori genetici și variații rasiale sau etnice [88,91].

Displazia bronhopulmonară are o patogeneză complexă și multifactorială, iar factorii implicați pot fi clasificați în două categorii principale: **factori etiologici** și **factori de risc** (tabelul 4) [11,88,92].

Tabelul 4. Clasificarea factorilor de risc pentru dezvoltarea displaziei bronhopulmonare [13,88].

Endogeni		Exogeni
Non-modificabili	Modificabili	
• Prematuritatea • Greutatea mică la naștere (<2500g.) • Retenția dezvoltării pulmonilor • Protecția antioxidantă insuficientă • RDIU • Predispoziția genetică (hiperreactivitatea bronșiilor, displazia țesutului conjunctiv) • Deficit înăscut de surfactant • Rasa albă • Sexul masculin	• Insuficiența de surfactant • SDR a nou-născutului, acut • CAP • Insuficiența suprarenală • Sindromul aspirării de meconiu • Refluxul gastroesofagian • Hemoragie pulmonară • Sindromul scurgerii de aer	• VAP cu MAP înalt • Infecția congenitală și postnatală (ureaplasma, citomegalovirusul, infecție bacteriană, sepsisul, VRS, adenovirus) • Dereglări de nutriție • Deficitul de vit.A, Cu, Zn, Se, Mg • Surplus de lichide și edemul pulmonar

A. Factori etiologici sunt cei care contribuie direct la dezvoltarea DBP. Aceștia includ: prematuritatea, ventilația mecanică, gradul de distensie pulmonară, volutrauma, atelectrauma, toxicitatea oxigenului, barotrauma, factorii genetici.

Prematuritatea este unul dintre cei mai importanți factori etiologici asociați cu dezvoltarea DBP, o afecțiune respiratorie cronică care afectează în special nou-născuții. Nașterea prematură (vârsta gestațională <37 săptămâni) este frecventă și afectează 6–14% din sarcini, în funcție de țară [93]. În general, prematurii sunt clasificați pe baza vârstei gestaționale (sugarii extrem de prematuri sau nou-născuții cu vârsta gestațională extrem de scăzută au <28 săptămâni de gestație; sugarii foarte prematuri au între 28 și 32 săptămâni de gestație, prematurii moderati au între 32 și <34 săptămâni, iar sugarii prematuri târziu au între 34 și <37 săptămâni) sau greutatea la naștere

(sugarii ELBW au <1.000 g, sugarii cu greutate foarte mică la naștere (VLBW) sunt <1.500 g și sugarii cu greutate mică la naștere (LBW) sunt <2.500 g). Incidența DBP crește pe măsură ce vârsta gestațională și greutatea la naștere scade. DBP rămâne cea mai frecventă complicație asociată cu prematuritatea și este în ascensiune de prevalență, cel mai probabil datorită supraviețuirii crescute a ELGAN-urilor (94–96). Supraviețuirea prematurilor datorită performanțelor în îngrijirea neonatală, a determinat o majorare a incidenței DBP, ceea ce a generat preocupări cu privire la managementul acestor pacienți vulnerabili [11,61,78]. Aproximativ 10% din nașteri sunt premature, iar copiii născuți cu o greutate mică (sub 2500 g) sau extrem de mică (sub 1500 g) au un risc semnificativ mai mare de a dezvolta DBP [61].

La prematuri, plămânii nu sunt complet dezvoltați, ceea ce duce la o insuficiență respiratorie care necesită suport ventilator. Această intervenție poate contribui la leziuni ale țesutului pulmonar și, ulterior, la dezvoltarea DBP. Prematuritatea este asociată cu o producție insuficientă de surfactant, o substanță esențială pentru menținerea stabilității alveolare. Deficiența de surfactant contribuie la atelectazie și afectează funcția respiratorie (figura 1), [29,31,63].

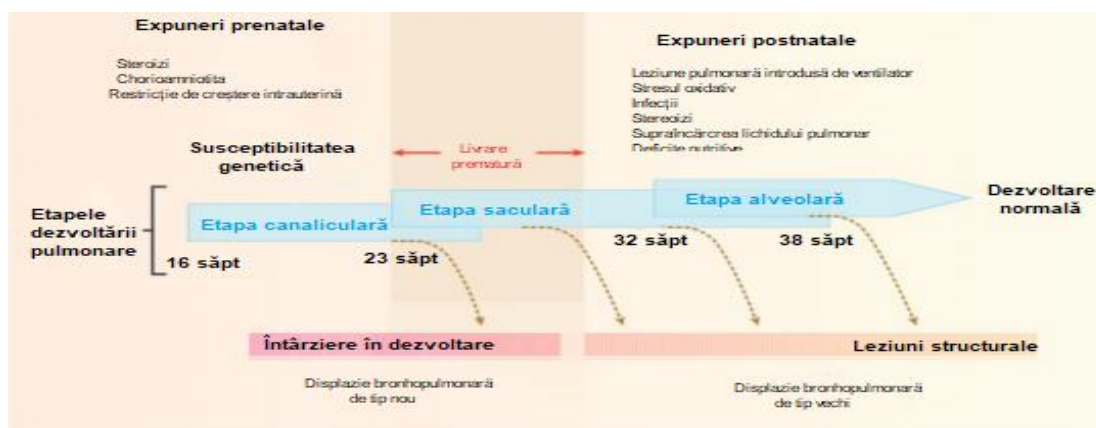


Figura 1. Etapele dezvoltării pulmonare

Pe lângă prematuritate, alți câțiva factori pot perturba creșterea alveolară, inclusiv dezvoltarea vasculară pulmonară, dar fără a se limita la ventilația mecanică, toxicitatea oxigenului, infecția pre- sau postnatală, inflamația și restricția de creștere sau deficiențele nutritive. Este recunoscută relația dintre predispoziția genetică și riscul de boală pulmonară.

Ventilația mecanică [4,22,23,27,28,97] este o intervenție frecvent utilizată în îngrijirea nou-născuților prematuri cu insuficiență respiratorie, dar poate contribui semnificativ la dezvoltarea DBP. Această formă de suport respirator este esențială pentru menținerea funcției pulmonare, însă poate avea și efecte adverse pe termen lung.

Oxygenoterapia este o componentă esențială în managementul DBP, având rolul de a asigura o oxigenare adecvată a pacienților, în special a celor prematuri. Aceasta este indicată, în

special, în contextul insuficienței respiratorii, dar utilizarea necorespunzătoare poate contribui la complicații pe termen lung [98].

SDR se manifestă prin instalarea rapidă a insuficienței respiratorii la un pacient, care este refractar la tratamentul cu oxigen suplimentar. La rândul său, DBP necesită frecvent suport ventilator prelungit de oxigen. Ventilarea continuă cu presiune pozitivă asupra plămânilor imaturi la copilul prematur sub aspect structural și funcțional declanșează procese ireversibile în țesutul pulmonar [4,27].

Conform literaturii de specialitate pediatrică, datorită realizărilor considerabile în neonatologie din ultimii zece ani, o mare parte din copiii cu sindrom de detresă respiratorie supraviețuiesc. Supraviețuind însă, acești prematuri sunt supuși unei oxigenoterapii intensive cu VAP, iar oxigenarea suplimentară nu este lipsită de complicații periculoase, cum ar fi displazia bronhopulmonară [97,99]. Ventilația mecanică și leziunile pulmonare (VMLP) asociate sunt factori de risc majori în dezvoltarea DBP. Patogenia DBP [63,64] este multifactorială și rezultă din interacțiuni complexe dintre ventilator și factorii legați de pacient. Factori legați de ventilator, cum ar fi barotrauma (leziune cauzată de presiunea excesivă a căilor respiratorii), volutrauma (leziune cauzată de volumul curent excesiv), atelectrauma (leziune provocată de deschiderea și închiderea repetitivă a alveolelor) și biotrauma (leziune cauzată de mediatorii inflamatori eliberați în răspunsul la ventilația mecanică), sunt factori etiopatogenici importanți în DBP. În plus față de acești factori, puterea mecanică (cantitatea de energie transferată de la ventilatorul mecanic la plămâni pe unitatea de timp) și leziunea prin deflație pulmonară pot avea, de asemenea, un rol semnificativ în dezvoltarea DBP. În continuare vom discuta în detaliu fiecare dintre acești factori [23,100].

Barotrauma [101,102] este un tip de leziune pulmonară cauzată de expunerea plămânului și a căilor respiratorii la o presiune pozitivă excesivă în timpul ventilației mecanice. Presiunea de vârf a căilor respiratorii (Paw) poate provoca leziuni ale plămânilor în câteva minute [92,102] H.H. Webb și D.F. Tierney au fost printre primii cercetători care au demonstrat barotrauma într-un model experimental. Studiul lor pe șobolani anesteziați a arătat, că presiunea inspiratorie maximă ridicată a cauzat leziuni pulmonare mai grave, cu edem alveolar și perivascular. Alte studii au raportat, de asemenea, efectul unui Paw ridicat asupra permeabilității vasculare, a disfuncției celulare alveolare și a mecanicii pulmonare [92,102]. Clinicienii au dezbătut mult timp subiectul privind tipul de setare a presiunii utilizate în ventilația mecanică, acesta fiind cel mai important în determinarea leziunii pulmonare. G.W. Petersen și H. Baier au descoperit, că barotrauma a fost direct proporțională cu nivelurile presiunii expiratorii de vârf (PEEP) și presiunii inspiratorii de vârf (PIP) [25,102–104].

Gradul de distensie pulmonară regională este mai critic decât presiunea absolută atinsă și poate să nu fie întotdeauna proporțional cu volumul alveolar local. S-a convenit pe scară largă, că presiunea transpulmonară a căilor respiratorii (diferența de presiune alveolar-pleurală), mai degrabă decât presiunea absolută a căilor respiratorii, este mai importantă în determinarea leziunii pulmonare. Acest fenomen se datorează presiunilor pleurale crescute, care rezultă într-o presiune transpulmonară mai scăzută [99].

Volutrauma este un tip de leziune pulmonară provocată de supradistensia alveolelor din cauza volumului curent excesiv în timpul ventilației mecanice. Mai multe studii au arătat, că chiar și perioadele scurte de expunere la un volum curent excesiv pot dăuna plămânilor și pot compromite efectul tratamentului ulterior cu surfactant. Cel mai critic factor în determinarea leziunii pulmonare pare să fie volumul pulmonar la sfârșitul inspirului, iar leziunea este mai pronunțată dacă suma capacității funcționale reziduale (CFR) și volumul curent depășește capacitatea pulmonară totală (CPT) [105]. Studiile efectuate au demonstrat efectele nocive ale volumului curent excesiv. Într-un model experimental, Frank și colab. au demonstrat atenuarea leziunii pulmonare prin reducerea volumului curent eliberat [106]. În mod similar, la oamenii adulți cu ventilație mecanică din cauza sindromului de detresă respiratorie acută s-a demonstrat, că reducerea volumului curent micșorează semnificativ rata mortalității [73]. Limitarea volumelor curente excesive prin ventilația direcționată în funcție de volum s-a dovedit, de asemenea, că reduce inflamația pulmonară la copiii prematuri cu SDR [107].

Importanța relativă a barotraumatismului și volutraumatismului în determinarea severității leziunii pulmonare în timpul ventilației mecanice rămâne un subiect de dezbatere. Ambele mecanisme pot conduce la leziuni pulmonare, iar măsura în care o fac poate depinde de strategia ventilatoare specifică utilizată și de patofiziologia de bază a plămânului. Mai mulți cercetători au încercat să găsească un răspuns la această întrebare complicată. În experimentul lor clasic, Dreyfuss și colab. au comparat consecințele ventilației cu volum curent normal la șobolani ventilați mecanic la o presiune mare a căilor respiratorii cu cele ale ventilației cu volum mare la o presiune ridicată sau scăzută a căilor respiratorii. Ei au descoperit că ventilația cu volum mare a provocat leziuni pulmonare mai severe decât ventilația cu presiune ridicată a căilor respiratorii, chiar și atunci când presiunea căilor respiratorii a fost scăzută [107,108]. Un studiu realizat de Hernandez și colab. a constatat că limitarea volumului inspirator a prevenit creșterea permeabilității microvasculare, chiar și la presiuni mari ale căilor respiratorii. În mod similar, Carlton și colab. au descoperit că suprainflarea, dar nu presiunea ridicată a căilor respiratorii, a cauzat leziuni pulmonare la nou-născuți. O metaanaliză a diferitelor studii clinice asupra nou-născuților umani a arătat, de asemenea, că ventilația direcționată în funcție de volum (VTV) este mai benefică decât ventilația cu presiune limitată (PLV) pentru reducerea leziunilor pulmonare și cerebrale [109]. Pe

baza acestor constatări, se pare că volutrauma este un factor mai critic în determinarea leziunii pulmonare în comparație cu barotrauma.

Atelectrauma se referă la un tip de leziune pulmonară rezultată din deschiderea ciclică și prăbușirea unităților pulmonare atelectatice, dar recrutabile, cunoscută și sub denumirea de colaps și expansiune alveolară repetată [110]. Această leziune apare din cauza forțelor de forfecare mari, dar și altor mecanisme în dezvoltarea atelectraumei, cum ar fi barotrauma rezultată din forțele de întindere mai mari la marginile dintre regiunile deschise și colapsuri ale parenchimului pulmonar. Atelectazia provoacă, de asemenea, volutraumă regională datorită distribuției eterogene a volumelor curente [111,113], iar disfuncția surfactantului ar putea conduce la propagarea leziunii pulmonare. Deschiderea căilor respiratorii într-un plămân atelectatic necesită, de asemenea, forțe mai mari, ceea ce duce la solicitări de forfecare ce pot provoca perturbare epitelială [114].

Studiile efectuate pe modele animale au arătat importanța presiunii pozitive la sfârșitul expirului în prevenirea atelectraumei. Dreyfuss și colab. au reprezentat unul dintre primele grupuri de savanți, care au demonstrat efectul protector al PEEP. Experimentele lor clasice au arătat că adăugarea de PEEP a redus edemul pulmonar și a păstrat aspectul ultrastructural normal al epiteliului alveolar la șobolanii ventilați mecanic. Efectele protectoare ale PEEP în prevenirea atelectaziei și a leziunii pulmonare au fost demonstrate și de alți autori [100,115]. În plus, s-a dovedit că ventilația în volume pulmonare sub punctul de inflexiune cauzează o scădere a complianței pulmonare și progresarea leziunii. Prin urmare, volumul pulmonar final expirator este un determinant crucial al gradului de leziune pulmonară în timpul ventilației cu presiune pozitivă [52,110].

Toxicitatea oxigenului. Oxigenul este folosit în mod obișnuit în tratamentul afecțiunilor pulmonare la nou-născuți, dar utilizarea lui poate avea totodată efecte negative asupra plămânilor. Dezvoltarea DBP a fost descrisă pentru prima dată ca o consecință a toxicității oxigenului [14,21,116,117]. Efectele nocive ale hiperoxiei sunt mediate de speciile oxidante reactive (SOR), care pot provoca leziuni directe ale plămânilor, precum și inflamație. Dezechilibrul dintre stările prooxidante și antioxidante, care duce la stres oxidativ [118–120], este considerat un factor major în dezvoltarea DBP. Există mai multe motive potențiale pentru care copiii prematuri pot fi mai sensibili la toxicitatea oxigenului, cum ar fi mecanismele antioxidante subdezvoltate, capacitatea scăzută de a sechestra generarea de SOR indusă de hiperoxie [117] și celulele progenitoare circulante și rezidente pulmonare reduse [105]. Hiperoxia poate duce, de asemenea, la un aflux de celule inflamatorii, inclusiv neutrofile și macrofage [116,117]. SOR au capacitatea de a deteriora lipidele membranei, proteinele celulare, enzimele și acizii nucleici, provocând leziuni tisulare și moartea celulelor [117]. Acest lucru influențează negativ dezvoltarea plămânilor prin interferarea cu asamblarea matricii extracelulare, proliferarea celulară și vasculogeneza [105].

Publicațiile bazate pe studii asupra plămânilor maturi și celor imaturi au demonstrat efectele nocive ale expunerii la oxigen. Studiile controlate randomizate care au comparat concentrații mai mari versus mai mici de oxigen pentru resuscitarea în sala de naștere au arătat, că la sugarii care au primit o expunere mai mare de oxigen au crescut stresul oxidativ și inflamația, ducând la un risc mai mare de a dezvolta DBP și la deces [116,120]. Cu toate acestea, datele clinice sunt neconcludente în ceea ce privește rolul limitării expunerii la oxigen în prevenirea DBP [21].

Biotrauma. În timpul leziunii pulmonare indusă de ventilator, crește acumularea de celule inflamatorii și citokine în plămâni [101]. Acest lucru se întâmplă deoarece strategiile de ventilație dăunătoare pot provoca necroza membranei plasmactice, facilitând la eliberarea de agenți inflamatori preformați și de mediatori care stimulează celulele intacte să producă mediatori similari. Nivelurile diferitelor citokine inflamatorii, cum ar fi interleukina IL-1 β , IL-6, agonist al receptorului IL-1, factorul de necroză tumorală alfa (TNF- α), IL-10, proteina inflamatorie a macrofagelor-2 (MIP-2) și interferonul gamma (IFN- γ) sunt crescute atât în lavajul bronhoalveolar, cât și în plasmă după ventilație prejudiciabilă. Acești mediatori proinflamatori pot duce la activarea excesivă a sistemului imunitar, iar acest răspuns inflamator poate să nu fie limitat la plămâni, ceea ce poate declanșa sindromul de răspuns inflamator sistemic și insuficiență multiorganică [121,122].

Putere mecanică, stres și deformare. *Puterea mecanică* este produsul dintre energia totală de inflație pe ciclu și frecvența de ciclu (Jules/ciclu $\times$ cicluri/min.). Reprezintă cantitatea de energie transferată de la ventilatorul mecanic către plămâni pe unitatea de timp. Valoarea puterii mecanice este determinată de mai mulți factori, inclusiv volumul curent, PEEP și frecvența respiratorie [109]. Riscul de afectare pulmonară este direct proporțional cu puterea mecanică la un moment dat (46). Puterea mecanică excesivă poate perturba legăturile chimice ale polimerilor ce compun matricea extracelulară, crescând riscul de VMLP [123,124]. Riscul de VMLP la orice putere mecanică dată depinde de dimensiunea plămânilor și de boala pulmonară de bază [119,123]. Dacă plămânii sunt mici sau au proprietăți mecanice diferite din cauza bolii pulmonare eterogene, riscul de VMLP este semnificativ mai mare la orice putere mecanică dată [97]. *Stresul pulmonar* este definit ca forță pe unitate de suprafață aplicată direct plămânului, în timp ce *tulpina pulmonară* este definită ca modificarea volumului pulmonar cauzată de stresul pulmonar. Puterea mecanică este identificată ca principalul determinant al acestor factori [124]. Stresul, adică presiunea transpulmonară (Ptm), cuplat cu încordarea determină afectarea plămânilor [124]. Relația dintre stres și *deformare* este dependentă liniar în condiții fiziologice, stresul fiind egal cu elasticitatea pulmonară specifică (K) înmulțită cu deformarea. Elastanta pulmonară specifică este presiunea transpulmonară ce apare atunci când volumul curent este egal cu FRC. Distribuția stresului și a tensiunii este crucială pentru determinarea leziunii pulmonare regionale [118,124], care este

deosebit de relevantă la pacienții cu boală pulmonară eterogenă. La acești pacienți, stresul și încordarea sunt concentrate la marginile dintre unitățile pulmonare atelectatice și aerate, ceea ce crește riscul de dezvoltare a DBP [124]. Ventilația mecanică este un proces ciclic care implică umflarea plămânilor de către volumul curent, ceea ce provoacă o tensiune dinamică. Contribuția relativă a tensiunii dinamice și statice la dezvoltarea VMLP este un subiect de dezbatere [118,124].

Leziunea prin deflație pulmonară este un mecanism nou propus de VMLP, care rezultă din îndepărtarea bruscă a PEEP după o inflație susținută. Acest lucru poate duce la creșterea edemului pulmonar și a inflamației, ceea ce cauzează o funcționare slabă a plămânilor. Patologia de bază poate fi decompensarea acută a ventriculului stâng, care crește presiunile vasculare pulmonare la deflație, provocând afectarea endoteliului și ducând la edem alveolar [4,123,125].

Boala pulmonară preexistentă. Boala pulmonară eterogenă preexistentă predispune plămânul la leziuni în timpul ventilației mecanice. Structura pulmonară asimetrică cu zone pulmonare aerate, atelectatice și consolidate determină distribuția preferențială a volumului curent administrat de-a lungul traseului de cea mai mică rezistență, ducând la supradistensia regiunilor aerate ale plămânului, decât a regiunilor consolidate. Acest lucru are ca rezultat volutrauma plămânului relativ sănătos în plus față de atelectrauma în regiunile anormale ale plămânilor [126,127].

Persistența de canal (duct) arterial. Fluxul sangvin crescut în circulația pulmonară în PDA după naștere poate provoca edem pulmonar necesitând suport ventilator prelungit, ceea ce poate [74,128] crește riscul de VMLP. Fluxul sangvin pulmonar excesiv, care provoacă migrarea neutrofilelor și inflamația ulterioară, este un factor de risc bine cunoscut pentru DBP [74,129]. Prin urmare, în mod logic, închiderea PDA ar trebui să reducă apariția PDA. Această ipoteză este susținută de unele studii pe animale [129–131] care au arătat o îmbunătățire a mecanicii pulmonare, scăderea apei pulmonare totale și o reducere a efectelor dăunătoare ale nașterii premature asupra alveolarizării odată cu închiderea PDA cu ibuprofen. Cu toate acestea, alte studii au arătat că închiderea PDA nu duce la o scădere a incidenței DBP [23,27]. Ligatura chirurgicală a PDA a fost identificată ca un factor de risc independent pentru dezvoltarea DBP [23,131].

Sellmer și colab. au efectuat un studiu pentru a investiga efectul PDA asupra diferitelor morbidități neonatale. Studiul a constatat că la sugarii cu V.G. mai mică de 28 de săptămâni, prezența unui PDA mare a crescut de trei ori șansele de a dezvolta DBP [53,132]. Un studiu recent al lui Clyman și colab. a constatat, că expunerea la PDA a fost asociată cu o incidență crescută a DBP la sugarii, care au necesitat intubație timp de zece zile sau mai mult. Pe de altă parte, sugarii care au primit tratament de rutină timpuriu pentru PDA au avut rate mai scăzute de DBP. De asemenea, studiul nu a găsit nicio diferență semnificativă în ratele de DBP la sugarii care au necesitat ventilație mecanică pentru mai puțin de zece zile [53,73,97]. În mod similar, un studiu

realizat de Mirza și colab. a confirmat corelația pozitivă dintre durata expunerii la PDA hemodinamic și incidența DBP [129]. Spre deosebire de cercetările anterioare, un studiu controlat randomizat din Țările de Jos a investigat efectul tratamentului timpuriu cu ibuprofen asupra incidenței DBP la sugarii extrem de prematuri cu PDA mare, în comparație cu managementul în așteptare. Autorii au constatat, că incidența DBP a fost semnificativ mai mică în grupul de tratament în așteptare, comparativ cu grupul cu ibuprofen administrat timpuriu. Diferența de risc absolut între cele două grupuri a fost de 17,6% [133]. Acest risc mai mare de DBP în grupul de intervenție poate fi legat de o scădere a factorilor de creștere vasculară la prematuri după expunerea la ibuprofen [132].

Factorii genetici care conduc la dezvoltarea DBP sunt complecși, nefiind încă pe deplin înțeleși. Două studii independente pe gemeni au sugerat o componentă ereditară a DBP, cu rate mai mari observate la gemenii monoziгоți, comparativ cu gemenii dizigoți [134,135]. Cu toate acestea, nu există un consens asupra genelor specifice sau a factorilor genetici asociați clar cu DBP. Metodele genetice recente, cum ar fi studiile de asociere la nivelul întregului genom și secvențierea întregului exom, au identificat unele gene candidate ce pot fi asociate cu DBP. Acestea includ genele ce codifică VEGF, receptorii Toll-like, factorul de necroză tumorală, interleukinele și metaloproteinele matriceale [135]. Unele studii au sugerat că diferite căi biologice pot contribui la ereditabilitatea DBP în funcție de severitatea afecțiunii [10,134]. De exemplu, DBP ușoară/moderată poate implica diferiți factori genetici, în comparație cu DBP severă sau cu deces. Acest lucru relevă complexitatea bazei genetice a DBP și evidențiază necesitatea unor cercetări suplimentare pentru a înțelege mai bine mecanismele care stau la baza lor. Genele multiple și interacțiunile genetice pot determina dezvoltarea DBP și sunt necesare cercetări ample cu metodologii riguroase, dimensiuni mai mari ale eșantionului și populații diverse pentru a dezvălui arhitectura genetică complexă a acestei tulburări.

B. Factori de risc prenatali

În contextul displaziei bronhopulmonare, factorii de risc prenatali joacă un rol crucial în dezvoltarea acestei afecțiuni [136,138]. Iată câțiva dintre cei mai importanți factori de risc:

Vârsta maternă. Nașterea la o vârstă maternă tânără ≤ 19 ani sau înaintată a mamei ≥ 35 de ani este asociată cu un risc crescut de rezultate adverse perinatale materne, cum ar fi hemoragia postpartum, eclampsia și disproporția cefalopelvină, precum și cu efecte adverse, rezultate ale sugarului, inclusiv nașterea prematură, creșterea insuficientă a fătului, greutatea scăzută la naștere și mortalitatea neonatală [93,139,140]. Cele mai multe complicații rămân independente de factorii de risc cunoscuți, cum ar fi sărăcia, îngrijirea prenatală inadecvată și/sau creșterea în greutate în timpul sarcinii [140]. Hoffman et al. [141] a examinat peste 125.000 de sarcini unice născute la Universitatea din Miami/Jackson Memorial Hospital între anii 1989 și 2004 și a constatat, că

sarcina la vârsta de 40 de ani sau peste 40 de ani este asociată cu un risc crescut de deces fetal, nașterea prematură și greutate foarte mică la naștere [141]. În mod similar, Cleary-Goldman et al. și Yogev și colab. au găsit asocieri ale vârstei materne avansate (grupul cu risc ridicat a inclus femeii ≥ 40 și, respectiv, ≥ 45 de ani) cu risc matern și fetal crescut (de exemplu, rate mai mari de complicații hipertensive, placenta previa, hemoragie postpartum, preeclampsie și naștere prematură). Într-un studiu francez, femeile cu vârsta ≤ 18 ani au avut riscuri semnificativ scăzute de complicații obstetricale (preeclampsie, operație cezariană, naștere vaginală operativă și hemoragie postpartum) [137,139].

Sarcină multiplă. Nașterea de gemeni sau mai mulți copii crește riscul de naștere prematură, un factor important pentru dezvoltarea DBP. La nivel global, sarcinile gemelare reprezintă ~ 2-4% din toate nașterile și s-a raportat, că incidența a crescut dramatic în ultimele câteva decenii [66,142]. Pacienții cu gestație gemelară au mai multe șanse de a suferi complicații ale sarcinii, cum ar fi anemie, tulburări hipertensive, diabet zaharat gestațional și hemoragie postpartum, decât cele cu gestație unică [139]. Gestația unică, gestația gemelară este asociată cu un risc semnificativ crescut de morbiditate și mortalitate maternă și fetală perinatală [41]. Riscul de afecțiuni potențial amenințătoare de viață, de aproape accident matern, de rezultate materne severe și de decese materne în rândul sarcinilor gemelare a fost de 2-4 ori mai mare decât cele pentru gestația unică. Prematuritatea și complicațiile asociate acesteia reprezintă principala cauză de mortalitate la copiii cu vârsta < 5 ani [41]. Studiile anterioare au demonstrat pentru gestațiile gemelare, ratele de naștere prematură la < 37 și < 32 săptămâni sunt de 5,7 și, respectiv, de 7,1 ori mai mari decât cele pentru gestațiile unice: rata nașterii premature în gestația gemelară variind de la 31 la 63% [65,83]. Incidența nașterii premature în timpul gestației gemelare a arătat, de asemenea, o tendință de creștere în ultimele decenii, pe măsură ce rata sarcinilor gemelare se accelerează, ceea ce duce la mai multe provocări de sănătate publică [142,143].

O mai bună înțelegere a complicațiilor materne și neonatale perinatale și a rezultatelor sarcinilor gemelare va îmbunătăți, , practicile clinice. În plus, identificarea adecvată a pacienților cu risc mai mare de naștere prematură ar permite optimizarea intervențiilor disponibile pentru a reduce rezultatele perinatale adverse asociate cu nașterea prematură. Metodele de predicție a nașterii premature și a factorilor de risc pentru nașterea prematură în sarcina gemelară au fost studiate de mult timp: istoric de naștere prematură, caracteristici clinice materne (vârsta și înălțimea), creșterea în greutate gestațională (GWG), complicații materne, (preeclampsia) [83].

Restricția creșterii intrauterine (RCIU) Riscul de DBP este înalt la sugarii prematuri care sunt afectați de restricția de creștere fetală (RCF), comparativ cu sugarii care sunt adecvați pentru vârsta gestațională [89]. Gemenii monoziagoți cu restricție de creștere au un risc mai mare de DBP, ceea ce sugerează că efectele timpurii ale RCF asupra dezvoltării plămânilor provoacă

predispoziție [89]. Studiile preclinice pe modele animale cu RCIU au arătat că DBP în RCF este asociată cu scăderea activității receptorului în plămâni, cu răspunsul oxidativ mitocondrial exagerat, scăderea creșterii vasculare și alveolare pulmonare, funcționarea anormală a celulelor endoteliale pulmonare, expresia restricționată a genelor proteinei surfactante și reglarea în creștere a factorului de creștere [89,144,145].

Astfel, RCIU crește riscul de DBP la nou-născuții prematuri, fiind sugerate multiple mecanisme pentru a explica această asociere, fiind impuse unele cercetări suplimentare în vederea dezvoltării intervențiilor direcționate spre îmbunătățirea sănătății pulmonare la copiii din nașterile premature [146].

Infecții materne. Infecțiile intrauterine (infecția cu citomegalovirus, corioamnionita) pot contribui la dezvoltarea DBP. **Corioamniotita**, infecție a membranelor fetale sau a placentei, reprezintă un factor controversat în dezvoltarea DBP [92,147,148,149,150]. Studiile au demonstrat, o asociere între corioamniotită și DBP. O metaanaliză recentă, care a inclus 158 de studii, a confirmat corioamniotita ca un factor de risc important pentru DBP [79,151]. Un alt studiu prospectiv de cohortă a sugarilor prematuri <32 de săptămâni cu un diagnostic histologic de corioamniotită, cu sindrom de răspuns inflamator fetal, corioamnionita a fost ca factor de risc semnificativ pentru boala pulmonară cronică [10,149,150]. Într-un studiu de cohortă mare de sugari VLBW pe o perioadă de 25 de ani s-a constatat, că corioamniotita nu este un factor de risc independent pentru DBP, ci poate conduce la naștere prematură și la sepsis neonatal, ambele fiind asociate cu DBP (89). Studiile au arătat că infecțiile intrauterine, precum cea cu **citomegalovirus** (CMV) [152], pot crește riscul de apariție a DBP la copiii născuți prematur. Infecțiile pot afecta plămânii în curs de dezvoltare, determinând inflamație și modificând procesul normal de dezvoltare a alveolelor și a vaselor de sânge din plămâni. La fel și *Ureaplasma* i/u [80,153], este un factor de risc pentru travaliul prematur și corioamniotită, cu implicarea în dezvoltarea DBP ([52]. Studiile relatate în publicații au arătat că colonizarea cu *Ureaplasma* duce la modificări inflamatorii în speciemenle pulmonare premature [154]. O revizuire sistematică a publicațiilor ce definesc DBP ca necesar de oxigen în diferite momente a concluzionat, că această colonizare este asociată cu DBP [154].

Septicemia. Inflamația este o componentă critică în patogeneza DBP. Ambalavanan și colab. (89) au raportat că nivelurile mai ridicate ale anumitor citokine (IL-1 β , IL-6, IL-18, IL-10 și IFN- γ) au fost asociate cu un risc crescut de DBP sau deces. S-a demonstrat că infecția poate declanșa un răspuns proinflamator, care poate întrerupe dezvoltarea normală a plămânilor, ducând la simplificare alveolară și la perturbarea angiogenezei normale cu producerea unui fenotip similar cu forma nouă a DBP [122]. Inflamația poate provoca, de asemenea, disfuncție în endoteliul pulmonar, cauzând modificări structurale în dezvoltarea vasculară. Acest lucru determină scăderea

densității și a numărului de vase pulmonare în timpul alveologenezei [91,135,106]. Studiile clinice au constatat o corelație între sepsis și DBP [138,155]. Un motiv pentru asocierea dintre sepsis și DBP la nou-născuți ar putea fi expunerea prelungită sau mai mare la suportul ventilator și oxigen, care este adesea necesară în sepsisul neonatal. În schimb, unele studii au arătat că corioamniotita are un efect protector împotriva DBP [92,99,156].

Infecția intrauterină constituie principala cauză în morbiditatea și mortalitatea fetoneonatală, la scară mondială plasându-se pe locul întâi cu 42%, fiind urmată de asfixia în naștere cu 21% [79,91,157]. În Republica Moldova, infecția ocupă locul doi printre cauzele majore ale deceselor perinatale și celor neonatale timpurii.

Expunerea la substanțe toxice. Fumatul, consumul de alcool și expunerea la substanțe chimice toxice în timpul sarcinii sunt factori de risc importanți. Mai multe studii au arătat că expunerea in utero la tutun afectează funcția respiratorie la nou-născuții prematuri, precum și la sugarii și copiii sănătoși [158]. Efectele adverse ale substanțelor chimice din tutun, în special ale nicotinei, asupra dezvoltării plămânilor au fost observate pe modele animale. Mai multe studii au descris expunerea in utero la fum ca un factor de risc independent pentru dezvoltarea DBP [94]. O metaanaliză recentă a raportat că DBP, poate fi cauzată de fumatul matern, unele studii negăsind însă o asociere cu fumatul matern, dar o asociere semnificativă atunci când DBP este definită ca necesar de oxigen la vârsta postmenstruală de 36 de săptămâni [158]. Astfel, promovarea renunțării la fumat în timpul sarcinii este crucială pentru a proteja sănătatea respiratorie a mamei și a fătului în curs de dezvoltare.

Hipertensiunea arterială indusă de sarcină (HIS). Tulburările hipertensive materne pot cauza naștere prematură și restricție de creștere intrauterină (RCIU), ambele fiind factori de risc independenți pentru DBP. HIS provoacă insuficiență placentară, ducând la vascularizație anormală, scădere a factorilor de creștere placentară, suprimare a factorilor de creștere a endoteliului vascular și stres oxidativ [98]. Aceste modificări patofiziologice pot afecta dezvoltarea pulmonară și evoluția ulterioară a DBP. Însă, în ciuda cercetărilor ample, în prezent nu există dovezi concludente care să susțină această ipoteză. Studiile care investighează asocierea dintre HIS și DBP au raportat rezultate contradictorii [77,159]. O revizuire sistematică recentă a literaturii nu a găsit nicio asociere semnificativă între HIS și DBP la copiii prematuri născuți înainte de 37 de săptămâni [77]. În schimb, o altă metaanaliză a 211 studii, care au implicat 347.963 de sugari, a arătat un risc crescut de DBP la feții expuși la hipertensiune maternă însoțită de restricție de creștere fetală [74].

Așadar, deși tulburările hipertensive materne sunt factori de risc stabiliți pentru nașterea prematură și reacția creșterii intrauterine, asocierea lor directă cu DBP rămâne neconcludentă. Acest lucru evidențiază necesitatea unor cercetări mai amănunțite, inclusiv studii prospective bine

concepute, pentru a elucida rolul tulburărilor hipertensive materne în dezvoltarea DBP la sugarii prematuri.

C. Factori de risc neonatali. Factori de risc neonatali sunt cei care nu provoacă direct boala, dar cresc probabilitatea de a dezvolta DBP, ei pot fi: greutatea la naștere, mediul socio-economic, nutriția, expunerea la fumatul pasiv.

Greutatea la naștere. Nou-născuții cu greutate mică la naștere (sub 1500 g) prezintă un risc crescut de a dezvolta DBP. Aceasta se datorează dezvoltării incomplete a plămânilor și a altor organe. DBP este un diagnostic clinic bazat pe dependența persistentă de oxigen pentru o perioadă după naștere [138,160]. Consensusul susținut de Institutul Național pentru Sănătatea Copilului și Dezvoltarea Umană (NICHD) în 2001 a împărțit DBP în 2 grupuri, adică sugari cu vârsta gestațională <32 săptămâni și cei cu ≥32 săptămâni. Timpul de stabilire a diagnosticului este la 36 de săptămâni de vârstă postmenstruală (PMA) la sugarii cu vârsta gestațională <32 de săptămâni. Între timp, este la o vârstă cronologică de 28 până la 56 de zile la sugarii cu vârsta gestațională ≥32 săptămâni. Incidența globală a DBP la sugarii extrem de prematuri (<28 săptămâni de vârstă gestațională) este de 10% până la 89% (10%-73% în Europa, 18%-89% în America de Nord, 18%-82% în Asia și 30%-62% în Oceania) [161]. Patruzeci la sută dintre sugarii cu greutate extrem de mică la naștere (<1000 g) vor dezvolta DBP [41,162,163]. Potrivit unui studiu realizat în Bandung, Indonezia, 14,8% dintre copiii prematuri (28-34 de săptămâni de gestație) cu sindrom de detresă respiratorie au prezentat DBP. Spre deosebire de alte complicații ale nașterii premature, incidența DBP nu a scăzut în ultimii 20 de ani, așa cum a raportat Rețeaua de Cercetare Neonatală NICHD [45].

DBP rămâne o problemă, deoarece nou-născuții cu greutate foarte mică la naștere supraviețuiesc; cu cât rata lor de supraviețuire este mai mare și cu atât este mai probabil ca incidența DBP să crească [161,164]. Este esențial să se identifice factorii de predicție ai dezvoltării DBP și, prin urmare, intervențiile preventive ar trebui să vizeze sugarii cu risc ridicat. Mai multe studii au indicat că durata ventilației mecanice, SDR, sepsis cu debut precoce, mic pentru vârsta gestațională, ductus arteriosus patent, raportul limfocitelor/neutrofile (RLN), trombocitopenia, și anemia au fost asociate cu dezvoltarea DBP [165,166,167].

Mediul socio-economic. Statutul socio-economic (SSE) are un impact semnificativ asupra sănătății plămânilor, evidențiind factorii sociali și economici care pot influența dezvoltarea și funcția pulmonară. Studiile sugerează, că persoanele cu un SSE mai scăzut prezintă plămâni subdezvoltați și sunt mai predispuse la apariția bolilor pulmonare în viața adultă, având o funcție pulmonară deficitară. Condițiile de trai și accesul la îngrijire prenatală și postnatală pot influența riscul de DBP. Familiile cu statut socio-economic mai scăzut pot avea acces limitat la resursele

necesare pentru îngrijirea neonatală optimă. Statusul socioeconomic inferior, este un indice al resurselor economice și sociale, și are numeroase consecințe negative asupra dezvoltării copiilor.

Nutriția. O nutriție deficitară în primele săptămâni de viață poate influența dezvoltarea pulmonară și poate crește susceptibilitatea la DBP. O alimentație adecvată este esențială pentru sprijinirea dezvoltării pulmonare. S-a observat pe scară largă că creșterea insuficientă postnatală este legată de un risc înalt de a dezvolta DBP [168,169]. Restricția de creștere prenatală și postnatală a fost identificată ca factor de risc semnificativ pentru dezvoltarea DBP [146,170]. Acest lucru poate fi atribuit severității mai mari a bolii la acești sugari, care le-ar putea limita capacitatea de a primi o nutriție adecvată, atât sub aspectul volumului, cât și al calității. Cercetătorii au mai descoperit, că la vârsta corectată la termen, sugarii cu DBP aveau scoruri z de lungime și circumferință a capului semnificativ mai mici în comparație cu sugarii fără DBP, în timp ce scorurile z de greutate erau similare. Deși greutatea este instrumentul principal utilizat pentru a evalua creșterea postnatală, dezvoltarea pulmonară adecvată poate fi strâns legată de creșterea liniară [171]. Astfel, este important să se evalueze creșterea proporțională în timpul cursului de terapie intensivă neonatală (NICU) [168]. În plus, unele dovezi sugerează, că aportul excesiv de lichide și sodiu în perioada postnatală timpurie de asemenea poate duce la dezvoltarea DBP. Se teoretizează că un aport mai mare de lichide în prima săptămână postnatală afectează contracția fiziologică a apei extracelulare, ceea ce ar putea duce la o nevoie mai mare de suport respirator. Acest lucru se poate datora agravării edemului pulmonar și unui risc înalt de DBP semnificativ hemodinamic [129].

Studiile au analizat, de asemenea, potențialele beneficii ale suplimentelor cu vitamine pentru susținerea creșterii plămânilor, cu un accent deosebit pe vitamina A [172]. S-a demonstrat că această vitamină are un rol în dezvoltarea și întreținerea alveolară, iar sugarii cu ELBW au adesea deficit de vitamină A din cauza transferului placentar limitat în al treilea trimestru. Unele cercetări sugerează, că injecțiile intramusculare cu vitamina A pot reduce ușor dependența de oxigen la vârsta de 36 de săptămâni postmenstruale pentru copiii foarte prematuri [173]. Cu toate acestea, suplimentarea cu vitamina A nu a fost adoptată ca standard de îngrijire în NICU din cauza necesității de injecții multiple, reprezentând doar un beneficiu marginal. Un studiu recent [172–174] nu a arătat o scădere a riscului de DBP odată cu suplimentarea orală cu vitamina A.

Deficiența de vitamina D a fost legată de deteriorarea dezvoltării alveolare, inhibarea celulelor alveolare de tip II și a fibroblastelor și reducerea producției de surfactant și efect antioxidant [175]. De asemenea, s-a descoperit că deficiența prenatală de vitamina D este asociată cu creșterea masei musculare netede a căilor respiratorii și a sintezei de collagen în căile respiratorii, precum și cu un număr mărit de neutrofile de lavaj bronhoalveolar și un număr scăzut de limfocite la modelele animale [175].

Un studiu recent randomizat (99) a raportat că sugarii prematuri care au primit suplimentare timpurie cu vitamina D, au prezentat un risc mai scăzut de a dezvolta DBP. Cu toate acestea, un alt studiu recent [99] a constatat că, deși a existat o tendință spre scăderea DBP odată cu suplimentarea cu vitamina D, aceasta nu a atins o semnificație statistică. Sunt necesare cercetări suplimentare pentru a explora asocierea dintre suplimentarea cu vitamina D și DBP.

Expunerea la fumatul pasiv. Fumatul pasiv în mediul familial este un factor de risc recunoscut pentru problemele respiratorii la sugari, contribuind la inflamația căilor respiratorii și deteriorarea sănătății pulmonare [145].

Patogeneza DBP este complexă și multifactorială, ceea ce înseamnă că mulți dintre factorii de risc identificați interacționează între ei, influențând severitatea și dezvoltarea DBP [63,64,176]. De exemplu, un nou-născut prematur care beneficiază de ventilație mecanică invazivă și care este expus la oxigenoterapie în condiții de fumat pasiv are un risc semnificativ mai mare de a dezvolta DBP comparativ cu un nou-născut care nu este expus la aceleași condiții [110,177].

De asemenea, inflamația prenatală poate agrava efectele negative ale ventilației mecanice, contribuind la deteriorarea suplimentară a plămânilor. Înțelegerea acestor interacțiuni este esențială pentru dezvoltarea unor strategii eficiente de prevenire și management al DBP. Intervențiile timpurii pot modifica semnificativ rezultatele clinice ale acestor pacienți, subliniind importanța unei abordări integrate în studiul factorilor implicați în DBP. Această abordare poate ajuta la îmbunătățirea rezultatelor clinice și la reducerea incidenței acestei afecțiuni la nou-născuți [158].

Rolul infecțiilor intrauterine. Infecția intrauterină este o cauză majoră a travaliului prematur cu sau fără membrane intacte [79,92]. Ea este prezentă în aproximativ 25% din toate nașterile premature și cu cât vârsta gestațională la naștere este mai mică, cu atât frecvența infecției intraamniotice este mai mare. De asemenea, microorganismele pot avea acces la făt înainte de naștere. Un sindrom de răspuns inflamator fetal [79], apărut ca răspuns la produsele microbiene, este asociat cu debutul iminent al travaliului prematur și cu implicarea multisistemică a organelor la fătul uman, cu o rată mai mare a decesului perinatal. Cele mai frecvente microorganisme implicate în infecțiile intrauterine sunt *Ureaplasma urealyticum*, speciile *Fusobacterium* și *Mycoplasma hominis* [178]. Rolul *Chlamydia trachomatis* și a virusurilor în travaliul prematur rămâne de stabilit. Utilizarea tehnicilor de microbiologie moleculară pentru a diagnostica infecțiile intrauterine poate descoperi rolul microorganismelor pretențioase care nu au fost încă descoperite. Administrarea antibioticelor la pacientele cu bacteriurie asimptomatică este asociată cu o reducere semnificativă a ratei nașterilor premature. Cu toate acestea, un astfel de beneficiu nu a fost demonstrat pentru gravidele cu vaginoză bacteriană sau pentru femeile care poartă *Streptococcus agalactia*, *Ureaplasma urealyticum* sau *Trichomonas vaginalis* [153].

Frecvența infecției intrauterine nu a fost încă stabilită, totuși, conform unor cercetători, prevalența acestora poate ajunge la 10–15%, iar infecția intrauterină variază de la 6% la 53%, ajungând la 70% în rândul prematurilor. Conform rezultatelor autopsiei nou-născuților, la 37,5% din copiii decedați, patologia infecțioasă a fost cauza principală de deces, însoțind sau complicând evoluția bolii de bază [149].

Așadar, infecția/inflamația intrauterină joacă un rol important în dezvoltarea leziunii pulmonare și a DBP la nou-născuții prematuri. Deși este probabilă o genезă multifactorială, mecanismele implicate în DBP după infecția/inflamația intrauterină în mare parte nu sunt cunoscute. Studii recente au sugerat că micro-ARN-urile (miARN) ar putea juca un anumit rol [79,155,157].

Infecția intrauterină poate avea un impact semnificativ asupra sănătății pulmonare a prematurului, poate declanșa o serie de răspunsuri inflamatorii în organismul fătului, care pot afecta dezvoltarea plămânilor cu instalarea DBP. În consecință crește riscul de complicații respiratorii la nou-născuții prematuri, inclusiv riscul de a dezvolta DBP [79,149,155].

În ciuda progreselor realizate în perinatologie, infecțiile neonatale continuă să reprezinte o cauză semnificativă de morbiditate și mortalitate în perioada neonatală și, în cazul prematurilor, un factor de risc major pentru morbiditate respiratorie și neurologică pe termen scurt și pe termen lung. Cu toate acestea, este important să subliniem, că DBP este o afecțiune multifactorială și că factorii de risc sunt complecși și interacționează între ei. Deci, în timp ce infecția intrauterină poate fi unul dintre acești factori, există și alți factori de risc, cum ar fi nașterea prematură, ventilarea mecanică prelungită și inflamația pulmonară asociată cu intervențiile medicale necesare în perioada neonatală timpurie [79,92,136].

Prematuritatea reprezintă un factor important de risc pentru infecțiile neonatale cu debut timpuriu, prevalența acestor infecții fiind de până la 26/1.000 de nou-născuți cu greutate extrem de mică la naștere și de 8/1.000 de nou-născuți cu greutate la naștere între 1.000 g și 1.500 g. De asemenea, prevalența în cadrul populației de prematuri cu VG sub 35 de săptămâni este cuprinsă între 4,8% și 16,9%, comparativ cu nou-născuții cu VG peste 35 de săptămâni, la care prevalența variază între 0,47% și 1,24% [15,17].

Infecțiile neonatale cu debut timpuriu au o incidență variabilă în funcție de regiune, inclusiv între unitățile medicale, dar și în funcție de vârsta de gestație – incidența crește odată cu scăderea VG [92], fiind în general de 0,5–4/1.000 de nașteri cu feți vii în cazul infecțiilor confirmate prin hemoculturi [149]. Conform unei metaanalize a 122 de studii, sepsisul neonatal timpuriu confirmat prin examinări de laborator la nou-născuții din mame cu infecție amniotică confirmată de laborator a constituit în medie 17,2% (6,5–27,9%), prevalența sepsisului neonatal timpuriu confirmat de laborator la nou-născuții din mame colonizate a fost de 0%, prevalența colonizărilor superficiale

neonatale la nou-născuții din mame colonizate a fost cuprinsă între 30,9% și 45,5%, iar prevalența sepsisului neonatal confirmat de laborator la nou-născuții din mame cu factori de risc (ruperea prelungită a membranelor amniotice, ruperea prematură a membranelor amniotice etc.) a fost cuprinsă între 2,9% și 19,2%, în funcție de factorii de risc [89,92,179].

În ultimii ani, multe țări au semnalat modificări ale etiologiei infecțiilor neonatale cu debut timpuriu secundar introducerii și generalizării screening-ului prenatal al infecțiilor cu SGB ca urmare a antibioterapiei intrapartum, dar și ca urmare a antibioterapiei în sarcină pentru tratamentul infecțiilor (mai ales al celor de tract urinar), observându-se o reducere a infecțiilor produse de SGB și creșterea prevalenței infecțiilor cu *Escherichia coli* [92].

1.3. Manifestările clinice ale displaziei bronhopulmonare

Displazia bronhopulmonară este o complicație frecvent întâlnită la nou-născuții prematur, care se caracterizează printr-o serie de manifestări clinice semnificative [53,180]. Această afecțiune afectează dezvoltarea pulmonară și funcția respiratorie, având un impact major asupra stării generale de sănătate a copiilor afectați.

Manifestările clinice ale DBP nu se limitează la perioada neonatală. Copiii care supraviețuiesc pot avea sechele pe termen lung, cum ar fi probleme respiratorii persistente, dezvoltarea anormală a plămânilor și a funcției respiratorii, precum și riscuri crescute pentru afecțiuni pulmonare cronice.

Tabloul clinic de DBP este reprezentat de simptomatologia insuficienței respiratorii (IR) la nou-născuții prematuri, dependenți de doze crescute ale concentrației de O₂ în aerul inhalat și VAP, mai mult sau mai puțin timp. Insuficiența respiratorie rezistentă se dezvoltă după prima stabilizare pe fundalul VAP. La o evoluție ușoară se observă imposibilitatea scăderii concentrației O₂ și minimalizarea parametrilor VAP timp de 1-2 săptămâni, prelungirea perioadei de însănătoșire după IR. În cazurile grave, pe fundalul VAP se menține hipoxemia, hipercapnia și a decupla un asemenea copil de la VAP nu se reușește timp de câteva luni. Reintubarea este un factor de risc pentru evoluția gravă a maladiei [23,181].

Starea generală este gravă, cu cianoză, tulburări de microcirculație, dereglări neurologice severe, stare alterată progresiv de o dependență a copilului de ventilația artificială. Necesitatea de creștere a presiunii de oxigen la copilul ventilat mecanic induce riscuri semnificative de deces. Simptomele respiratorii sunt asociate cu dependența de oxigen: tahipnee, tahicardie, creșterea efortului respirator (flotația aripilor nazale, retracții costale), desaturări persistente, cianoză. Sunt frecvente tusea și respirația șuierătoare. Acești copii au o greutate foarte mică la naștere și o pierdere semnificativă în greutate în primele 10 zile de viață. Necesarul lor de oxigen și suport ventilator de multe ori crește în primele două săptămâni de viață [4,70].

Cutia toracică este emfizematoasă, sunt caracteristice tahipneea $<80-100/\text{min.}$, dificultăți de respirație cu tiraj intercostal și substernal, simptomul „leagănului” (tirajul sternului la inspir în combinație cu participarea în actul respirator a mușchilor abdominali), expirul prelungit.

Percuția cutiei toracice la copiii cu GFMN și GEMN nu se efectuează din cauza riscului hemoragiilor intracraniene. La auscultare, pentru DBP este caracteristică diminuarea respirației și crepitația, ce reflectă dezvoltarea edemului interstițial și apariția ralurilor buloase mici, șuierătoare în lipsa insuficienței cardiace. La manifestările sindromului bronhoobstructiv la prematurii cu DBP se referă episoadele căderii saturației de O_2 , clinic însoțite de respirație șuierătoare, diminuarea respirației, dificultate la inspir și expir, rigiditatea cutiei toracice, scăderea complianței pulmonare și creșterea rezistenței căilor respiratorii. La unii pacienți cu DBP este posibil stridorul, la dezvoltarea căruia e necesar de a exclude afectarea laringelui după intubație. La copilul care se află la VAP, interpretarea modificărilor fizice în pulmoni este dificilă.

În caz de evoluție favorabilă, este posibilă renunțarea treptată la ventilația artificială și extubarea copilului, dar persistă tirajul intercostal și tirajul cutiei toracice, cianoza, necesitatea administrării oxigenoterapiei. Evolutiv se menține dispneea expiratoare, wheezing-ul recurent, se pot asocia maladii pulmonare interstițiale cronice, fibroza pulmonară, bronșiectazii asociate cu tulburări cardiace, insuficiența cardiacă pe dreapta, instalarea cordului pulmonar, eșecul creșterii [39].

Dovezile clinice sugerează că sugarii cu SDR, care primesc un mare aport de lichide sau cei care nu administrează un diuretic de fază în primele câteva zile de viață au o incidență înaltă a DBP. Acest lucru poate fi cauzat de aportul mare de lichide ce crește frecvența CAP, astfel la copiii cu displazie bronhopulmonară a fost observată o concentrație mărită a mieloperoxidazei în fluidul traheal, sugerând creșterea fluxului sangvin, ceea ce duce la lezarea endoteliului pulmonar, la adeziunea și migrarea celulelor polimorfonucleare în țesutul pulmonar [182].

1.4. Criteriile de diagnostic paraclinic ale displaziei bronhopulmonare

Displazia bronhopulmonară, o boală pulmonară cronică neonatală, este printre cele mai frecvente și severe sechele ale nașterii premature. Pentru stabilirea diagnosticului de DBP este importantă prezența oxigenodependenței atât la 28 de zile de viață, cât și în perioada imediat apropiată. Criteriul dependenței de O_2 este necesitatea terapiei respiratorii pentru a menține nivelul de saturație a sângelui cu O_2 (SaO_2) $\geq 90\%$ [6,81,183].

Pe baza criteriilor actuale, DBP afectează mai mult de jumătate dintre sugarii extrem de prematuri și predispon supraviețuitorii la probleme de neurodezvoltare și la afecțiuni cardiorespiratorii. De asemenea, DBP este asociată cu utilizarea considerabilă a resurselor medicale și cu costuri mari. În ciuda progreselor în îngrijirea neonatală în ultimele trei decenii,

ratele de DBP nu au scăzut semnificativ, iar terapiile bazate pe dovezi pentru prevenirea și tratarea acestei afecțiuni sunt limitate.

Un obstacol major în reducerea poverii DBP este reprezentat de incapacitatea criteriilor diagnostice existente de a determina cu exactitate prezența și severitatea bolii. Primele criterii publicate defineau DBP parțial prin utilizarea continuă a oxigenului suplimentar la 28-30 de zile. Aceste criterii, deși utile, nu erau concepute pentru a prezice rezultatele pe termen lung. În 1988, Shennan și colegii au abordat această limitare, demonstrând că utilizarea oxigenului suplimentar la vârsta postmenstruală de 36 de săptămâni prezice mai bine problema de sănătate pulmonară adversă în copilărie comparativ cu utilizarea la 28 de zile [21,25].

Cu toate acestea, această definiție dihotomică nu acoperă pe deplin spectrul de severitate al DBP. Astfel, o conferință de consens sponsorizată de NIH a propus în 2001 o clasificare a DBP în funcție de severitate (ușoară, moderată sau severă), bazată pe procentul de oxigen suplimentar și pe modul de suport respirator la 36 de săptămâni PMA, pentru sugarii foarte prematuri tratați cu oxigen suplimentar timp de cel puțin 28 de zile. Din păcate, aceste criterii utilizate pe scară largă nu mai sunt actuale, nereflectând practicile de îngrijire respiratorie neonatală contemporană, cum ar fi utilizarea canulelor nazale cu flux mare, și pot să nu prezică corect rezultatele pe termen lung pentru sugarii prematuri din prezent [55].

O semnificație înaltă pentru confirmarea diagnosticului de DBP revine tehnicilor imagistice radiologice ale toracelui, menite să identifice substratul pulmonar patologic cu criteriile sugestive și concludente pentru DBP. Radiografiile pot arăta adesea doar modificări subtile, cum ar fi pierderea difuză de volum sau acumularea de lichid pulmonar, iar în cazuri rare pot fi observate zone de atelectazie segmentară sau lobară, fără semne de suprainflație severă caracteristice formei clasice de DBP.

Aceste manifestări clinice și radiografice reflectă diferitele procese patogenice care subliniază noua prezentare a DBP.

DBP clasic a fost asociată cu modificări morfologice severe, inclusiv emfizem, atelectazie, fibroză, metaplazie epitelială scuamoasă marcată și hipertrofie a mușchilor netezi în căile respiratorii și vascularizația pulmonară. Aceste modificări conduc la insuficiență respiratorie severă, obstrucție a căilor respiratorii, hipertensiune pulmonară și cor pulmonar. În contrast, forma mai ușoară de DBP, care este mai frecvent întâlnită astăzi, se caracterizează prin acumulare de lichid pulmonar, un răspuns inflamator difuz și afectarea septației alveolare și a dezvoltării vasculare, fiind mai degrabă rezultatul unei opriri a dezvoltării pulmonare decât al leziunilor mecanice [157,184].

Radiografic, sindromul de detresă respiratorie (SDR) se manifestă prin reducerea transparenței ambilor plămâni, aspect de „sticlă mată” și prezența bronhogramelor aeriice bilaterale.

În cazurile cele mai severe, plămânii pot apărea complet albi. Modificările radiologice în stadiile SDR sunt detaliate în literatura de specialitate, unde se descriu patru stadii distincte ale SDR la nou-născuții prematuri expuse în tabelul 5. [185,186].

Tabelul 5. **Modificările radiologice ale stadiilor SDR** [62,185,187]

Stadiul	Schimbări imagistice	Tabloul radiologic tipic	Comentarii
I	Modificări micronodulare la nivelul ambelor câmpuri pulmonare		Granulații, zone atelectatice (neventilate)
II	Modificări micronodulare la nivelul pulmonilor și bronhograma aerică		Zone pulmonare permanent deschise cu conținut aeric, bine vizualizate pe fundal de zone atelectatice
III	Modificări micronodulare la nivelul pulmonilor și bronhograma aerică, lipsa conturului clar dintre cord și diafragmă		Conținut aeric în pulmoni, foarte micșorat în zonele periferice, limita ștersă cu cordul, diafragma și ficatul
IV	Pulmonii albi		Conținut aeric scăzut în pulmoni, cu lipsa limitei dintre cord, diafragmă și ficat

Stadiul I. De obicei, insuficiența respiratorie se dezvoltă deja în sala de naștere, crescând în severitate de-a lungul primelor 24-36 de ore. IR progresivă necesită creșterea nivelului de O₂. Geamătul expirator caracteristic apare drept consecință a închiderii reflexe a intrării în trahee în timpul expirului și servește pentru constituirea volumului pulmonar rezidual funcțional adecvat (VPRF). Nivelul de severitate a manifestărilor clinice se corelează cu conținutul aerului în plămâni la sfârșitul expirului, care poate fi stabilit radiologic: cu cât este mai puțin VPRF, cu atât mai

transparenți apar plămâni. Nu există în prezent în practica clinică metode pentru măsurarea VPRF în inspirul spontan sau în cursul VAP, mai ales la nou-născuții prematuri. Dezvoltarea tabloului clinic în SDR necesită administrarea surfactantului și suport respirator în respir spontan la început sub formă de nCPAP. În IR și în cazul schimburilor gazoase ineficiente, se practică intubația și ventilația mecanică.

Stadiul II. Fără terapia cu surfactant și suport respirator are loc decompensarea pulmonară progresivă cu creșterea PaCO₂. Deseori, în această perioadă survine decesul drept consecință a hipoxiei și se dezvoltă hipercapnia. În acest stadiu, mai ales la nou-născuții cu greutate foarte mică la naștere – 1500 g (v.g. 32), complicațiile asociate SDR sunt legate de sindromul pierderii de aer alveolar (emfizem interstițial, pneumotorax, pneumomediastin, pneumopericard).

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

Stadiul IV. Funcția pulmonară poate fi îmbunătățită în decurs de 2-3 săptămâni. În funcție de gradul de maturitate a nou-născutului, expresivitatea leziunii iatrogene pulmonare declanșate în stadiile I-III ale SDR, precum și nivelul de severitate determinată de complicațiile SDR, acest stadiu poate continua timp de câteva luni și poate determina prognosticul timpuriu la copil.

DBP este considerată o boală de cicatrizare și reparații. Deși încă în 1967 Northway a identificat patru etape în dezvoltarea DBP, fiziopatologia exactă a bolii nu este încă clară. În practica clinică curentă, aceste patru etape nu sunt elucidate în mod distinct în cazul unui pacient concret [14,40].

- *În prima etapă* (1-3 zile), caracteristicile patologice ale displaziei bronhopulmonare sunt identice cu cele ale bolii membranelor hialine și implică prezența membranelor hialine, atelectazia, hiperemia vasculară și dilatarea limfatică, prin urmare, coincid cu SDR severă.

- *În etapa a doua* (4-10 zile) are loc distrugerea pulmonară din cauza întinderii bronhiolilor terminale, rezultate în urma necrozei ischemice a căilor respiratorii, ducând la modificări reparatorii imediate în plămâni. În această etapă se vizualizează și obstrucția bronșică, necroza bronșică, fibroza peribronhială, metaplazia scuamoasă, care provoacă apariția bronșiolitei obliterante. Membranele hialine mai pot persista în această etapă.

- *Etapa a treia* (11-20 de zile) implică repararea progresivă a țesutului pulmonar, cu o scădere a numărului de alveole, hipertrofie compensatoare a alveolelor rămase și hipertrofia musculaturii bronșice și a peretelui. Se evidențiază regenerarea celulelor clare, o disfuncție ciliară și o secreție de macrofage alveolare și histiocite în căile respiratorii, manifestate prin hiperinflație pulmonară, traheomegalie, traheomalacie și edem interstițial.

- În etapa a patra (>1 lună) sunt vizualizate alveolele emfizematoase. În urma leziunilor pulmonare cronice apare hipertensiune pulmonară, fibroză, atelectazie, iar din cauza aerării pulmonare inegale, țesutul pulmonar capătă un aspect pietruit; de asemenea, sunt adesea observate pseudofisuri pleurale. Hipertensiunea pulmonară poate fi cauzată și de îngroșarea intimei arteriolelor pulmonare, ducând la hipertrofia musculaturii peribronhiale netede.

În revista literaturii privind DBP la copiii prematuri, se reflectă reperele conceptuale esențiale ale cercetării în acest domeniu. Evaluarea problemelor actuale legate de DBP este susținută de date statistice contemporane privind morbiditatea asociată acestei afecțiuni.

Manifestările radiologice ale pacienților cu DBP includ hipertransparența plămânilor, opacități liniare interstițiale, chisturi pulmonare, emfizem [185,188,189]. De multe ori se constată modificări minore la copiii afectați de DBP în ciuda disfuncției ventilatorii semnificative [62]. În același timp, modificările renghenologice la efectuarea HRCT rămân, mai mult sau mai puțin, la toți pacienții până la vârsta ≥ 2 ani, indiferent de severitatea bolii. În majoritatea cazurilor de DBP se efectuează radiografia toracică pentru a determina severitatea DBP, a o diferenția de atelectazie, pneumonie, edemul pulmonar și emfizemul interstițial [185,188].

Constatările la examenul radiologic variază de la hiperinflație pulmonară cu îngroșarea bronhiilor și atelectazie până la prezența imaginilor radioopace de fibroză, chisturi mari și emfizem interstițial. Trunchiul arterei pulmonare poate fi evidențiat din cauza hipertensiunii pulmonare asociate și în cazurile extrem de severe poate fi observată cardiomegalia (62,187). Examenul imagistic este informativ prin identificarea criteriilor radiologice majore: distensie toracică importantă predominant bazală, opacități cu contur șters, slab delimitate în regiunile medii și cele superioare ale pulmonilor, atelectazii subsegmentare, sectoare opace fibrotice, zone de emfizem, opacități liniare sau rotunde [62,112].

Criterii röntgenologice din DBP: edem interstițial, alternând cu zone de transparență crescută a țesutului pulmonar, fibroză, indurații lentiforme [186,189].

Tomografia computerizată (CT) de înaltă rezoluție este utilă în evaluarea ulterioară a DBP, pentru a identifica modificările pulmonare detaliate în funcție de stadiul bolii și diferite anomalii radiologice care nu pot fi detectate la radiografia cutiei toracice [190]. În stadiile cronice la CT pot fi prezente modificări fibrotice care sunt văzute ca opacități reticulonodulare liniare, reticulare sau ca benzi subpleurale cu îngroșarea pleurei, denaturarea arhitecturii pulmonare, scăderea diametrului bronhiilor, îngroșarea peretelui bronșic, traheomegalie, traheomalacie, arterele pulmonare mărite, dilatarea ventriculului drept, edem pulmonar [191,192]. Studiile internaționale au arătat, că copiii care au dezvoltat DBP au prezentat frecvent semne de afectare bronhopulmonară cronică. Examenul prin CT al copiilor cu DBP de vârstă mică a relevat prezența hiperinflației, arii infiltrativ-atelectatice, opacități liniare reticulare, atelectazii pleuropulmonare,

opacități „sticlă mată”, atenuare mozaică și îngroșări bronhovasculare. Prezența acestor modificări și absența bronșiectaziilor la acești copii au sugerat că ei dezvoltă DBP [190,193]. Cea mai importantă metodă de diagnostic rămâne tomografia computerizată de înaltă rezoluție [190].

Capitolul destinat acestui subiect pune în lumină factorii patogenici ai displaziei bronhopulmonare, considerând-o o formă de boală pulmonară cronică ce apare în perioada neonatală timpurie la nou-născuții prematuri. Informațiile analizate au avut un rol esențial în evidențierea principalelor direcții de cercetare și în alegerea strategiei adecvate pentru studiile viitoare.

Revizuirea literaturii de specialitate oferă un cadru conceptual solid pentru înțelegerea displaziei bronhopulmonare la copiii prematuri. Evaluarea provocărilor actuale din acest domeniu se bazează pe date statistice recente referitoare la incidența și prevalența bolii. Capitolul analizează mecanismele patogenice implicate în dezvoltarea displaziei bronhopulmonare, recunoscută ca o afecțiune pulmonară cronică a nou-născutului. Sunt examinați principalii factori de risc, inclusiv prematuritatea, inflamația, ventilația mecanică și expunerea la oxigen. Cercetarea oferă o perspectivă asupra influenței factorilor de mediu și a comorbidităților asupra progresiei bolii.

Informațiile extrase din literatura de specialitate contribuie la formularea ipotezelor de studiu și la stabilirea principalelor direcții de cercetare. Datele disponibile permit identificarea unor metode eficiente de prevenție și intervenție timpurie pentru reducerea riscului de apariție a DBP. Analiza detaliată a mecanismelor fiziopatologice sprijină dezvoltarea unor strategii terapeutice personalizate pentru nou-născuții prematuri. Examinarea critică a surselor studiate facilitează elaborarea unei metodologii riguroase pentru aprofundarea subiectului. Cunoștințele sintetizate din literatura de specialitate contribuie la formularea unei strategii coerente pentru investigarea și managementul displaziei bronhopulmonare la prematuri.

2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE

2.1. Caracteristica generală a lotului de cercetare

În cadrul cercetării dedicate evaluării factorilor de risc la copiii cu displazie bronhopulmonară, s-a planificat un studiu desfășurat între 2017 și 2021, având ca obiectiv studierea particularităților clinice și paraclinice asociate acestei afecțiuni. Studiul a fost conceput ca un studiu observațional analitic de cohortă, realizat în Departamentul de Pediatrie al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” și în Secția de Pneumologie a IMSP Institutul Mamei și Copilului.

Etapele studiului au inclus:

1. **Metoda istorică:** Investigarea literaturii în baze de date precum PubMed și NCBI, folosind cuvinte-cheie relevante precum displazie bronhopulmonară, prematuritate, vârstă gestațională, greutate, factori de risc, ventilație artificială și radiografii toracice. Aceste date au fundamentat planul de cercetare, definind scopul, obiectivele, volumul și perioada de desfășurare a studiului.
2. **Aprecierea eșantionului reprezentativ:** Determinarea numărului de unități de observație, stabilirea criteriilor de includere și excludere a pacienților, și elaborarea unui chestionar pentru colectarea datelor clinice.
3. **Prelucrarea matematico-statistică:** Analiza datelor din lotul general de studiu și din subgrupurile formate în funcție de severitatea bolii, dezvoltarea fizică, durata acesteia și tratamentele administrate.
4. **Analiza rezultatelor:** Corelarea datelor obținute cu literatura de specialitate existentă.
5. **Elaborarea concluziilor și recomandărilor:** Formularea de sugestii bazate pe rezultatele studiului.

Criteriile de includere: au fost selectați copiii născuți prematur internați în secția de pneumologie a IMSP IM și C, cu prezența datelor anamnestice sugestive pentru DBP: copiii cu antecedente personale pozitive pentru naștere prematură; prezența sindromului de detresă respiratorie a nou-născutului în perioada neonatală; terapia cu O₂ în perioada neonatală.

Criteriile de excludere din studiu au fost: refuzul părintelui de a participa în studiu; copiii cu maladii ereditare; malformații congenitale bronhopulmonare (agenezia, hipoplazia); corp străin în arborele bronșic; infecție specifică (HIV, SIDA, tuberculoză).

Numărul necesar de unități de observație incluse în studiu (copii cu/fără displazie bronhopulmonară) s-a determinat în baza următoarei formule:

$$n = \frac{1}{(1-f)} \times \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \times P(1-P)}{(P_o - P_1)^2} \quad \text{unde:}$$

P_0 – conform datelor bibliografice, cota copiilor cu displazie constituie 15-37,0% ($P_0=0,37$);

P_1 – presupunem că în lotul de cercetare valoarea va fi de 74,0% ($P_1=0,74$);

$P = (P_0 + P_1)/2=0,555$;

Z_α – valoarea tabelară: pentru semnificație statistică a rezultatelor de 95,0% coeficientul $Z_\alpha=1,96$;

Z_β – valoarea tabelară: pentru puterea statistică a comparației de 80,0% coeficientul $Z_\beta=0,84$;

f = proporția subiecților care se așteaptă să abandoneze studiul din motive diferite de efectul investigat $q=1/(1-f)$, $f=10,0\%$ (0,1).

Introducând datele în formulă, am obținut:

$$n = \frac{1}{(1-0.1)} \times \frac{2(1.96 + 0.84)^2 \times 0.555 \times 0.445}{(0.37 - 0.74)^2} = 31$$

Astfel, lotul de cercetare pentru etapele ulterioare trebuie să includă cel puțin 31 de copii cu displazie bronhopulmonară. Lotul de control trebuie să includă cel puțin 31 de copii fără displazie bronhopulmonară. Având în vedere diferențele demografice și clinice observate, s-a decis includerea a 53 de copii cu DBP și 52 de copii fără DBP, pentru a crea un grup de control adecvat..

Copiii din studiul observațional analitic de cohortă au fost selectați în cadrul secției de Pneumologie a IMSP Institutul Mamei și Copilului în baza admisiei pe listele nominale și a consimțământului informat al părinților. Participarea la studiu a fost benevolă, în bază de consimțământ informat, semnat de către părinți/îngrijitor la studiu. Acordul informat a fost semnat după ce părinților li s-au adus la cunoștință scopul studiului, metodele, tehnicile utilizate în studiu, drepturile participantului, confidențialitatea datelor cu caracter personal, riscurile și beneficiile.

Studiul efectuat a fost avizat pozitiv de către Comitetul de Etică a Cercetării al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, prin procesul-verbal nr. 73 din 31 mai 2017. Algoritmul studiului a fost organizat și realizat conform design-ului prezentat în figura 2.

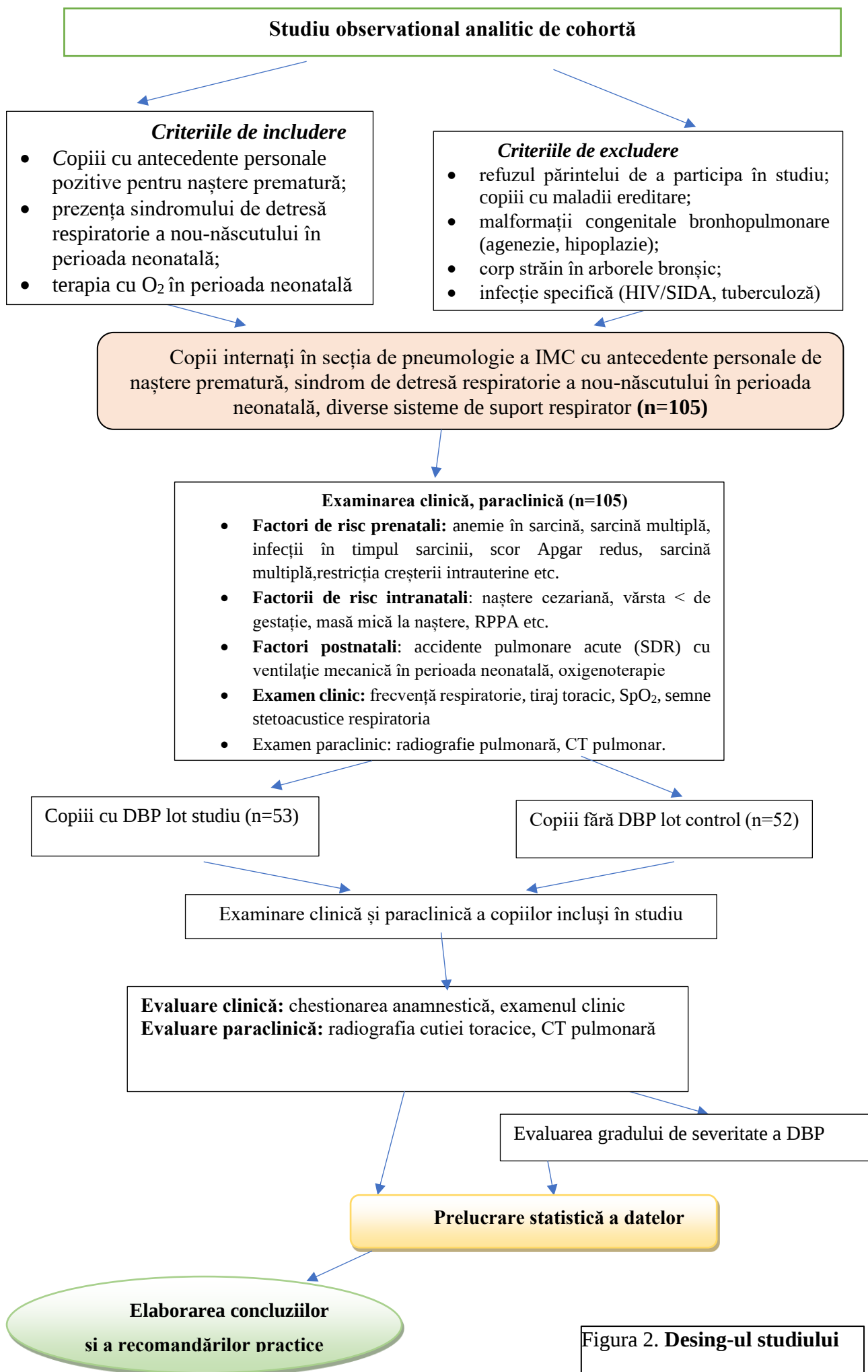


Figura 2. Desing-ul studiului

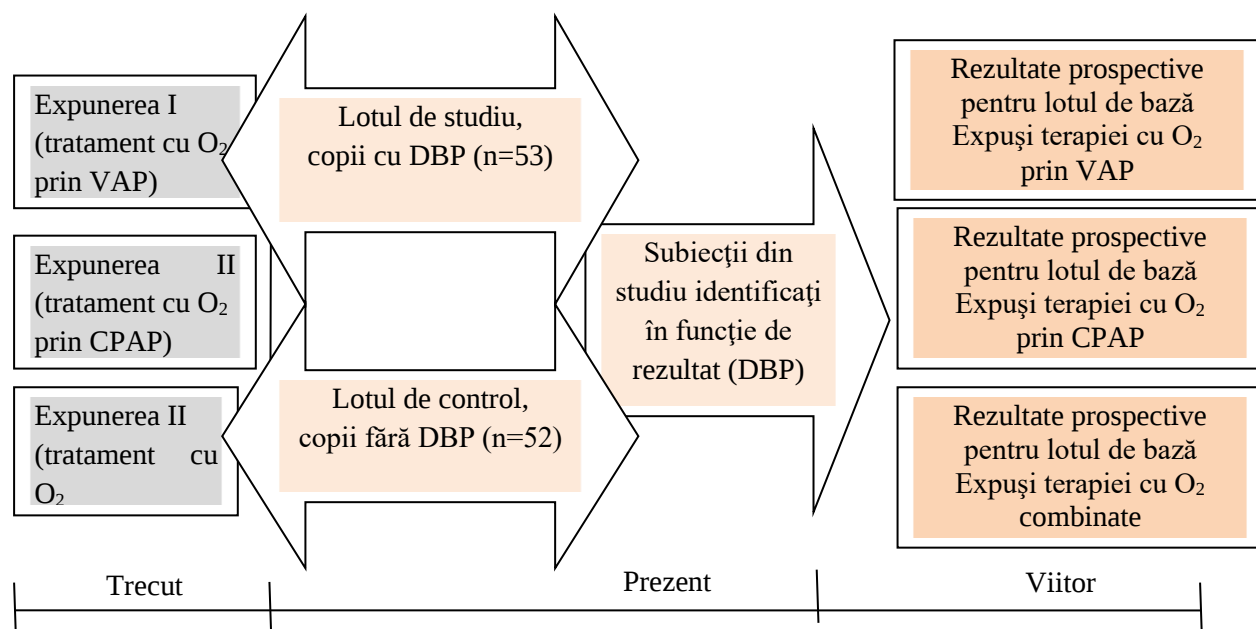


Figura 3. Definirea loturilor de studiu

2.2. Metode clinice utilizate în studiu

În cadrul studiului au fost luate în considerare normele internaționale ale eticii medicale cu referire la păstrarea confidențialității datelor participanților, stabilite de Declarația de la Helsinki. Rezultatele obținute au fost comunicate numai participantului respectiv, datele personale ale fiecărui subiect nefiind utilizate în alte scopuri.

Tehnici de investigare clinică și paraclinică

Examenul clinic a inclus evaluarea standard a pacientului pe sisteme și organe.

Chestionarul elaborat pentru cercetarea actuală. Anchetarea a fost efectuată pentru fiecare copil în baza chestionarului elaborat, care a inclus datele personale, datele antropometrice, istoricul bolii, particularități ale calității vieții, prezentarea clinică și evoluția. Chestionarul a vizat: acuzele, istoricul bolii, factori de risc, date paraclinice (Anexa 6).

Metodele clinice utilizate în studiu. Au fost examinate fișele medicale ale bolnavilor de staționar (Formularul nr. 003/e) și cartelele de ambulatoriu (Formularul nr. 112/e), internați pe parcursul anilor 2017-2021, iar conform fișei de observație clinice am extras: acuzele, istoricul bolii, anamneza vieții (anemia în sarcină a parturientei, tratamentul cu dexametazonă, evoluția sarcinii și complicațiile acesteia, termenul nașterii și greutatea copilului la naștere, starea după scorul Apgar, suportarea SDR, tratamentul cu O₂ (VAP, nCPAP), administrarea postnatală a surfactantului și anamneza eredocolaterală, pentru a putea identifica impactul factorilor de risc implicați în nașterea prematură și în agravarea stării copilului, cu dezvoltarea ulterioară a DBP.

Actualmente există numeroase criterii care ne pot orienta spre stabilirea diagnosticului de displazie bronhopulmonară. Astfel, un nou-născut prematur sau unul cu greutate mică la naștere,

care a necesitat ventilație cu presiune pozitivă în primele două săptămâni de viață timp de cel puțin trei zile, care are semne clinice de respirație anormală și modificări imagistice specifice, este suspectat de prezența displaziei bronhopulmonare [1]. De asemenea, există criterii ce vizează vârsta gestațională la care a fost crucială aplicarea ventilației mecanice, care este un factor predictiv al severității afecțiunii și este reprezentat de cuantumul procentului de oxigen necesar, și anume de peste 30% de oxigen necesar, care deja este considerat un stadiu sever al DBP [194].

Teste utilizate

Stabilirea scorului Apgar a inclus determinarea activității nou-născutului, a tonusului muscular, pulsului, reflexelor, aspectului tegumentelor și al respirației la 1 minut și la 5 minute după naștere. Testul se apreciază de la 0 la 10 puncte. Valoarea acestuia corelează invers proporțional cu vârsta de gestație. Scorul Apgar a fost folosit la toți nou-născuții incluși în studiu, este un criteriu ce reflectă subiectiv starea generală a copilului în primele minute după naștere, dar este relevant în vederea eficacității metodelor de reanimare aplicate pentru a stabili starea nou-născutului imediat după naștere.

Monitorizarea SaO₂ prin pulsoximetrie la nou-născut

Monitorizarea oxigenării la nou-născut reprezintă un element esențial al supravegherii funcției respiratorii, iar pulsoximetria s-a impus ca metodă standard, datorită caracterului său neinvaziv, a rapidității răspunsului și a ușurinței în utilizare. Dispozitivele moderne de pulsoximetrie, precum TruSat™ Pulse Oximeter 6050-0006-815 F (2006), permit determinarea saturației transcutanate a oxigenului (SaO₂) încă din primele minute de viață, începând cu sala de naștere. În ciuda acestor limitări, pulsoximetria rămâne un instrument indispensabil în monitorizarea respiratorie a nou-născutului, contribuind esențial la detectarea precoce a hipoxiei și la ajustarea corespunzătoare a suportului ventilator sau a terapiei cu oxigen. Avantajele sale constau în lipsa invazivității, toleranța bună la utilizare, capacitatea de a reflecta în timp real modificările fiziologice și absența necesității de calibrare frecventă. Aprecierea SaO₂ prin metoda pulsoximetriei se poate efectua la toți nou-născuții, cu excepția cazurilor de hipotensiune severă sau edeme exprimate, risc de hiperoxie în saturații de 90-100%.

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

Parametrii nCPAP, VAP, HFOV (FiO₂, PIP, PEEP, FR măsurat în respirații pe minut și Hz, flux, MAP, amplitudinea). Pentru evaluarea parametrilor VAP, HFOV și nCPAP a fost utilizat dispozitivul de ventilare LEONI PLUS, vers. ea 2.0.1.

2.3. Metode ce cercetare paraclinice

Examenul paraclinic include investigațiile imagistice care sunt foarte informative, efectuarea radiografiei cutiei toracice, precum și tomografia computerizată a cutiei toracice. Ele sunt necesare atât pentru a determina severitatea DBP, cât și pentru un diagnostic diferențial cu alte afecțiuni bronhopulmonare.

Pentru evaluarea imagistică a statusului pulmonar la nou-născuții prematuri cu risc sau diagnostic de displazie bronhopulmonară (DBP), s-au utilizat metode standard de radiologie convențională și tomografie computerizată (CT). Radiografia toracică a fost efectuată cu ajutorul aparatului MobileArt Evolution (seria 0.7U163CS-36), un dispozitiv mobil optimizat pentru utilizarea în secțiile de terapie intensivă neonatală, cu o putere maximă de 32 kW, voltaj variabil între 40–133 kV și focus de 0,7/1,3 mm. Imaginile radiologice au fost obținute prin trecerea fasciculului de raze X prin toracele nou-născutului, raze care sunt absorbite diferențiat în funcție de densitatea tisulară, permițând vizualizarea modificărilor parenchimotoase pulmonare [14,62,195].

Radiografiile au fost utile pentru identificarea sindromului de detresă respiratorie (SDR), complicațiilor asociate ventilației mecanice (barotrauma, volutrauma, pneumotorax), dar și pentru evaluarea modificărilor cronice sugestive pentru DBP. Clasificarea radiologică propusă de Northway (1967) și extinsă ulterior de Edwards (1979), cu o scală de severitate radiologică pe 10 puncte, a fost utilizată pentru aprecierea gradului de afectare pulmonară în contextul evoluției bolii [185,191,190]. În prezent, criteriile radiologice nu mai sunt esențiale pentru stabilirea diagnosticului conform definiției NICHD/NHLBI/ORD (2001), însă rămân utile în completarea evaluării clinice și funcționale [62,180,196].

Pentru cazurile cu suspiciune de formă severă de DBP sau în prezența unor complicații atipice, s-a efectuat tomografie computerizată toracică cu ajutorul aparatului Toshiba Aquilion Prime 80 slices, cu și fără substanță de contrast iodurat. CT-ul pulmonar a permis vizualizarea modificărilor structurale fine, inclusiv zone de fibroză, hiperinflație, obstrucție a căilor aeriene sau leziuni microchistice, care nu sunt întotdeauna detectabile pe radiografiile standard [190,196].

Manifestările radiologice întâlnite cel mai des la copiii prematuri cu displazie bronhopulmonară includ hipertransparența plămânilor, opacități liniare interstițiale, chisturi pulmonare și emfizem, ulterior acestea fiind relatate în cele patru stadii imagistice evolutive (64).

2.4. Metode de evaluare statistică a datelor obținute

În cadrul cercetării au fost utilizate următoarele metode: istorică, comparativă și biostatistică. Analiza statistică a fost efectuată cu ajutorul programelor IBM SPSS Statistics pentru Windows, versiunea 20, și Microsoft Excel 2010.

Prelucrarea datelor a fost efectuată utilizând pentru sinteza statistică extensiile tehnice și grafice ale softului Microsoft Office 2013, în conformitate cu metodologia tradițională pentru cercetările medico-biologice.

Comparația dintre loturi a fost realizată prin calcularea testului de semnificație *t-Student* și a pragului de semnificație *p*, semnificația fiind estimată la un $p < 0,05$.

Analiza rezultatelor studiului nostru a contribuit la determinarea factorilor de risc ce duc la dezvoltarea DBP la copii. Astfel, au fost calculate: RR (riscul relativ – riscul de a dezvolta DBP la copiii din studiu); RD% (diferența de risc – o diferență dintre numărul de cazuri ce au dezvoltat DBP dintre copiii expuși și numărul de cazuri ce pot rămâne dacă se va elimina factorul de expunere); Î (intervalul de încredere); sensibilitatea (S_n); specificitatea (S_p); valoarea predictivă pozitivă (VPP) și valoarea predictivă negativă (VPN); raportul de probabilitate pozitiv (RP+); raportul de probabilitate negativ (RP-), riscul = $VPP / (100 - VPP)$.

Deviația standard (DS). În cazul valorilor medii, pentru a stabili exactitatea cu care s-au făcut o serie de măsurători, trebuie să se calculeze abaterea medie a valorilor medii obținute. Această abatere se numește *deviația standard*, ea arată cât de precis se aproximează media calculată din valorile unei serii, media populației din care a fost extras lotul pe care s-au făcut măsurătorile [143].

95% Intervalul de încredere (CI – Confidence Interval) este intervalul valoric, determinat cu ajutorul erorii standard, în care se urmărește a se afla media absolută [214].

Pentru depistarea diferențelor statistice în frecvența variabilelor calitative (nominale, ordinale), ca prim pas, s-a aplicat criteriul χ^2 .

Testul χ^2 (chi pătrat) Pearson a fost utilizat pentru compararea valorilor absolute sau a distribuțiilor de frecvență. Valoarea lui χ^2 obținută este definită ca valoarea lui „ χ^2 calculat”. Pentru a putea determina dacă între distribuția colectivității generale și cea a eșantionului studiat există sau nu o diferență semnificativă din punct de vedere statistic, este necesară valoarea lui „ χ^2 tabelar”, ținând seama de gradul de libertate și de pragul de semnificație cu care vrem să garantăm semnificația sau lipsa de semnificație dintre cele două distribuții de frecvențe [214].

În cazurile în care restricțiile testului nu se respectau, și anume frecvența (numărul de observații) așteptată în fiecare celulă a tabelului era mai mică de 5 sau pentru tabele mai mari, mai mult de 20% din celule aveau valori mai mici de 5, a fost aplicat testul exact Fisher (Fisher's Exact Test), care este mai potrivit pentru un număr mic de observații.

Pentru identificarea diferențelor statistice în valorile medii, a fost aplicat criteriul *tStudent*, iar în cazurile în care s-a impus compararea a trei și mai multe valori, a fost efectuată analiza de variantă (ANOVA) unifactorială, cu calculul statisticii *F*.

Pentru a atinge scopul și obiectivele stabilite, cercetarea a fost organizată ca un studiu observațional analitic de cohortă. Eșantionul a inclus două grupuri de copii născuți prematur, toți având antecedente de ventilație mecanică și oxigenoterapie în cadrul tratamentului pentru sindromul de detresă respiratorie neonatală.

Examinările clinice și paraclinice: Copiii au fost supuși unor evaluări clinice și paraclinice amănunțite, care au inclus radiografii ale toracelui și tomografii computerizate pulmonare. În funcție de rezultatele acestor evaluări, copiii au fost împărțiți în două grupuri: lotul de studiu (cei care au dezvoltat displazie bronhopulmonară) și lotul de control (cei care nu au dezvoltat această afecțiune).

Analiza datelor: Analiza informațiilor colectate a fost efectuată utilizând programele Microsoft Excel, Epi Info 3.5 și SPSS, asigurând astfel o evaluare statistică riguroasă. Această abordare metodologică facilitează o înțelegere detaliată a factorilor de risc și a mecanismelor patogenice implicate în dezvoltarea displaziei bronhopulmonare la copiii născuți prematur.

3. STUDIUL PARAMETRILOR CLINICI ȘI IMAGISTICI LA COPIII CU DISPLAZIE BRONHOPULMONARĂ

3.1. Evaluarea factorii de risc prenatali la copiii cu displazie ebronhopulmonară

În acest capitol este prezentată analiza detaliată a lotului de cercetare cu displaziei bronhopulmonară. Observațiile identificate în cadrul acestui studiu ne-au permis să evidențiem specificul DBP creșterii copiilor diagnosticați cu DBP. Prin utilizarea metodelor de analiză statistică a fost explorată subtilitățile procesului de creștere în raport cu particularitățile demografice ale pacienților și caracteristicile clinice ale displaziei bronhopulmonare.

Lotul de cercetare a inclus copii diagnosticați cu DBP, împărțiți în subgrupe în funcție de criteriile de includere stabilite, cum ar fi vârsta gestatională la naștere, greutatea la naștere, severitatea displaziei și intervențiile medicale primite. Analiza demografică a lotului ne-a permis să identificăm diverse variabile care influențează evoluția clinică și procesul de creștere la acești pacienți.

Procesul de creșterea și dezvoltare a organismului este un fenomen continuu, cu debutul din timpul viața intrauterină, care implică dezvoltarea anatomică și funcțională a organelor și sistemelor. În timpul sarcinii, necesarul de fier crește semnificativ, acesta fiind esențial pentru producția de hemoglobină, proteina din eritrocite care transportă oxigenul către celule. De asemenea, volumul de sânge al mamei crește cu aproximativ 50%.

Copiii expuși unor factori prenatali, cum ar fi sarcinile multiple, anemia mamei, sarcina multifetală sau infecțiile în timpul sarcinii, au un risc mai mare de a prezenta probleme respiratorii postnatale, adesea însoțite de un scor Apgar scăzut și infecții. Problemele respiratorii sunt frecvente la nou-născuții prematuri, afectând între 30% și 80% dintre aceștia [33,197].

În Republica Moldova, între anii 2019 și 2023, s-a observat o ușoară creștere a nașterilor premature, de la 4,9% în 2019 la 5,9% în primele nouă luni ale anului 2023, pe fondul unei scăderi continue a numărului total de nașteri. Conform unui studiu realizat în 184 de țări, rata nașterilor premature în Moldova rămâne sub 11% [10,70,162].

Una dintre cauzele nașterii premature este patologia infecțioasă maternă, elucidată prin infecția tractului urogenital. În literatura de specialitate este descris rolul infecției ascendente vaginale în declanșarea nașterii premature cu membrane amniotice intacte și lipsa semnelor clinice ale infecției [79,91]. Sarcina multiplă este un factor de risc pentru declanșarea nașterii premature, influențând negativ asupra morbidității și mortalității neonatale. Frecvent, sarcina multiplă este asociată cu poziția vicioasă a unuia dintre feți [142].

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

Evoluția sarcinii și riscurile de naștere prematură sunt determinate de o varietate de factori de risc predispozanți și favorizanți, care se pot implica în declanșarea prematură a nașterii, precum și în realizarea postnatală a substratului patogenetic pentru DBP [11].

Analiza multivariată a comorbidităților materne a permis identificarea unui model de factori predictivi semnificativi care au influențat vârsta de gestație a nou-născutului. Literatura de specialitate menționează că patologia maternă este un factor important ce influențează negativ asupra frecvenței prematurității [160].

Un aspect important în abordarea stării obstetricale care au influențat indicatorii neonatali a fost ruperea prematură a pungii amniotice (RPPA) poate duce la infectarea lichidului amniotic, fiind cauza nașterii premature, a dezvoltării paraliziei cerebrale și bolii pulmonare cronice. Această complicație a evoluției sarcinii survine în 2-4% din sarcinile cu făt unic și în 7-20% din sarcinile gemelare [198]. Cu cât vârsta sarcinii este mai mică, cu atât consecințele RPPA sunt mai grave, reprezentând rezultatul cumulat al riscului infecțios, al prematurității și al hipoxiei. Riscurile imediate asociate cu RPPA pot fi prolabarea cordonului ombilical, compresiunea cordonului ombilical și decolarea de placentă, iar cele târzii – infecția maternă și cea neonatală [79]. S-a demonstrat că există o legătură strânsă între prezența infecției la unele gravide și declanșarea nașterii premature prin ruperea prematură a pungii amniotice. Agenții infecțioși pot contamina lichidul amniotic, provocând infecție corioamniotică. Determinarea structurii histologice a placentei în cadrul evaluării complexului fetoplacentar are o importanță majoră în cazul unei nașteri premature, întrucât corioamniotita reprezintă o sursă directă de infecție intrauterină cu suferință fetală progresivă, care evoluează spre necesitatea declanșării nașterii premature [147].

Identificarea factorilor de risc materni sau intra/uterini care au fost identificați cu risc semnificativ în dezvoltarea displaziei bronhopulmonare este redată în tabelul 6 [72].

Tabelul 6. Factorii de risc materni la copiii cu displazie bronhopulmonară

Factorii de risc	copii cu DBP n=53		copii fără DBP n=52		p, gl=2
	P, %	Î 95%	P, %	Î 95%	
Retard în dezvoltarea intrauterină	54,7	41,3-68,1	32,7	19,9-45,4	$\chi^2=5,172$, p=0,023
Anemia	64,2	51,3-77,1	24,5	12,8-36,2	$\chi^2=16,271$; p<0,001
Hemoragia antenatală	17,0	6,9-27,1	13,5	4,2-22,8	$\chi^2= 0,251$; p=0,616
RPPA	84,9	75,3-94,5	48,1	34,5-61,7	$\chi^2=15,546$; p<0,001
Hipertensiunea arterială	20,8	9,9-31,7	7,2	0,2-14,2	$\chi^2= 3.657$; p=0,558

Diabet zaharat gestational	11,6	3,0-20,2	2,5	0,0-6,7	$\chi^2=3,726$; $p=0,54$
Preclampsia	13,5	4,3-22,7	4,3	0,0-9,8	$\chi^2=2,935$; $p=0,087$
Infectiile tractului urinar	17,9	7,6-28,2	6,7	0,0-13,5	$\chi^2=3,259$; $p=0,071$
Polihidroamnios	5,3	0,0-11,3	2,1	0,0-6,0	$\chi^2=1,0$; $p=0,317$
Oligoamnios	2,3	0,0-6,3	-	-	-
Infectia TORCH	6,4	0,0-13,0	1,6	0,0-5,0	$\chi^2=1,0$; $p=0,317$
Acutizarea altor patologii cronice	32,1	19,5-44,7	19,2	8,5-29,9	$\chi^2=2,267$; $p=0,132$
Patologia placentei	20,8		13,5		
Perioada gestoza timpurie	83	0,91+2,827	67,3	0,466+0,984	$\chi^2=3,478$, $p=0,062$
Lichid amniotic curat	35,8	22,9-48,8	40,4	27,0-53,7	$\chi^2=0,229$, $p=0,632$
Lichid amniotic tulbure	64,2	51,2-77,1	59,6	46,3-73,0	$\chi^2=0,229$, $p=0,063$

O problemă în întreaga lume reprezintă sindromul anemic. La începutul sarcinii, rezervele nu pot asigura necesitățile sporite legate de creșterea volumului eritocitar și formarea complexului fetoplacentar. Frecvența înaltă a anemiei la gravide și complicațiile posibile, cum ar fi creșterea mortalității perinatale, RDIU, nașterea prematură, hipoxia intrauterină, asfixia neonatală, insuficiența forțelor de contracție, sensibilitatea înaltă la hemoragii, fac foarte actuală această problemă [145].

Anemia în sarcină, fiind un factor cu riscuri pentru sănătatea nou-născutului, a fost evaluată în acest studiu în cadrul cercetării factorilor perinatali de risc. Astfel, anemia în timpul sarcinii (tabelul 6), în lotul copiilor cu DBP a constituit 64,2%, comparativ cu lotul de control, în care frecvența anemie a constituit 24,5% diferențele fiind statistic semnificative ($\chi^2=16,271$; $p<0,001$). Anemia în sarcină ca factor de risc pentru hipoxia intrauterină poate fi întâlnită mai frecvent la copiii care vor dezvolta ulterior DBP.

Una din cauzele sindromului anemic din perioada sarcinii ar putea fi hemoragia antenatală, care a fost conctată la 17,0% gravidele din lotul copiilor cu DBP și 13,5% în lotul martor ($X^2=0,252$; $p=0,616$).

Evoluția sarcinii este influențată de o multitudine de factori, iar o gestoza timpurie prezintă o expresie a riscurilor negative pentru produsul de concepție. Istoricul sarcinii la copii cu DBP a relevat la o majoritate impunătoare 83,0% semne de gestoza precoce, care a fost relatată doar la 2/3 din gravidele din lotul martor ($x^2=3,478$, $p=0,062$) (tabelul 6).

Diabetul gestațional este considerată una din cele mai frecvente comorbidități maternelor.

Aceasta determină o rată a morbidității neonatale dublă față de nou-născuții din mamele non-diabetice, fiind cel mai mult responsabilă pentru dezvoltarea prematurității extreme, SDRDS și

malformațiilor congenitale. Astfel, în studiul nostru diabetul gestațional a fost relatat la 11,6% copii prematuri cu DBP, vs 2,5% lotul prematurilor fără DBP ($\chi^2=3,726$; $p=0,54$).

Preeclampsia reprezintă cea mai frecventă complicație întâlnită la gravidele cu diabet pregestațional, având o incidență de 2-3 ori mai mare comparativ cu femeile însărcinate fără diabet și fiind în 87% din cazuri corelată cu durata evoluției bolii. Instalarea preeclampsiei impune adesea întreruperea prematură a sarcinii. În cadrul studiului, nașterea prematură indusă de preeclampsie a fost înregistrată la 13,5% dintre copiii care au dezvoltat ulterior DBP, comparativ cu 4,3% în lotul copiilor fără DBP. Diferența observată între cele două grupuri nu a atins pragul semnificației statistice ($\chi^2=2,935$; $p=0,087$).

Patologia placentei materne este un factor de risc important pentru evoluția sarcinii, fapt confirmat în lotul copiilor cu DBP la 20,8% cazuri, comparativ cu lotul martor, cu diferite afecțiuni ale placentei au fost relevate 13,5% ($\chi^2=0,983$; $p=0,062$).

Caracteristicile lichidului amniotic prezintă o semnificație valoroasă pentru starea de hipoxie intrauterină a fătului și riscurile pentru evoluția sarcinii.

Compoziția lichidului amniotic poate reflecta indirect starea de hipoxie intrauterină a fătului. Lichidul amniotic clar a fost raportat în 35,8% cazuri de DBP (40,4% în lotul de control). Prezența lichidului tulbure a fost constatată în 64,2% copii cu DBP și în 59,6% din lotul martor ($\chi^2=0,229$; $p=0,632$) (tabelul 6).

Factorii de risc manifestați în perioada prenatală pot influența negativ dezvoltarea intrauterină a fătului, aspect evidențiat și în cadrul acestui studiu. Restricția de creștere intrauterină a fătului a fost identificat la 54,7% dintre copiii care au dezvoltat ulterior DBP, comparativ cu 32,7% în lotul de control. Diferența observată între cele două grupuri a fost relevantă din punct de vedere statistic ($\chi^2=5,846$; $p=0,023$).

Sarcina multiplă a fost întotdeauna încadrată în categoria sarcinilor cu cel mai mare risc o naștere prematură. Ea a fost analizată prin prisma unor posibile riscuri pentru naștere prematură, cu reflectare în probleme respiratorii prin circumstanțe de definiție a DBP. Rata subiecților cu DBP în funcție de numărul sarcinii a constituit în lotul de bază 32,1% din prima sarcină, 15,1% din a 2-a sarcină, 26,4% din a 3-a sarcină, 17,0% din sarcina a 4-a, 7,5% din a 5-a sarcină, din sarcinile 6 și 7 – 0% și câte 1,9% din a 8-a sarcină. Iar în lotul copiilor prematuri fără DBP, 32,7% au fost din sarcină unică, 19,2% din a 2-a sarcină, 17,3% din a 3-a sarcină, din a 4-a sarcină – 15,4%, a 5-a sarcină – 3,8% , a 6-a sarcină – 5,8% și câte 1,9% din sarcinile 7, 8, 10. Numărul feților multifetală în lotul copiilor cu DBP a constituit 15,1% iar în lotul prematurilor fără DBP a constituit 3,8% ($\chi^2=10,680$; $p<0,001$).

În cazul nașterilor premature, ca și în cazul celor la termen, metoda de elecție a finalizării sarcinii este nașterea pe cale naturală. Destul de frecvent însă, acest lucru cauzează progresarea

suferinței fetale intrauterine, ceea ce dictează necesitatea efectuării operației cezariene. Experiența clinică susține o mulțime de argumente în favoarea operației cezariene, deși datele studiilor rămân controversate (199).

Nașterea pe cale naturală a constituit în lotul prematurilor cu DBP doar 45,3%, iar în lotul prematurilor fără DBP a atins valoarea de – 71,2% cazuri. Studiul a evidențiat o proporție considerabil mai mare de nașteri prin operație cezariană în rândul copiilor cu DBP – 54,7%, față de 28,8% în lotul de control. Diferența dintre cele două grupuri a fost una semnificativă statistic ($\chi^2=7,216$; $p<0,007$), sugerând o asociere între soluționarea non-fiziologică a nașterii și riscul de apariție a DBP la prematuri (în figura 4).

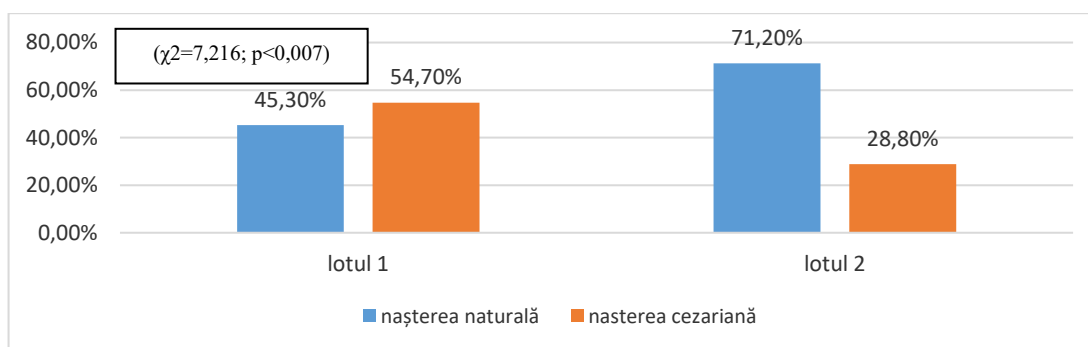


Figura 4. Tipul nașterii la copiii cu displazie bronhopulmonară

Profilaxia antenatală cu corticosteroizi a sindromului de detresă respiratorie la nou-născut este un impetativ al strategiei terapeutice de prevenție a complicațiilor pulmonare la copiii născuți prematuri. Incidența înaltă a prematurității și a SDR (9) cauzat de imaturitatea pulmonară a prematurului a trezit un interes științific în rândul cercetătorilor. Sindromul de detresă respiratorie prin deficit de surfactant (SDRDS) este o patologie pulmonară a nou-născutului care este cauzată de deficit de surfactant în pulmonii imaturi. Incidența și severitatea SDRDS este invers proporțională cu vârsta de gestație. Trăsătura principală, insuficiența de surfactant din cauza imaturității pulmonare, apare cel mai frecvent în nașterea prematură, dar și în cazul maturizării pulmonare întârziată [51]. Factorii de bază care modelează gradul de severitate al SDRDS sunt imaturitatea structurală a pulmonilor și volumul surfactantului, care sunt determinați de gradul de dezvoltare pulmonară. În studiul realizat a fost confirmat sindromul de detresă respiratorie la majoritatea copiilor, care au realizat ulterior DBP – 90,6% cazuri cu o veridicitate comparativă foarte înaltă comparativ cu lotul copiilor fără DBP – 34,6% cazuri, $x^2=35,19$, $p<0,0001$.

Studiile realizate au demonstrat importanța dexametazonei în procesul de maturare pulmonară, care este acceptată unanim ca metodă de prevenție a leziunilor severe pulmonare (200). Administrarea corticosteroizilor gravidei cu risc de naștere prematură ameliorează rata

supraviețuirii copiilor, reduce riscul de SDR, EUN și de hemoragie intraventriculară, iar o cură unică de corticosteroizi nu are efecte adverse pe termen lung asupra dezvoltării fătului. Administrarea antenatală a corticosteroizilor se poate aplica în cazul gestantelor cu risc de naștere prematură la termenul de la 26 până la 34 de săptămâni de sarcină. În caz de necesitate, cura poate fi repetată, dar aceasta nu înlătură riscul mortalității neonatale, în schimb reduce incidența SDR și complicațiile pe termen scurt. OMS recomandă repetarea dozei de glucocorticosteroizi după șapte zile de la prima doză, dacă se menține riscul de iminență a nașterii premature. Administrarea glucocorticosteroizilor este recomandată pentru gravidele cu termenul până la 39 s.g., care urmează să suporte operație cezariană selectivă fără activitate de naștere. Administrarea corticosteroizilor antenatal și a surfactantului postnatal acționează sinergic în îmbunătățirea complianței pulmonare (200). Administrarea prenatală a corticosteroizilor, asociată cu surfactantul administrat postnatal, acționează sinergic pentru ameliorarea complianței pulmonare. Studiile arată că administrarea antenatală a corticosteroizilor reduce semnificativ morbiditatea asociată cu SDR (34%) și hemoragiile intracraniene. Evaluarea anamnestică a copiilor din studiu a pus în evidență efectuarea curei profilactice cu dexametazonă la gravide în 71,7% copii cu DBP, iar în lotul de control – 42,3%, $\chi^2=9,258$; $p=0,002$ (figura 5).

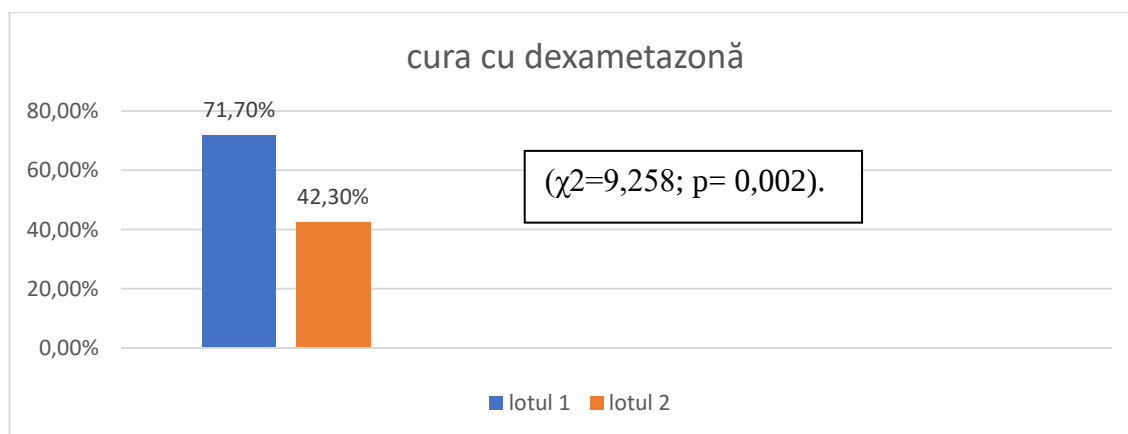


Figura 5. Cura cu dexametazonă la gravidele din loturile de studiu

Studii similare de analiză a factorilor de risc prenatali la copiii cu displazie bronhopulmonară la momentul derulării studiului, au fost publicate [197, 204, 209, 211, 213, 216].

3.2. Factorii etiopatogenice în dezvoltarea displazie bronhopulmonară în perioada neonatală.

Creșterea și dezvoltarea organismului uman este un proces continuu, început în timpul vieții intrauterine, presupunând creșterea și dezvoltarea anatomică și funcțională atât a tuturor organelor și sistemelor de organe, cât și a întregului organism. Copiii expuși acțiunii unor factori prenatali (sarcină multiplă, anemie în sarcină, sarcină multifetală, maladii somatice cronice ale gravidei,

infecții în perioada sarcinii etc.) sunt mai predispuși să prezinte modificări postnatale legate de starea sistemului respirator imperfect după naștere cu un scor Apgar redus, asocierea infecțiilor postnatale ș.a. Cele mai frecvente patologii la copiii născuți înainte de termen sunt problemele de respirație, predictibile în cazul a 30-80% din copiii prematuri [45].

Studiul nostru de evaluare a modificărilor respiratorii la copiii prematuri cu DBP a vizat examinarea abaterilor din ontogeneză prin istoricul obstetrical agravat la copii, a antecedentelor perinatale cu impact asupra statutului morfofuncțional bronhopulmonar la copiii din nașterile premature. Conform literaturii de specialitate, în continuare se caută dovezi ale interacțiunilor dintre factorii genetici și epigenetici, stresul prenatal și factorii postnatali care cauzează perturbarea dezvoltării pulmonare sau modificarea răspunsului la anumite leziuni.

Astfel, au fost luați în cercetare copiii cu istoric pozitiv de naștere prematură și cu sindromul detresei respiratorii suportat neonatal, care au prezentat DBP. Din totalul copiilor studiați, pentru lotul de studiu au fost selectați 53 de copii cu DBP, iar pentru lotul de control – 52 de născuți prematur fără DBP. Ambele loturi au fost divizate suplimentar conform grupurilor analizate mai sus. Diagnosticarea maladiei a fost efectuată pe baza analizei datelor anamnestice, clinice, de laborator și instrumentale, fundamentate pe criteriile internaționale.

Vârsta medie la etapa examinării clinice și paraclinice a copiilor cu DBP (53 copii) este egală cu $0,74 \pm 0,44$ ani cu valori *minimum* de 0,1 ani, *median* – 0,7 an, *maximum* – 2,5 ani, *mode* – 0,17 ani, comparativ cu vârsta medie a copiilor fără DBP (52 copii) care este nesemnificativ mai mare egală cu $1,22 \pm 0,58$ ani (*minimum* de 0,17 ani, *median* – 1,1 ani, *maximum* – 3,0 ani, *mode* – 0,17 ani), $F_{stat} = 4,8$ $p > 0,03$.

Repartiția nou-născuților în loturile de studiu a fost evaluată **în funcție de sexul** prematurului. Din 105 prematuri născuți cu/fără displazie bronhopulmonară, în lotul prematurilor cu DBP băieții au constituit 62,3% cazuri, iar fetele – 37,7% cazuri, comparativ cu lotul prematurilor fără DBP, în care băieții au alcătuit 51,9% cazuri, iar fetele – 48,1% cazuri, ($\chi^2 = 1,146$; $p = 0,284$), cu tendința de predominare a băieților în lotul copiilor cu DBP.

Particularitățile anatomofiziologice ale arborelui bronșic la băieți se caracterizează prin bronhii mai lungi și înguste. Aceasta poate explica de ce băieții predomină în rândul prematurilor care au dezvoltat displazie bronhopulmonară. În patogenia acestei afecțiuni, obstrucția bronșică joacă un rol semnificativ, contribuind la agravarea tulburărilor ventilatorii, progresarea hipoxiei și inițierea proceselor de fibroză pulmonară (figura 6).

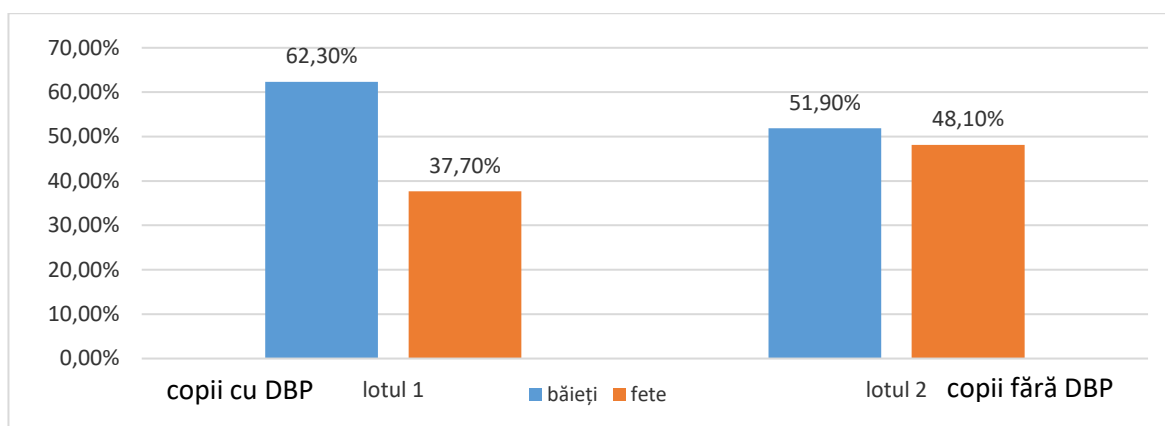


Figura 6. Repartizarea copiilor cu DBP în funcție de sex

Literatura de specialitate conține studii, care nu prezintă dovezi semnificative în ceea ce privește diferențele specifice sexului și funcția adrenocorticală la sugarii prematuri cu masă mică la naștere. Cu toate acestea, rezultatele au oferit date pentru dezavantajul masculin în mortalitatea și morbiditatea neonatală din nașterea prematură în condiții de stres sau sub influența unei infecții [39]. Rezultate similare fără dovezi semnificative au fost obținute și în studiul nostru.

Influența vârstei medii de gestație asupra riscului de formare a DBP la copiii din nașterile premature a sugerat realizarea studiilor aprofundate pentru constatarea severității acestui impact [194,201,216].

Vârsta medie de gestație reprezintă unul dintre criteriile de viabilitate a nou-născutului. Eventual complicațiile nașterii premature sunt cu atât mai multe și mai severe cu cât vârsta de gestație este mai mică. Ca urmare, acești copii necesită îngrijire la un centru perinatal de cel mai înalt nivel și cu cele mai bune posibilități de asistență medicală, cu personal medical cu competențe în pneumologie neurologie etc. Astfel sarcinile la vârste mici de gestație trebuie să fie finalizate într-o maternitate de nivel terțiar, iar intervențiile de diagnostic și tratament acordate nou-născuților prematuri să fie aplicate cât mai devreme posibil.

Evaluarea vârstei de gestație la nașterea prematurilor, în funcție de grupurile analizate, a evidențiat următoarele valori medii pentru copiii din lotul cu displazie bronhopulmonară (DBP): 30,2% dintre cazuri s-au înregistrat la o vârstă de gestație între 31-29 de săptămâni, 47,2% dintre copii s-au născut între 28-26 de săptămâni, iar 22,6% dintre nou-născuți au avut o vârstă de gestație între 23-25 de săptămâni. Nu a fost identificat niciun caz de nou-născut cu grad ușor de prematuritate în rândul copiilor cu DBP. În grupul copiilor fără DBP, distribuția a fost următoarea: 23,1% dintre cazuri au fost la prematuri cu vârsta de gestație între 32-37 săptămâni, 44,2% la cei între 29-31 săptămâni, 23,1% la vârste gestaționale între 26-28 săptămâni, iar 9,6% dintre cazuri au fost înregistrate la prematuri cu vârsta de gestație între 23-25 săptămâni. Analiza acestor date, prezentate în tabelul 7, a evidențiat o diferență semnificativă statistic ($\chi^2=20,699$; $p<0,001$). Prin

urmare, copiii care au dezvoltat DBP au fost, în general, născuți la vârste de gestație mult mai mici comparativ cu cei din lotul martor, în care aproximativ două treimi dintre copii s-au născut între 32-37 și 29-31 săptămâni de gestație. Aceste rezultate sugerează că riscul de apariție a DBP crește considerabil odată cu scăderea vârstei de gestație. Vârsta gestațională redusă se dovedește a fi un factor determinant important în evoluția prematurului către această afecțiune pulmonară cronică.

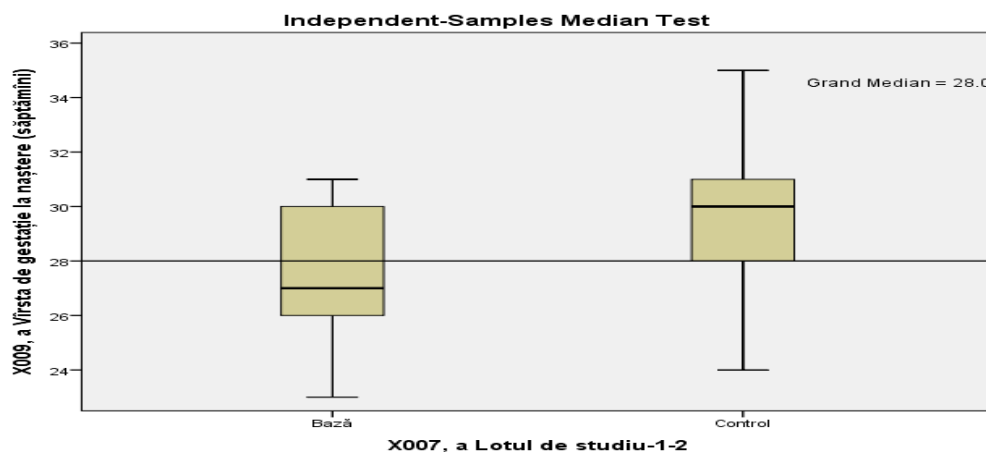
Tabelul 7. Distribuția copiilor cu DBP după vârsta de gestație la naștere (săptămâni)

Vârsta de gestație	Copii cu DBP (n=53)		Copii fără DBP (n=52)		χ^2 , gl=3, P
v.g.32-37 săptămâni	0	0%	12	23,1%	$\chi^2=20,699$; p<0,001
v.g.29-31 săptămâni	16	30,2%	23	44,2%	
v.g.26-28 săptămâni	25	47,2%	12	23,1%	
v.g 23-25 săptămâni	12	22,6%	5	9,6%	

Evaluarea vârstei de gestație la momentul nașterii în rândul copiilor prematuri care au dezvoltat displazie bronhopulmonară (DBP) a arătat o medie de 27,28±2,24 săptămâni (Î 95% [26,67–27,90]), cu valori extreme cuprinse între 23 și 31 de săptămâni. În schimb, copiii care nu au prezentat DBP s-au născut, în medie, la o vârstă gestațională semnificativ mai mare, respectiv 29,78±2,71 săptămâni (Î 95% [28,76–30,27]), limitele variind între 24 și 35 de săptămâni. Diferența dintre cele două loturi este considerabilă, fiind confirmată și statistic, cu un nivel ridicat de semnificație (F=25,21; p<0,0001), conform datelor prezentate în tabelul 8. Aceste rezultate susțin ipoteza că un grad mai avansat de prematuritate este asociat cu un risc crescut de apariție a DBP. În plus, intervalul mai larg al vârstelor gestaționale în lotul fără DBP reflectă o variabilitate mai mare și o predominanță a prematurilor cu vârstă gestațională mai apropiată de termen. Vârsta gestațională redusă poate fi, așadar, considerată un factor de risc major în dezvoltarea acestei patologii, subliniind importanța supravegherii riguroase a prematurilor extremi în perioada neonatală.

Tabelul 8. Vârsta medie de gestație la naștere a copiilor cu displazie bronhopulmonară (săptămâni)

Loturile de studiu	M	SD	Minimum	Mediana	Maximum	p
Copii cu DBP (n=53)	27,28	2,24	23	27	31	F=25,21 ; p<0,000 1
Copii fără DBP (n=52)	29,52	2,71	24	30	35	



Vârsta de gestație reprezintă un criteriu cu valoare de prognostic pentru viabilitatea nou-născuților prematuri. Din totalul nașterilor premature, 93% sunt nașteri la un termen de gestație mai mare de 28 s.g. și doar 6% sunt nașteri la un termen de până la 22-27 s.g. Conform datelor oferite de literatura de specialitate, se consideră că termenul minim pentru viabilitate constituie 23 s.g. Este de menționat că mortalitatea în rândul acestor copii este de patru ori mai mare în comparație cu mortalitatea în rândul copiilor născuți după 28 s.g. [11,142,160], iar DBP este o complicație importantă care interacționează proporțional cu gradul de prematuritate. Astfel, prematurii sub vârsta gestațională de 28 s.g au constituit 70% din copiii cu DBP comparativ cu 32,7% copii din lotul control născuți sub termenul 28 s.g [198].

Greutatea la naștere sub valorile normale reprezintă o problemă majoră în domeniul perinatologiei, fiind considerată un indicator relevant al evoluției nefavorabile a sarcinii și al unei conduite medicale suboptime în perioada prenatală [61,160]. Nou-născuții prematuri cu greutatea ≤ 999 g constituie mai puțin de 1% din totalul nașterilor, însă în rândul acestora se înregistrează o rată a mortalității de aproximativ 50%, ceea ce conferă acestui parametru o semnificație deosebită pentru evaluarea viabilității neonatale și pentru estimarea riscului de morbiditate asociată prematurității, inclusiv în ceea ce privește apariția displaziei bronhopulmonare (DBP) [67]. În lotul copiilor prematuri care au dezvoltat DBP, greutatea medie la naștere a fost semnificativ redusă, situându-se la $1006,46 \pm 239,51$ g (Î 95% [940,47–1072,51]), cu extreme între 457 g și 1650 g, iar valoarea medianei fiind de 1006,49 g. Prin comparație, în lotul prematurilor care nu au prezentat DBP, greutatea medie la naștere a fost semnificativ mai mare, de $1424 \pm 401,42$ g (Î 95% [1312,74–1536,26]), cu valori cuprinse între 640 g și 2100 g, mediana fiind de 1424,50 g. Analiza statistică efectuată în funcție de greutatea la naștere a indicat o diferență semnificativă între cele două grupuri ($F=42,173$; $p<0,0001$), evidențiind impactul major al masei corporale reduse asupra riscului de dezvoltare a DBP. Această constatare subliniază rolul esențial al greutății neonatale nu doar ca marker de prognostic, ci și ca factor determinant în etiopatogenia complicațiilor respiratorii

ale prematurului. De asemenea, valorile mai scăzute ale greutateii în rândul copiilor cu DBP sugerează o relație direct proporțională între gradul de imaturitate somatică și vulnerabilitatea pulmonară în perioada neonatală. (tabelul 9).

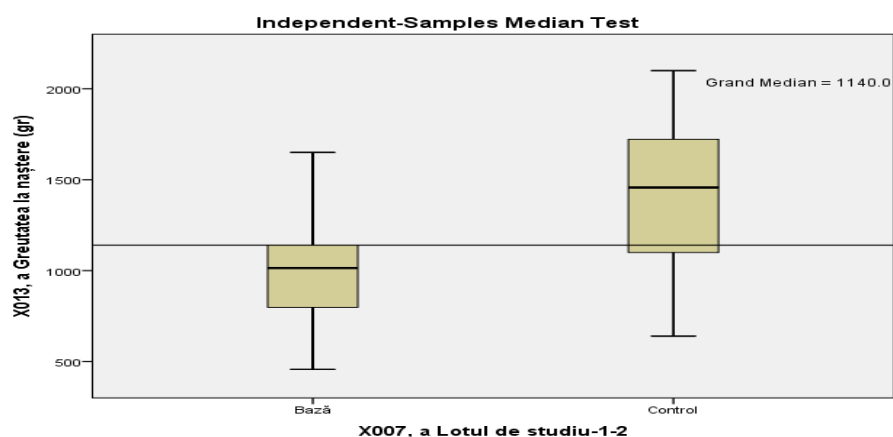
Tabelul 9. Greutatea medie la naștere a copiilor cu DBP

Indicatorii statistici	Copii cu DBP (n=53)	Copii fără DBP (n=52)	P
Media (g)	1006,49	1424,50	F=42,173; p<0,0001
DS	239,51	401,42	
Minimum	457	640	
Maximum	1650	2100	

Distribuția copiilor cu DBP în conformitate cu masa la naștere a constatat o pondere absolută a prematurilor cu greutate sub 1000 g – 45,3% cazuri și celor cu valori ale greutateii de 1000-1449 gr- 50,9% cazuri și doar cîte un copil cu greutatea la naștere de 1500-1999 g și de 2000-2500 g. În lotul copiilor prematuri care nu au realizat DBP s-a constatat o predominare semnificativă a copiilor cu greutate la naștere mai mare de 1500 g – 82,7% copii și doar 17,3% copii s-au născut cu masa sub 1000 g. Rezultatele acestui studiu comparativ prezintă un suport cu semnificație înaltă pentru valoarea greutateii la naștere a copiilor prematuri care au realizat DBP – $\chi^2=28,59$; $p<0,0001$ datele fiind prezentate în tabelul 10.

Tabelul 10. Greutatea la naștere a copiilor cu DBP conform greutateii

Greutatea la naștere	Copii cu DBP (n=53)		Copii fără DBP (n=52)	
	n	%	n	%
2000-2500 g	1	1,9	4	7,7
1500-1999 g	1	1,9	21	40,4
1000-1499 g	27	50,9	18	34,6
≤999 g	24	45,3	9	17,3
$\chi^2=28,59$; $p<0,0001$				

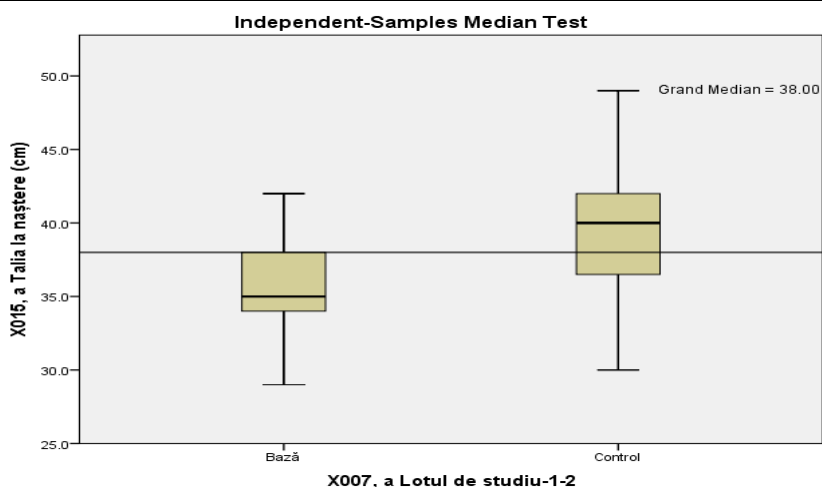


Rezultatele studiului nostru prin contrapunerea cu datele din sursele bibliografice permit de a concluziona că cu cât este mai mică masa corpului și vârsta gestațională la naștere, cu atât este mai mare probabilitatea dezvoltării displaziei bronhopulmonare, iar nou-născuții cu masa mai mică de 1000 grame la naștere în 100% cazuri se dezvoltă DBP.

Analiza **taliei la naștere** a copiilor prematuri a identificat că în lotul de studiu aceasta este egală cu $35,75 \pm 3,02$ cm, cu valoare minimă de 29 cm și maximă de 42 cm, comparativ cu talia la naștere a copiilor din lotul de control, care este semnificativ mai mare ($F=23,86$; $p<0,0001$), și egală cu $39,42 \pm 4,53$ cm (valoarea minimă – 30 cm, cea maximă – 49 cm), (tabelul 11).

Tabelul 11. **Talia la naștere a copiilor cu DBP**

	Copii cu DBP (n=53)	Copii fără DBP (n=52)	P
Media (cm)	35,75	39,42	$F=23,86$; $p<0,0001$
DS	3,02	4,53	
Percentila 25	34,0	36,5	
Percentila 75	38,0	42,0	



În grupul de studiu al copiilor cu/fără DBP, analiza **perimetrului cranian** la naștere a relevat că în lotul copiilor cu DBP acesta este egală cu $26,41 \pm 2,66$ cm, cu valoare minimă de 21 cm și maximă de 35 cm, comparativ cu perimetrul cranian la naștere al copiilor din lotul de control, care este semnificativ mai mare ($F=10,703$, $p<0,001$), fiind egal cu $28,15 \pm 2,78$ cm, cu valoare minimă de 23 cm și maximă de 38 cm (tabelul 12).

Tabelul 12. **Perimetrul cranian la naștere al copiilor cu DBP**

	Copii cu DBP (n=53)	Copii fără DBP (n=52)	P
Media (cm)	26,41	28,15	$F=10,703$; $p<0,001$
DS	2,66	2,78	
Percentila 25	25	26	
Percentila 75	28	29	

La naștere, **perimetrul toracic** al copiilor din lotul de studiu a fost, în medie, de $23,49 \pm 1,90$ cm, cu valori cuprinse între 19 cm și 28 cm. În comparație, copiii din lotul de control au prezentat un perimetru toracic mai mare, cu o medie de $25,28 \pm 2,72$ cm, valorile variind între 18 cm și 36 cm, diferența fiind statistic semnificativă ($F=15,388$, $p<0,0001$) (tabelul 13).

Tabelul 13. **Perimetrul toracic al copiilor DBP**

	Copii cu DBP (n=53)	Copii fără DBP (n=52)	P
Media (cm)	23,49	25,29	F=15,388, p<0,0001
DS	1,91	2,72	
Percentila 25	22	24	
Percentila 75	25	27	



O semnificație patogenică pentru copilul nou-născut și statutul morfofuncțional al organelor și sistemelor o are aprecierea la naștere a **scorului Apgar**, care este valoros, în special pentru copiii din sarcinile premature. În studiul nostru am analizat acest scor, care reprezintă un criteriu și reflectă subiectiv starea generală a copilului în primele minute după naștere, dar este relevant în vederea aplicării eficiente a metodelor de reanimare pentru a stabili starea copilului imediat după naștere. Valorile mici ale acestui scor (mai puțin de 3 puncte în primul minut de viață) indică suferință intrauterină severă a fătului, dar nu reprezintă un factor de prognostic vital pentru nou-născut, precum nici valoarea mai mare de 7 puncte a scorului Apgar nu este un indicator de 100% pentru viabilitate. Acest scor se estimează în complex cu starea generală a copilului și cu evoluția în dinamică.

Valoarea mică a scorului Apgar la 5 minute după naștere presupune un prognostic negativ pe termen scurt. Mortalitatea în perioada neonatală timpurie, paralizia cerebrală infantilă, retardul mintal la prematurii cu scorul Apgar mic la 5 minute după naștere depășește de 10 ori acești indici în comparație cu nou-născuții prematuri care au avut scorul Apgar mai mare de 3 puncte. Cel mai nefavorabil prognostic pentru viața copilului este nașterea prematură în asfixie cu evoluția șocului.

În studiu nostru a fost stabilită valoarea medie a scorului Apgar la 1 minut și la 5 minute de viață.

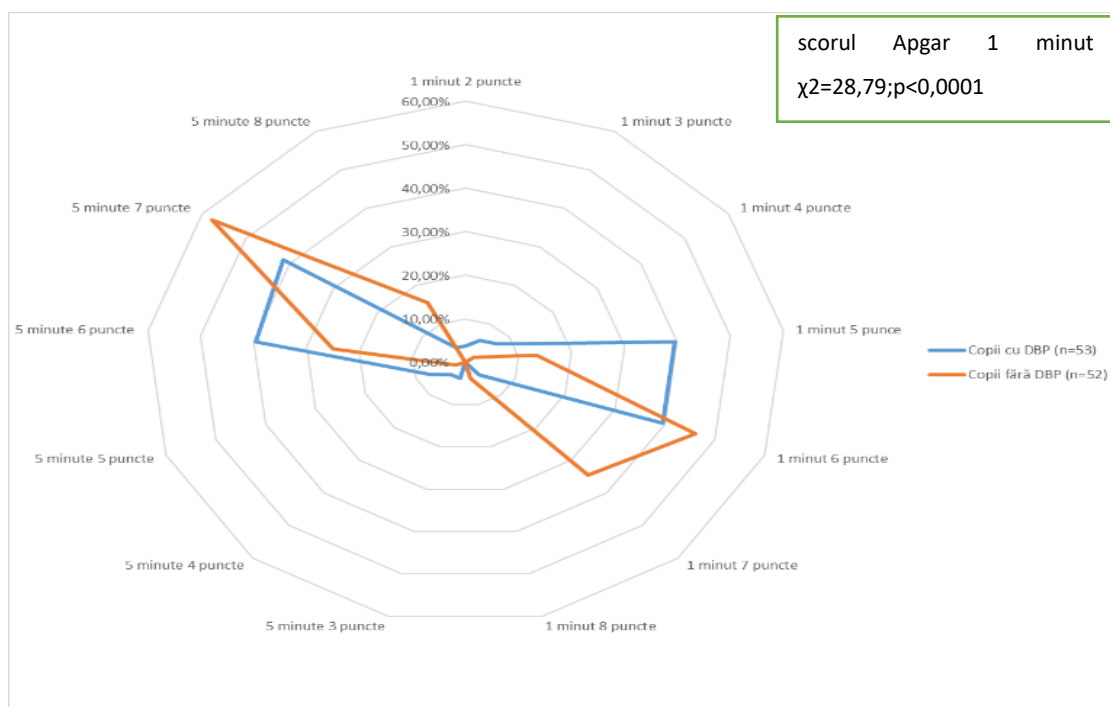


Figura 7. Indicatorii statistici ai scorului Apgar la copiii cu DBP

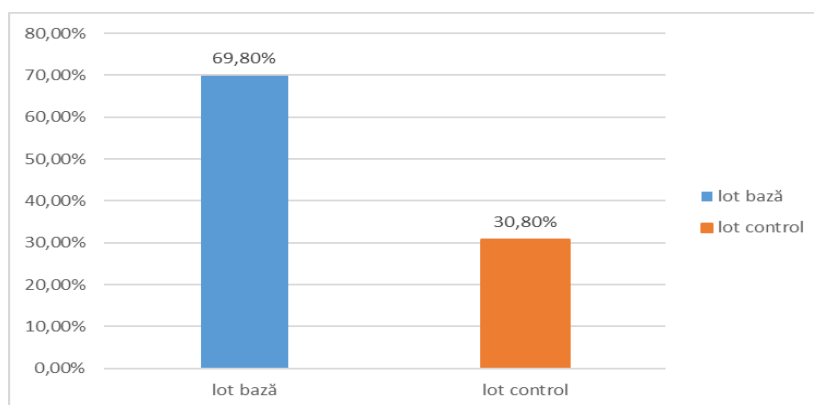
Astfel, am analizat scorul Apgar în lotul copiilor cu DBP în primul minut după naștere apreciat cu 2 puncte a fost constatat la 3,8% cazuri, iar 3 puncte la 5,7% cazuri, marcînd o asfixie severă, care nu a fost depistată la prematurii din lotul martor. Scorul apreciat cu 4 puncte a fost apreciat 7,5% cazuri copii cu DBP, iar în lotul fără DBP – 1,9% caz; 5 puncte în lotul de bază – 39,6% cazuri, în lotul de control – 13,5% cazuri), 6 puncte în lotul de bază – 39,6% cazuri, în cel de control – 46,2% cazuri; 7 puncte – 3,8% cazuri în lotul cu DBP și 34,6% cazuri în cel fără DBP; cu 8 puncte scorul a fost apreciat numai în lotul de control, constituind 3,8% cazuri.

Pentru a evalua dinamica stării copilului după naștere, a fost analizat scorul Apgar la 5 minute, acesta fiind apreciat în lotul studiu cu 3 puncte în 3,8% cazuri, cu 4 puncte în lotul de bază – 3,8% cazuri, cu 5 puncte în lotul copiilor cu DBP – 7,5% cazuri, iar în lotul fără DBP – 1,9%, cu 6 puncte în lotul de studiu – 39,6% cazuri, în cel de control – 25,0% cazuri, 7 puncte în lotul de studiu – 41,5%, iar în lotul de control – 57,7%, 8 puncte în lotul cu DBP – 3,8% , în cel fără DBP – 15,4%, date prezentate în figura 7.

La fel a fost evaluat gradul de semnificație a diferenței scorului Apgar la 1 minut și la 5 minute între cele două loturi, fiind constatate diferențe statist semnificative între ele: $\chi^2=28,79$; $p<0,0001$ la 1 min. și $\chi^2=12,50$; $p=0,028$ la 5 min, care asigura un suport științific concludent pentru argumentarea semnificației gradelor severe de asfixie la nou născut în realizarea ulterioară a mecanismelor patogenice ale displazie bronhopulmonare. Consecințele asfixiei la naștere ar

putea avea un impact asupra proceselor de maturare a plămânilor, cu riscul de instalare a fenomenelor morfofuncționale în cadrul DBP la copiii din nașterile premature.

Inițial, terapia cu surfactant a fost utilizată pentru tratamentul sindromului de detresă respiratorie (SDR), determinat de deficitul de surfactant – trăsătură esențială a SDR. În cadrul studiului nostru, administrarea surfactantului a fost înregistrată la 69,8% dintre copiii din lotul cu



displazie bronhopulmonară (DBP), comparativ cu 30,8% dintre cei din lotul fără DBP, diferența între cele două grupuri fiind statistic semnificativă relevantă ($\chi^2=16,005$; $p<0,0001$) (figura 8).

Figura 8. Terapia cu surfactant în perioada neonatală la copiii prematuri.

Etiopatogenia retinopatiei de prematuritate (ROP) este complexă și implică multiple mecanisme, principalul rol revenind imaturității retinei și nivelului de oxigenare a sângelui arterial în retină. În perioada fetală precoce, retina este avasculară. Pe măsură ce sarcina progresează, încep să apară vasele retiniene, dezvoltându-se din zona nervului optic către periferie. Această vascularizare debutează în jurul vârstei gestaționale de 16 săptămâni și, în mod obișnuit, se finalizează în jurul a 36 de săptămâni. La prematurii extrem de mici, cu greutate foarte mică (GFMN) și extrem de mică la naștere (GEMN), retina rămâne insuficient vascularizată, ceea ce face ca porțiunea sa periferică să fie mai vulnerabilă la leziuni.

După naștere, dezvoltarea ROP urmează două faze: în prima fază, expunerea la hiperoxie determină încetinirea și distrugerea vaselor retiniene; în cea de-a doua fază, hipoxia determină inhibarea procesului de neovascularizație. Hipercapnia și hiperoxia contribuie la dilatarea vaselor, ceea ce determină un flux sangvin crescut și impregnarea retinei, inducând un mecanism de reglare inversă, cu scăderea sintezei factorului de creștere endotelială vasculară (VEGF) și inhibarea vascularizării normale a retinei [105].

În cadrul studiului nostru, ROP a fost diagnosticată la 58,5% dintre prematurii cu displazie bronhopulmonară (DBP), comparativ cu doar 26,9% dintre cei care nu au dezvoltat DBP, diferența între grupuri fiind semnificativă statistic ($\chi^2=10,680$; $p<0,001$).

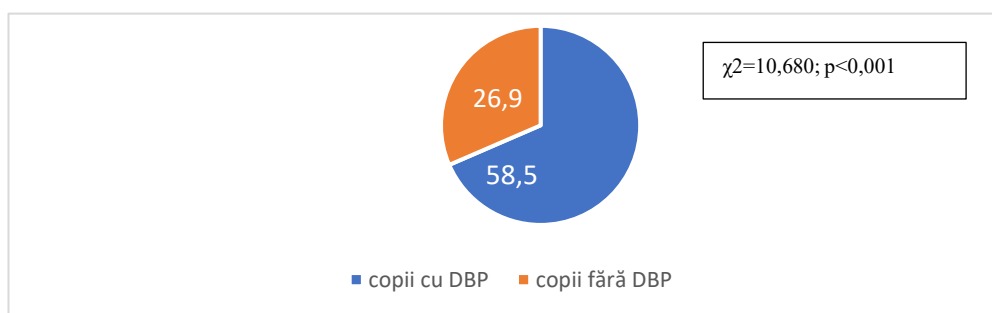


Figura 9. Evaluarea retinopatiei la copiii cu displazie bronhopulmonară

3.3. Evaluarea metodelor de susținere respiratorie în perioada neonatală

Plămânii prematurilor sunt extrem de vulnerabili la leziuni, în special imediat după naștere. Suportul respirator pentru prematuri acordat în sala de naștere are potențial înalt de a îmbunătăți rezultatele pe termen lung și pe termen scurt. Este necesar de a evita intubația de rutină a nou-născuților cu GEMN în sala de naștere. Noile tehnici pentru monitorizare și evaluare a adaptării postnatale ne permit acest lucru și ajută la luarea deciziei de resuscitare și în timpul efectuării acesteia. Se consideră că noile preparate sintetice și tehnicile neinvazive de administrare a surfactantului dau rezultate mai bune decât ventilația pulmonară. În prezent, când este posibilă administrarea surfactantului, în practica medicală apare o dilemă: ce este mai bine de indicat – nCPAP (32) cu intubare timpurie pentru administrarea surfactantului și ventilație pe termen scurt sau nCPAP și intubare selectivă cu administrarea surfactantului și ventilație pe termen lung? Câteva grupuri de cercetători au raportat rezultatele din momentul trecerii de la strategia terapeutică de intubație la nCPAP timpurie. Ei raportează reducerea morbidității și mortalității în grupul copiilor care au primit nCPAP de timpuriu. Totuși, este necesar de efectuat mai multe cercetări pentru a răspunde la întrebarea ce este prioritar – nCPAP sau intubația endotraheală în sala de naștere [34,203,204]. În cazul copiilor cu displazie bronhopulmonară (DBP), necesitatea utilizării ventilației cu presiune pozitivă continuă în căile aeriene (nCPAP) a fost înregistrată în 79,2% dintre cazuri, comparativ cu 76,9% în lotul fără DBP, diferența nefiind semnificativ statistic ($\chi^2=0,083$; $p=0,77$). Concentrația minimă de oxigen administrat prin nCPAP la copiii din lotul de studiu a fost, în medie, de $31,38 \pm 1,79\%$, cu valori cuprinse între 20% și 31%, comparativ cu de control, această valoare a fost de $21,76 \pm 2,35\%$, variind între 20% și 30%. Diferența între cele două grupuri nu a fost semnificativă din punct de vedere statistic ($F=0,699$; $p=0,406$) (tabelul 14).

Tabelul 14. Concentrația minimă de O_2 în nCPAP la copiii cu DBP

	Copii cu DBP (n=53)	Copii fără DBP (n=52)	P
Media (%)	31,38	21,76	F=0,699; p=0,406
DS	1,79	2,35	
Percentila 25	21	21	
Percentila 75	21	21	

Concentrația maximă de oxigen administrat prin nCPAP la copiii din lotul cu displazie bronhopulmonară (DBP) a fost, în medie, de $38,00 \pm 4,90\%$, cu valori cuprinse între 30% și 45%, comparativ cu copiii fără DBP media a fost de $30,68 \pm 3,72\%$, cu un interval cuprins între 21% și 45%, ($F=2,346$; $p=0,130$) conform celor prezentate (tabelul 15).

Tabelul 15. Concentrația maximă de O₂ în nCPAP în perioada neonatală la copii cu DBP

	Copii cu DBP (n=53)	Copii fără DBP (n=52)	P
Media (%)	38,00	30,68	F=2,34; p=0,130
DS	4,90	3,72	
Percentila 25	30	30	
Percentila 75	30	30	

Aproape toți copiii cu DBP au avut nevoie de suport ventilator prin VAP 90,6% și doar 51,9% din lotul fără DBP, diferențele fiind statistic semnificative ($\chi^2=19,206$; $gl=1$; $p<0,0001$). Durata medie a oxigenoterapiei în lotul de bază $25,31\% \pm 29,15$ zile, cu o durată minimă de 1 zi, maximă de 130 de zile, iar în lotul de control $8,11\% \pm 7,25$ zile, minim 1 zi, maxim 31 de zile, între cele două loturi s-a constatat o variație semnificativă din punct de vedere statistic ($F=9,034$; $p>0,004$) conform celor prezentate (tabelul 16).

Tabelul 16. Durata perioadei la VAP în perioada neonatală, nr. de zile la copii cu DBP

	Copii cu DBP (n=53)	Copii fără DBP (n=52)	P
Media (%)	25,31	8,11	F=9,034; p>0,004
DS	29,15	7,25	
Percentila 25	3	3	
Percentila 75	39	8	

Concentrația de O₂ la VAP în lotul de studiu a constituit $42,37 \pm 12,92\%$, iar în lotul control a constituit $40,08 \pm 18,50\%$, fără diferență statistică între loturi ($F=0,323$; $p=0,572$), date prezentate în tabelul 17.

Tabelul 17. Concentrația de O₂ la VAP în perioada neonatală, % la copii cu DBP

	Copii cu DBP (n=53)	Copii fără DBP (n=52)	P
Media	42,37	40,08	F=0,323; p=0,572
DS	12,92	18,50	
Mediana	45	40	
Percentila 25	30	21	
Percentila 75	50	60	

O altă metodă de susținere respiratorie este ventilația cu frecvență înaltă (HFOV), care a fost utilizată în 81,5% cazuri la prematuri cu DBP, comparativ cu copiii fără DBP – 5,9% cazuri, fiind atestată o diferență statistic între loturi ($\chi^2=60,626$; $p<0,0001$), date oglindite în tabelul 18.

Tabelul 18. HFOV în perioada neonatală la copiii cu displazie bronhopulmonară

HFOV	Copii cu DBP (n=53)		Copii fără DBP (n=52)	
	n	%	n	%
Da	44	81,5	3	5,9
Nu	10	18,5	48	94,1
$\chi^2=60,626$; $p<0,0001$				

3.4. Evaluarea simptomatologiei respiratorii la copiii cu displazie bronhopulmonară

La copiii prematuri dependenți de concentrații înalte de oxigen în aerul inspirat și VAP în timp mai mult sau mai puțin îndelungat, din simptomatologia respiratorie prevalează dispneea, cu *wheezing* mai frecvent expirator, raluri uscate sibilante și ronflante, umede microveziculare, posibil stridor, iar prezența tusei și a simptomelor persistente, caracteristice sindromului bronhoobstructiv, se menține la copii pe fundal de respirație de sine stătătoare (5,70,204).

Maladiile respiratorii severe pot evolua cu sindromul detresei respiratorii atunci când sunt activate mecanismele compensatorii pentru a menține o oxigenare eficientă. În cazul în care mecanismele compensatorii nu mai sunt capabile de a menține la valori normale oxigenarea și ventilația, atunci apare insuficiența respiratorie, hipoxemia. Recunoașterea rapidă și conduita eficientă a detresei/insuficienței respiratorii pot reduce morbiditatea și mortalitatea în rândul acestor pacienți, scăzând astfel și riscul de apariție a epuizării musculaturii respiratorii accesorii.

Copiii cu DBP, conform caracteristicilor clinice din definiție, prezintă o respirație dificilă, stridor, tahipnee, *wheezing*, tuse, bătăi ale aripioarelor nazale, tiraj intercostal sau costal, (5)participarea mușchilor accesorii pentru a putea respira, tegumente palide, oboșală la supt, încetinire a dezvoltării fizice etc., frecvența respiratorie fiind un parametru de evaluare clinică de primă intenție a copilului cu probleme bronhopulmonare [70].

Evaluarea indicatorilor clinici în sindromul de insuficiență respiratorie acută la prematurii cu displazie bronhopulmonară

Cercetarea a scos în evidență impactul caracteristicilor clinice asupra riscului de apariție a modificărilor morfostructurale pulmonare în cazul displaziei bronhopulmonare (DBP) la copii [5,95].

Maladiile respiratorii severe pot conduce la sindromul de detresă respiratorie atunci când mecanismele compensatorii sunt activate pentru a asigura o oxigenare adecvată. Dacă aceste

mecanisme nu reușesc să mențină oxigenarea și ventilația în limite normale, se dezvoltă insuficiența respiratorie, manifestată prin hipoxemie. Identificarea rapidă și gestionarea corespunzătoare a detresei sau insuficienței respiratorii sunt cruciale pentru a reduce mortalitatea și morbiditatea în rândul acestor pacienți, contribuind astfel la diminuarea riscului de epuizare a musculaturii respiratorii accesorii [9].

Conform definiției clinice, copiii cu DBP prezintă o serie de simptome, inclusiv respirație dificilă, stridor, tahipnee, *wheezing*, tuse, bătăi ale aripioarelor nazale, tiraj intercostal sau subcostal, participarea mușchilor accesorii la respirație, tegumente palide, oboseală la supt și încetinirea dezvoltării fizice. Frecvența respiratorie este un parametru crucial pentru evaluarea clinică inițială a copilului cu probleme bronhopulmonare [70].

Aceste constatări subliniază importanța unei monitorizări atente și a unei intervenții prompte în gestionarea afecțiunilor respiratorii la copiii prematuri, pentru a preveni complicațiile bronhopulmonară și a îmbunătăți prognosticul pe termen lung.

La copilul cu DBP crește semnificativ frecvența respirației, astfel tahipneea fiind un simptom frecvent. O majorare a frecvenței respiratorii (FR) se va reflecta inevitabil într-o formă de respirație dificilă.

Analiza indicatorilor frecvenței respiratorii a copiilor prematuri cu DBP în cadrul examenului clinic a constatat cifre de $64,5 \pm 8,80$ respirații în minut cu valori *minimum* de 51 în minut, *median* – 65 în minut, *maximum* – 81 în minut, comparativ cu frecvența respiratorie a copiilor prematuri fără DBP, care este semnificativ mai redusă ($F=553,639$; $p<0,001$) și egală cu $42,2 \pm 6,21$ respirații în minut (valori *minimum* de 37 în minut, *median* – 41 în minut, *maximum* – 47 în minut), (tabelul 19). Astfel, majorarea frecvenței respiratorii caracterizează severitatea afectării pulmonare în displazia bronhopulmonară la copiii născuți prematur și instalarea semnelor de insuficiență respiratorie.

Tabelul 19. Frecvența respiratorie a copiilor cu displazie bronhopulmonară (respirații/min.)

Lot de studiu	M	Std Dev.	Minimum	Mediana	Maximum	p
Copii cu DBP (n=53)	64,5	8,80	51	65	81	F=553,639; p<0,001
Copii fără DBP (n=52)	42,2	6,21	37	41	47	

Evaluarea frecvenței respiratorii în relație cu vârsta copiilor din lotul de studiu s-a constatat: frecvență respiratorie la vârsta de 3-6 luni de $63,47 \pm 9,30$ respirații/min, la vârsta de 6-12 luni – $46,79 \pm 7,69$ respirații/min, iar la vârsta 12-36 de luni – $44,87 \pm 9,3$ la lotul control la vârsta de 3-6

luni frecvența respiratorie egală cu $51,30 \pm 8,79$ respirații/min la vârsta de 6-12 luni $38,27 \pm 7,48$ respirații/min și la vârsta 12-36 de luni – $33,72 \pm 6,09$ respirații/min. ($F=11,506$; $p<0,0001$), cu diferență statistică semnificativă între loturile de cercetare (tabelul 20).

Tabelul 20. Frecvența respirației la copiii cu DBP în funcție de vârstă (respirații/min.)

Lotul de studiu		Media	Devierea standard	N	P
Copii cu DBP, n=53	3-6 luni	63,47	9,30	19	$F=11,506$; $p<0,0001$
	6-12 luni	46,79	7,69	19	
	12-36 luni	44,87	9,33	15	
	Total	47,13	9,03	53	
Copii fără DBP, n=52	3-6 luni	51,30	8,79	5	
	6-12 luni	38,27	7,48	11	
	12-36 luni	33,72	6,09	36	
	Total	37,85	6,21	52	

Pulsoximetria este utilizată pentru identificarea stării de hipoxie, iar odată constatată hipoxemia, este necesară administrarea oxigenului pentru asigurarea unei respirații eficiente a copilului care prezintă semne de insuficiență respiratorie. Pulsoximetria este considerată un indicator informativ al evaluării eficienței respirației. Astfel, au fost realizate analize statistice ale valorilor saturației cu O_2 , determinate prin pulsoximetrie la copiii cu DBP [70,120]. Pentru obiectivizarea insuficienței respiratorii, la copiii cu DBP a fost apreciată saturația în oxigen (SaO_2), care avea în medie valori reduse considerabil. În lotul copiilor cu DBP s-au determinat reduceri ale SaO_2 mai exprimate $93,02 \pm 1,45\%$ –[Î 92,62–93,42%], comparativ cu lotul copiilor fără DBP care a fost egală cu $97,4 \pm 0,83$ – [Î 97,17–95,37%], cu diferențelă importantă între cele două grupuri de studiu ($F=26,305$; $p<0,0001$), date relatate în tabelul 21.

Tabelul 21. Nivelul SaO_2 evaluat prin pulsoximetrie la copiii cu DBP (%)

Lotul de studiu	N	Media	DS	95% Î	Minimum	Maximum
Copii cu DBP	53	93,02	1,45	92,62-93,42	90	96
Copii fără DBP	52	97,40	0,83	97,17-97,63	95	99
Total	105	94,81	2,83	94,25-95,37	90	99
$F=26,305$; $p<0,0001$						

De asemenea, nivelul SaO_2 la prematurii cu displazie bronhopulmonară a fost evaluat în funcție de vârsta de gestație, date prezentate în tabelul 21.

Nivelul saturației de oxigen (SaO_2) la prematurii cu displazie bronhopulmonară (DBP) a fost evaluat în funcție de vârsta cronologică, datele fiind prezentate în tabelul 21. Astfel, la copiii cu

DBP, valorile medii ale SaO_2 au fost de $93,00 \pm 1,13\%$ la vârsta de 3–6 luni (interval: 90–94%), de $93,00 \pm 1,49\%$ la vârsta de 6–12 luni (interval: 90–95%) și de $94,00 \pm 1,76\%$ la 12–36 luni (interval: 90–96%).

Comparativ, copiii din lotul fără DBP au prezentat niveluri semnificativ mai ridicate ale SaO_2 : $97,80 \pm 1,44\%$ la 3–6 luni (valoare maximă 98%), $96,25 \pm 1,35\%$ la 6–12 luni (maxim 97%) și $97,98 \pm 1,35\%$ la 12–36 luni (cu o valoare maximă de 98%). Studiul comparativ a identificat o diferență înalt semnificativă a nivelului SaO_2 între loturile de cercetare ($F=6,82$; $p<0,0001$), ceea ce confirmă prezența unei insuficiențe de oxigenare la toate grupele de vârstă în rândul copiilor diagnosticați cu DBP (tabelul 22).

Tabelul 22. Nivelul SaO_2 la copii cu displazie bronhopulmonară în funcție de vârsta de gestație (%)

Lotul de studiu		N	DS	Media	Minimum	Maximum	P
Copii cu DBP (n=53)	3-6 luni	19	1,13	93,00	90,00	94,00	$F=6,825$; $p<0,0001$
	6-12 luni	19	1,49	93,00	90,00	95,00	
	12-36 luni	15	1,76	94,00	90,00	96,00	
Copii fără DBP (n=52)	3-6 luni	5	1,44	97,80	97,00	98,00	
	6-12 luni	11	1,35	96,25	95,00	97,00	
	12-36 luni	36	1,35	97,98	96,00	98,00	

Aceste date subliniază importanța monitorizării saturației cu oxigen la copiii prematuri, în special la cei cu DBP, pentru a detecta prompt hipoxemia și a interveni corespunzător cu administrarea de oxigen pentru a menține o oxigenare adecvată și a preveni complicațiile respiratorii, programarea fenomenelor cu caracter cronic în țesutul pulmonar.

Orice afecțiune a sistemului respirator sau diminuare a funcției pulmonare poate duce la o insuficiență respiratorie la copii. În displazia bronhopulmonară, ca urmare a afectării extinse pulmonare în diferite etape de evoluție, se poate instala insuficiența respiratorie. Această stare patologică, instalată brusc, constă în incapacitatea aparatului respirator de a realiza o saturare normală cu O_2 a sângelui și o eliminare a CO_2 suficient de mare pentru menținerea compoziției sângelui la nivel corespunzător necesităților organismului. Oxigenarea inadecvată a sângelui reduce aportul de O_2 la nivelul mitocondriei (hipoxie), având consecințe asupra metabolismului tisular. Scăderea PaO_2 (hipoxemia) este o modificare obligatoriu prezentă, în timp ce creșterea PaCO_2 (hipercapnia) nu este întotdeauna prezentă la copiii cu DBP. În cadrul studiului au fost evaluate semnele clinice respiratorii și stetoacustice la copii.

Tirajul intercostal și cel subcostal, ca semne de efort respirator crescut, ajută la evaluarea severității afectării respiratorii și la monitorizarea evoluției clinice a pacienților. Astfel, aceste semne clinice, prin asociere cu alți parametri, precum tahipneea și SaO_2 , oferă informații cruciale pentru diagnosticarea și tratamentul insuficienței respiratorii acute la copiii afectați de DBP [199].

Tirajul la nivelul de cutie toracică la copiii din studiu a fost cercetat în timpul somnului, fără efort, și a fost vizibil doar la cei cu forme manifeste ale displaziei bronhopulmonare. Această observație sugerează, că tirajul este un indicator specific al severității afectării respiratorii în DBP, manifestându-se în mod evident chiar și în condiții de repaus complet. Copiii cu displazie bronhopulmonară au prezentat tiraj în 83,0% în lotul prematurilor cu DBP și 44,2% la prematurii fără DBP, ($\chi^2=17,10$; $gl=1$; $p<0,0001$). Analizând forma tirajului, a fost constatat cel intercostal în 94,3% copiii cu DBP și în 42,3% la prematurii care nu au realizat DBP, iar tiraj subcostal a fost vizibil în 96,2% cazuri copii cu DBP și, respectiv, 7,7% în lotul celor fără DBP, constatându-se o diferență statistic semnificativă mai mare între cele două loturi ($\chi^2=82,48$; $gl=1$; $p<0,0001$).

Clasificarea efortului respirator acut sau cronic în grade de severitate la copiii cu afecțiuni bronhopulmonare este esențială, iar intensitatea acestuia este un indicator clinic al severității bolii respiratorii. Astfel, am decis să utilizăm tirajul intercostal sau subcostal ca un indice clinic obiectiv pentru evaluarea gradului de severitate al displaziei bronhopulmonare la copiii născuți prematur.

Evaluarea stetoacustică a pus în evidență prezența ralurilor buloase în lotul copiilor cu DBP la 49,1% cazuri, iar în lotul celor fără DBP – 50,9% cazuri, fără diferență statistică între loturi ($\chi^2=0,010$; $gl=1$; $p=0,920$).

Ralurile sibilante în lotul de studiu au fost percepute auscultativ la 71,7% cazuri, iar în lotul copiilor fără DBP – 28,3% cazuri, fiind atestată o relevanță statistică înaltă între loturi ($\chi^2=39,021$; $gl=1$; $p<0,0001$), fapt care sugerează un semn caracteristic pentru DBP.

De asemenea tabloul auscultativ a identificat raluri mixte la copiii cu DBP în 28,3% cazuri, iar la cei fără DBP de 2 ori mai rar – 13,5% cazuri, ($\chi^2=3,49$; $gl=1$; $p=0,062$), totuși, diferența dintre cele două grupuri nu a fost semnificativă din punct de vedere statistic, conform datelor din tabelul 22.

Astfel, rezultatele examenului clinic respirator au argumentat de a concluziona, că tahipneea, SaO_2 , tirajul subcostal, tirajul intercostal sunt importante pentru evaluarea insuficienței respiratorii acute la copiii cu displazie bronhopulmonară [38,53].

Tabelul 22. Caracteristica semnelor clinice respiratorii la copii cu displazie bronhopulmonară (%)

Semne clinice	Copii cu DBP (n=53)	Copii fără DBP (n=52)	P
Tiraj subcostal	96,2	7,7	$\chi^2=82,48; gl=1; p<0,0001$
Tiraj intercostal	94,3	42,3	$\chi^2=32,97; gl=1; p<0,0001$
Raluri buloase	49,1	48,1	$\chi^2=0,010; gl=1; p=0,920$
Raluri sibilante	71,7	11,5	$\chi^2=39,021; gl=1; p<0,0001$
Raluri mixte	28,3	13,5	$\chi^2=3,49; gl=1; p=0,062$

3.5. Gradele de severitate la copiii cu displazie bronhopulmonară

DBP este evaluată ca o patologie pulmonară cronică ce poate apărea la copiii din nașterile premature care au primit terapie de durată cu oxigen. Până la introducerea terapiei de substituție cu surfactant, DBP evolua grav, fulminant, cu dezabilități, deces. După implementarea terapiei cu surfactant în managementul SDR la nou-născuții prematuri, DBP devine o patologie mai controlabilă. Astfel, strategiile care protejează și sporesc supraviețuirea celulelor endoteliale, cu creșterea și funcționarea lor, pot constitui o metodă nouă de management în DBP [29,30,205].

Unul dintre cele mai importante semne cu risc major pentru realizarea DBP este greutatea extrem de mică la naștere (400-1000 g). Mai mult, la majoritatea acestor copii s-a efectuat terapia antenatală cu corticosteroizi și terapia postnatală cu surfactant, iar semnele SDR erau ușoare sau de gravitate medie. Ei pot necesita ventilație artificială a pulmonilor cu presiune joasă la inspir și concentrații mici ale oxigenului pentru tratamentul SDR, pneumoniei, apneei.

Scăderea concentrației oxigenului până la concentrația aerului la etapele de oxigenoterapie a prematurilor de cameră se produce în câteva zile. De regulă, în această perioadă prematurii se află la VAP, deși necesarul lor de oxigen este minimal și doar după câteva zile se dezvoltă semne de progresare a suferinței respiratorii. Aceasta este cauzată și de asocierea infecției bacteriene, persistența ductului arterial semnificativ funcțional. În această fază are loc cronicizarea procesului pulmonar (la 7 zile). Odată cu apariția „noii DBP”, s-a modificat și tabloul imagistic în direcția înlocuirii zonelor de fibroză și emfizem până la zone difuze de hipercogenitate, la zone de hiperinflație, cu țesut pulmonar neuniform și apariția indurațiilor fine sau dure, ce se răspândesc spre periferia plămânului. Acești copii necesită ventilație mecanică perioade îndelungate.

Copiii cu DBP au fost divizați în funcție de gradul de severitate, astfel, în lotul copiilor cu DBP gradul ușor a constituit 45,3% cazuri, gradul mediu – 24,5% cazuri), gradul sever – 30,2%

cazuri, astfel, lotul de studiu a fost dominat de copiii cu grad ușor al DBP $\chi^2=32,637$; $p<0,001$ (figura 9).

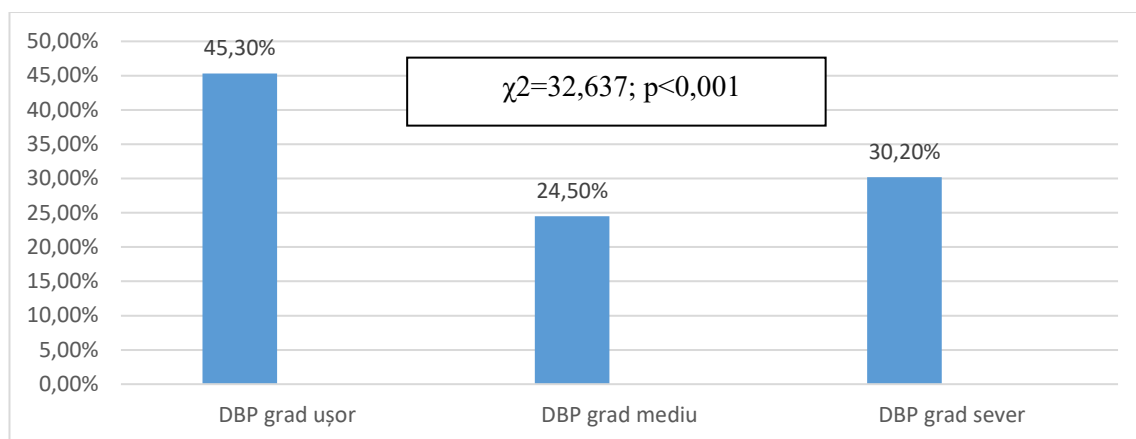


Figura 9. Gradele displaziei bronhopulmonare la copiii născuți prematur

Au fost evaluate diferențele în funcție de sexul copiilor (figura 10), inclusiv interacțiunea cu gradele DBP și probabilitatea dezvoltării maladiei. În lotul de bază avem grad ușor avem genul masculin 2,5%, genul feminin 37,5%, grad mediu sex masculin 61,5%, genul feminin 38,5%, grad sever genul masculin 62,5%, genul feminin 37,5% comparativ cu lotul control genul masculin 51,9%, genul feminin 48,1%, fără diferență statistică între loturi $\chi^2=1,150$; $p=0,765$.

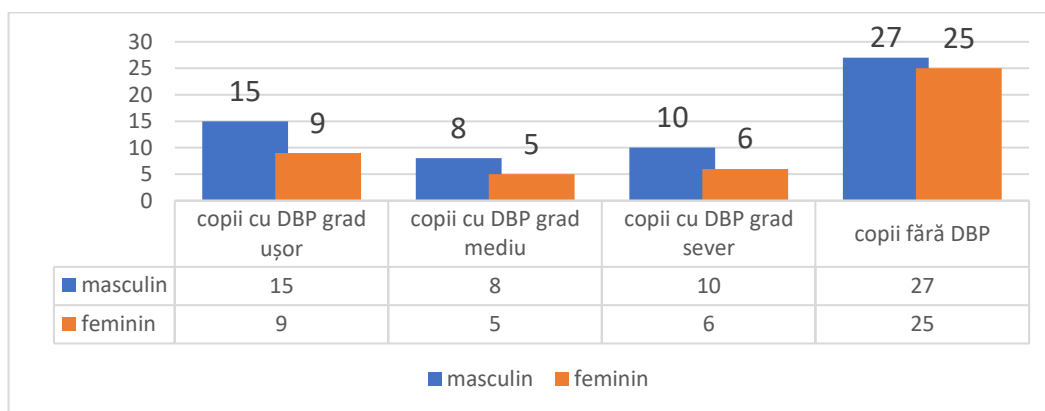


Figura 10. Evaluarea diferențelor dintre gradele DBP în funcție de sexul copiilor

În studiu a fost estimată asocierea dintre vârsta medie de gestație și prezența gradelor de DBP în funcție de loturile formate (tabelul 23). Astfel, s-au obținut următoarele rezultate: în lotul copiilor cu DBP, gradul ușor a constituit $28,17 \pm 2,20$ săptămâni, cu minimumul de 23 de săptămâni și maximumul de 31 de săptămâni; DBP de grad mediu a fost constatată în $27,15 \pm 2,20$ săptămâni, minimumul 23 de săptămâni, maximumul 30 de săptămâni. (diferență semnificativă cu lotul de control); DBP de grad sever – $26,06 \pm 1,94$ săptămâni, cu diferență semnificativă față de lotul cu DBP, minimumul 24 de săptămâni, maximumul 30 de săptămâni. Comparativ cu lotul copiilor fără DBP –

29,52±2,71 săptămâni, minimul 24 de săptămîni., maximul 35 de săptămîni, rezultatele relevînd o diferență statistic semnificativă între loturi (F=9,88; p<0,0001).

Tabelul 23. **Interacțiuni dintre vârsta de gestație la naștere și gradele de severitate a DBP**

DBP grad ușor (n=24)		95% CI	DBP grad mediu (n=13)		95% CI	DBP grad sever (n=16)		95% CI	Control		95% CI	P
M	SD		M	SD		M	SD		M	SD		
28,17	2,20	27,24 - 29,10	27,15	2,03	25,92 - 28,38	26,06	1,94	25,02 - 27,10	29,52	2,71	28,76- 30,627	F=9,88; p<0,0001

În cadrul analizei diferenței statistice în funcție de greutatea la naștere și gradul de displazie bronhopulmonară (DBP), s-au obținut următoarele valori: în lotul cu DBP, greutatea medie la naștere a fost de 1067,04±233,39 g pentru gradul ușor, 1029,30±230,85 g pentru gradul mediu și 896,69±287,38 g pentru gradul sever. În schimb, în lotul copiilor fără DBP, greutatea medie la naștere a fost de 1,424±401,42 g. Aceste date au evidențiat o diferență statistic semnificativă între cele două loturi (F=15,037; p<0,0001).

Analiza corelației dintre parametrii antropometrici, greutatea la naștere și gradul de displazie bronhopulmonară (DBP) a relevat următoarele rezultate (tabelul 24): De asemenea, a fost analizată interrelatia greutății la naștere cu gradul de severitate a DBP. Analiza corelației parametrilor antropometrici și gradul DBP a relevat, că la copii cu greutatea 2000-2500 g s-a diagnosticat gradul ușor în 4,2% cazuri, iar cu gradul mediu/sever 0%. Copiii cu DBP cu greutatea 1500-1900 g, prezentau doar gradul sever (6,3%). În cazul prematurilor cu greutatea la naștere de 1000-1499 g, gradul ușor al DBP a fost confirmat la 58,3% copii, gradul mediu – 69,2%, gradul sever – 25%. Prematurii cu masa foarte mică la naștere (999 g și mai puțin), au realizat DBP de grad ușor în 37,5% cazuri, gradul mediu – 30,8% și grad sever al maladiei – 68,8%, cu diferență semnificativă a parametrilor antropometrici și gradele de severitate a DBP ($\chi^2=37,25$; gl=4; p>0,0001) date reflectate în tabelul

Aceste date sugerează o corelație puternică între greutatea la naștere și severitatea DBP, în special la greutățile foarte mici la naștere, unde prevalența DBP sever este mult mai mare comparativ cu copiii fără DBP. Au existat diferențe statistice semnificative între cele două loturi privind evaluarea parametrilor antropometrici între greutatea la naștere și gradele de severitate a DBP ($\chi^2=37,25$; gl=4; p>0,0001).

Tabelul 24. Interacțiuni dintre greutatea la naștere și gradele DBP

Loturi de studiu, greutatea	Copii cu DBP cu grad:						Copii fără DBP		X ² , gl=1, P
	ușor		mediu		sever		fără DBP		P
	N	%	N	%	N	%	N	%	χ ² =37,25; p<0,0001
2000-2500 g	1	4,2	0	0	0	0,0	4	7,7	
1500-1999 g	0	0,0	0	0,0	1	6,3	21	40,4	
1000-1499 g	14	58,3	9	69,2	4	25,0	18	34,6	
≤999 g	9	37,5	4	30,8	11	68,8	9	17,3	
Total	24	100,0	13	100,0	16	100,0	52	100,0	

Loturile analizate au fost caracterizate pe baza parametrilor antropometrici la naștere, în funcție de severitatea displaziei bronhopulmonare (DBP), conform datelor din tabelul 25.

Astfel a fost evaluat talia la naștere a copiilor cu DBP a înregistrat următoarele valori: pentru gradul ușor – $36,12 \pm 3,39$ cm, cu o diferență statistic semnificativă față de lotul de control ($F=8,4$; $p<0,0001$), pentru gradul mediu – $36,30 \pm 2,71$ cm, iar pentru gradul sever – $34,75 \pm 2,56$ cm.

Perimetrul cranian la copiii cu DBP a fost de $26,75 \pm 2,05$ cm în cazul formei ușoare, fără o diferență semnificativă față de lotul de control ($F=3,74$; $p=0,014$), iar la formele medii și severe a fost de $26,15 \pm 1,86$ cm, respectiv $26,15 \pm 3,44$ cm.

În ceea ce privește perimetrul toracic, valorile medii au fost: $21,67 \pm 2,30$ cm pentru gradul ușor (diferență semnificativă față de lotul de control, $F=5,42$; $p<0,0001$), $22,09 \pm 2,91$ cm pentru gradul mediu și $23,75 \pm 2,26$ cm pentru gradul sever.

Aceste date evidențiază diferențe relevante între parametrii antropometrici la naștere și severitatea DBP, în special în ceea ce privește talia și perimetrul toracic.

Tabelul 25. Valorile parametrilor antropometrici la copii cu diferite grade DBP

Parametri	DBP grad ușor (n=21)		95% CI	DBP grad mediu (n=11)		95% CI	DBP grad sever (n=10)		95% CI	Control (n=52)		P
	M	SD		M	SD		M	SD		M	SD	
Talia la naștere	36,12	3,39	34,69-37,55	36,30	2,71	34,66-37,95	34,75	2,56	33,38-36,11	39,42	4,53	$F=8,44$; $p<0,0001$
Perimetrul cranian	26,75	2,05	25,69-27,80	26,15	1,86	25,02-27,28	26,15	3,44	24,29-27,95	28,15	2,78	$F=3,74$; $p=0,014$
Perimetrul toracic	21,67	2,30	20,62-22,72	22,09	2,91	21,98-23,8	23,75	2,26	24,29-27,95	25,28	2,72	$F=5,42$; $p=0,002$

În cadrul studiului, a fost analizat scorul Apgar în primul minut de viață în raport cu gradul de severitate al displaziei bronhopulmonare (DBP), pe loturile de cercetare, conform datelor din tabelul 26. În lotul copiilor cu DBP, distribuția scorului Apgar la 1 minut a fost următoarea: 1–3 puncte: în cazul DBP de grad ușor s-a înregistrat un procent de 4,2%, cu o diferență semnificativă față de lotul de control; pentru gradul mediu nu s-au înregistrat cazuri (0%), iar pentru gradul sever procentul a fost de 25%, 4–6 puncte: s-au înregistrat 87,5% la gradul ușor, 100% la gradul mediu și 75% la gradul sever, toate cu diferențe semnificative față de lotul fără DBP, 7–10 puncte: doar 8,3% dintre copiii cu DBP grad ușor au atins acest interval, iar la gradele mediu și sever nu au fost înregistrate cazuri (0%), evidențiindu-se diferențe statistice semnificative față de lotul de control.

În lotul copiilor fără DBP, 38,5% au prezentat scoruri Apgar între 7 și 10 puncte, un procent semnificativ mai mare comparativ cu lotul copiilor cu DBP.

Analiza statistică a confirmat diferențe semnificative între loturi ($\chi^2=35,24$; $p<0,0001$), subliniind impactul severității afecțiunii asupra stării clinice imediate postnatale.

Tabelul 26. Scorul Apgar în primul minut după naștere și gradul DBP la copii

Scorul Apgar	copiii cu DBP						Lotul de control		P
	Grad ușor		Grad mediu		Grad sever				
	N	%	N	%	N	%	N	%	$\chi^2=35,24$; p<0,0001
1-3 puncte	1	4,2	0	0,0	4	25,0	0	0,0	
4-6 puncte	21	87,5	13	100,0	12	75,0	32	61,5	
7-10 puncte	2	8,3	0	0,0	0	0,0	20	38,5	
Total	24	100,0	13	100,0	16	100,0	52	100,0	

În ceea ce privește evaluarea scorului Apgar la 5 minute, în cadrul lotului copiilor cu displazie bronhopulmonară (DBP), distribuția în funcție de gradul de severitate a fost următoarea: pentru scorul 1–3 puncte, nu s-au înregistrat cazuri în rândul copiilor cu DBP de grad ușor și mediu, însă la cei cu grad sever, 12,5% dintre nou-născuți au prezentat acest scor. În lotul fără DBP, nu au fost cazuri înregistrate cu acest scor (0,0%), pentru scorul 4–6 puncte, proporțiile au fost: 45,8% la copiii cu DBP grad ușor, 53,8% la grad mediu, și 56,3% la grad sever, comparativ cu 26,9% în lotul copiilor fără DBP, scorul 7–10 puncte a fost înregistrat la 54,2% dintre copiii cu DBP grad ușor, 46,2% la grad mediu, și 31,3% la grad sever, în timp ce în lotul de control scorul a fost semnificativ mai ridicat, înregistrându-se în 73,1% din cazuri.

Analiza statistică a evidențiat diferențe semnificative între loturi în ceea ce privește scorul Apgar la 5 minute ($\chi^2=19,597$; $gl=4$; $p=0,003$), reflectând o stare postnatală mai afectată la copiii cu DBP, în special în formele moderată și severă (tabelul 27).

Tabelul 27. Asocierea dintre scorul Apgar la 5 minute după naștere și gradul DBP la copii

Scorul Apgar	copiii cu DBP						Lotul de control		X², gl=1,P
	Grad ușor		Grad mediu		Grad sever				
	N	%	N	%	N	%	N	%	
1-3 puncte	0	0,0	0	0,0	2	12,5	0	0,0	χ²=19,597; p=0,003
4-6 puncte	11	45,8	7	53,8	9	56,3	14	26,9	
7-10 puncte	13	54,2	6	46,	5	31,3	38	73,1	
Total	24	100,0	13	100,0	16	100,0	52	100,0	

Manifestările respiratorii în diferite grade de severitate ale DBP la copiii.

Analiza manifestărilor clinice respiratorii în funcție de gradul de severitate al displaziei bronhopulmonare (DBP) a evidențiat următoarele constatări relevante (tabelul 28).

Tirajul intercostal a fost prezent la 100% dintre copiii cu DBP (grad ușor, mediu și sever). În lotul fără DBP, acest semn clinic a fost identificat la 73,1% dintre prematuri. Sugerează o afectare respiratorie frecventă la prematurii, dar mai accentuată și constantă la cei cu DBP.

Tirajul subcostal (indicator important al insuficienței respiratorii): a fost prezent la 100% dintre copiii cu DBP, indiferent de grad (ușor, mediu, sever). În lotul de control, doar 32,7% dintre prematuri au prezentat tiraj subcostal. Diferența este statistic semnificativă ($\chi^2=53,51$; $p<0,0001$), subliniind impactul DBP asupra ventilației.

Ralurile crepitante: DBP grad ușor – 41,7%, DBP grad mediu – 53,8%, DBP grad sever – 56,3%. Lotul fără DBP – 65,5%. Nu s-au identificat diferențe semnificative statistic între loturi ($\chi^2=3,202$; $gl=3$; $p=0,361$).

Ralurile sibilante: DBP grad ușor – 66,7%, DBP grad mediu – 30,8%, DBP grad sever – 68,8%. Lotul fără DBP – 28,8%. Diferență semnificativă între loturi ($\chi^2=18,104$; $gl=3$; $p<0,0001$), sugerând o obstrucție bronșică mai frecventă la pacienții cu DBP, în special în formele ușoare și severe.

Ralurile mixte: DBP grad ușor – 29,2%, DBP grad mediu – 7,7%, DBP grad sever – 43,8%. Lotul fără DBP – 13,5%. Diferențele sunt statistic semnificative ($\chi^2=9,14$; $gl=3$; $p=0,027$), deși mai puțin marcate comparativ cu cele ale ralurilor sibilante.

Aceste rezultate evidențiază că semnele clinice respiratorii, în special tirajul subcostal și ralurile sibilante, sunt semnificativ mai frecvente și mai severe la copiii cu DBP, reflectând gradul afectării funcției pulmonare.

Tabelul 28. Manifestările respiratorii în diferite grade de severitate ale DBP la copii

Manifestările respiratorii	Copii cu DBP cu grad:						Copii fără DBP		X ² , Gl-3, P
	ușor		mediu		sever				P
	N	%	N	%	N	%	N	%	χ ² =53,51; p<0,0001
Tiraj intercostal	16	100	17	100	20	100	38	73,1	χ ² =53,51; p<0,0001
Tiraj subcostal	21	100	16	100	15	100	17	32,7	
Raluri crepitante	10	41,7	7	53,8	9	56,3	33	65,5	χ ² =3,202; p=0,361
Raluri sibilante	16	66,7	4	30,8	11	68,8	15	28,8	χ ² =18,104; p<0,0001
Raluri mixte	7	29,2	1	7,7	7	43,8	7	13,5	χ ² =9,14; p=0,027

Evaluarea sindromului de detresă respiratorie (SDR) la prematurii incluși în studiu, în funcție de gradul de severitate al displaziei bronhopulmonare (DBP), a evidențiat următoarele:

Incidența SDR în lotul cu DBP: grad ușor – prezent la 79,2% dintre cazuri, grad mediu – prezent la 100%, grad sever – prezent la 100%. În lotul de control (fără DBP), sindromul de detresă respiratorie a fost identificat doar la 34,6% dintre nou-născuți.

Această analiză comparativă a gradelor de severitate a DBP în relație cu factorii neonatali și, în special, al sindromului detresei respiratorii a fost confirmat semnificativ: $\chi^2 = 37,63$; $gl = 3$; $p < 0,0001$, date figura 11.

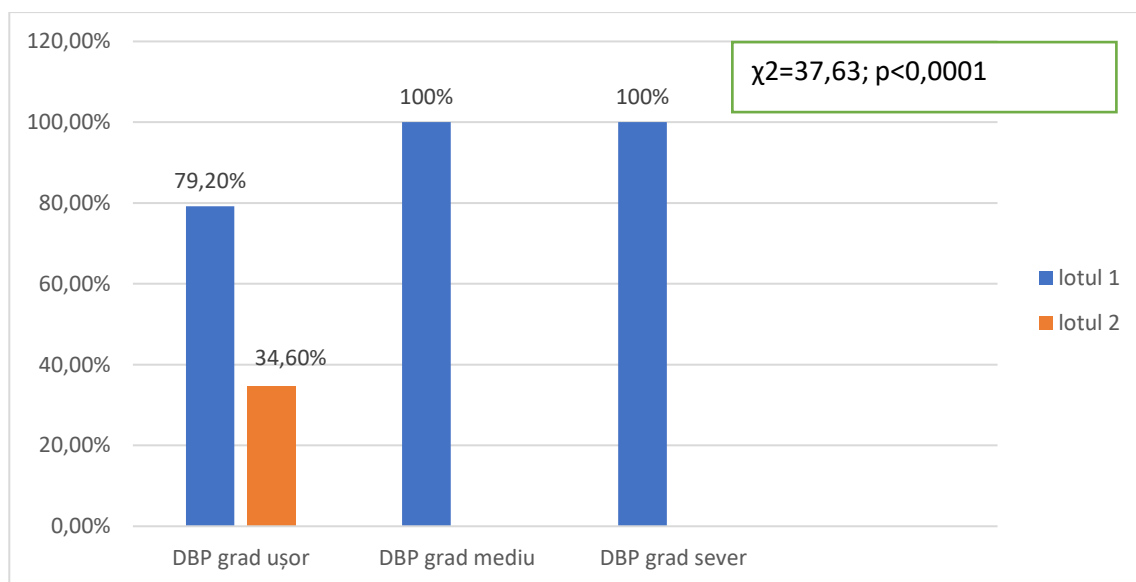


Figura 10. Evaluarea sindromului detresă respiratorie la prematurii după gradele DBP

Un alt factor de risc neonatal important în dezvoltarea displaziei bronhopulmonare îl reprezintă sepsisul prematurului, aspect evidențiat și în cadrul studiului nostru.

Incidența sepsisului neonatal în funcție de gradul de severitate al DBP: DBP severă – prezent în 100% dintre cazuri, DBP grad mediu – 38,5%, DBP grad ușor – 8,3% cazuri. Lotul de control

(fără DBP) – doar un caz izolat de sepsis neonatal. Analiza statistică a demonstrat o diferență semnificativă între grupuri: ($\chi^2 = 71,590$; $gl = 3$; $p < 0,0001$).

Rezultatele susțin ideea că sepsisul neonatal este un factor de risc major pentru formele moderate și severe de DBP, având un impact direct asupra agravării evoluției respiratorii la prematuri. Incidența ridicată a sepsisului la pacienții cu DBP severă subliniază rolul infecției sistemice în etiopatogenia și progresia acestei afecțiuni pulmonare cronice.

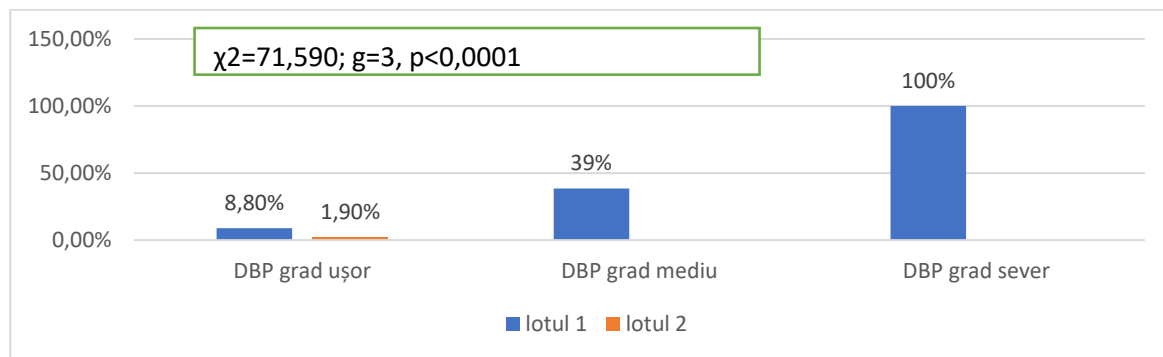


Figura 12. Evaluarea sepsisului la prematurii după gradele de severitate a DBP

Au fost analizate datele privind retinopatia nou-născutului în funcție de gradele DBP (tabelul 29). În DBP, grad ușor retinopatia nou-născutului a fost constatată în 37,5% cazuri, la copiii cu grad mediu – 69,2% cazuri, iar la cei cu grad sever – 81,3% cazuri, diferențe semnificativ statistice pentru interpretarea retinopatia nou-născutului ($\chi^2=18,995$; $g=3$, $p<0,0001$) comparativă cu lotul de control – 26,9% (14 cazuri).

Rezultatele obținute arată că riscul de retinopatie a prematurului crește proporțional cu severitatea DBP, ceea ce sugerează o posibilă corelație patogenetică între disfuncția respiratorie severă și afectarea vascularizației retiniene. Aceste date subliniază importanța monitorizării oftalmologice riguroase la prematurii cu DBP, în special la cei cu forme moderate și severe.

Tabelul 29. Evaluarea retinopatiei a nou-născutului în funcție de gradele de severitate a DBP

ROP	Copiii cu DBP						Copiii fără DBP		P
	Grad ușor		Grad mediu		Grad sever				
	N	%	N	%	N	%	N	%	
da	9	37,5	9	69,2	13	81,3	14	26,9	$\chi^2=18,99$; p<0,0001
nu	15	62,5	4	30,8	3	18,8	38	73,1	

Analiza DBP după grade de severitate în funcție de administrarea surfactantului a identificat că în lotul de studiu, gradul ușor a constituit 54,2% cazuri, gradul mediu – 76,9% cazuri, gradul sever – 87,5% cazuri, cu diferențe statistic semnificative față de lotul control, în care grad ușor a constituit 45,8% cazuri, gradul mediu – 23,1% cazuri, gradul sever – 12,5% cazuri ($\chi^2=20,62$; $gl=3$;

$p<0,0001$). Astfel, s-au atestat valori semnificative mai mari în lotul copiilor cu DBP, grad ușor, mediu sau sever al DBP, comparativ cu lotul copiilor fără DBP tabelul 30.

Tabelul 30. Terapia cu surfactant în diferite grade ale DBP la copiii

Surfactant	Copiii cu DBP						Lotul de control		χ^2 , gl=3,P
	Grad ușor		Grad mediu		Grad sever				
	N	%	N	%	N	%	N	%	$\chi^2=20,62$; p<0,0001
Da	13	54,2	10	76,9	14	87,5	16	30,8	
Nu	11	45,8	3	23,1	2	12,5	36	69,2	
Total	24	100,0	13	100,0	16	100,0	52	100,0	

Gradele de severitate ale DBP în relație cu factorii din perioada neonatală

Analiza metodelor de susținere respiratorie cu presiune pozitivă în căile respiratorii, și anume a concentrației de O_2 (câte zile), pentru a determina gradul DBP a relevat în lotul copiilor cu DBP un grad ușor în 7,48% cazuri, valoare minimă de 2 zile (diferență semnificativă față de lotul de control), valoare maximă de 14 zile; grad mediu – 10,45% cazuri, valoare minimă de 4 zile, valoare maximă de 20 de zile; grad sever – 30,10% cazuri, valoare minimă de 4 zile (diferență semnificativă față de lotul de control), valoare maximă de 64 de zile, comparativ cu lotul de control – 9,50% cazuri, valoare minimă de 2 zile, valoare maximă de 45 de zile. Diferențele au fost statistic semnificative între loturi ($F=11,52$; $p<0,0001$).

Evaluarea nCPAP concentrația O_2 maximă a fost efectuată în funcție de lotul de studiu și gradul DBP: în lotul prematurilor cu DBP grad ușor – 30,24% cazuri, valoare minimă de 30%, valoare maximă de 35%, grad mediu – 34,0% cazuri, valoare minimă de 30%, valoare maximă de 45%, grad sever – 33,50% cazuri, cu valoare minimă de 30%, maximă de 40%, comparativ cu lotul de control – 30,68% cazuri, cu valoare minimă de 21%, maximă de 45%, cu o diferență statistic nesemnificativă ($F=3,981$; $p=0,011$) datele fiind relatate în tabelul 31.

Tabelul 31. Evaluarea nCPAP câte zile, concentrația O₂ maximă/minimă cu gradul DBP

Parametrii nCPAP	DBP grad ușor (n=21)		95% CI	DBP grad mediu (n=11)		95% CI	DBP grad sever (n=10)		95% CI	Control (n=52)		95% CI
	M	SD		M	SD		M	SD		M	SD	
nCPAP zile efectuate	7,48	3,66	5,81-9,15	10,45	4,88	7,17-13,74	30,10	24,79	12,36-47,84	9,50	8,67	6,73-12,27
F=11,50 ; p<0,0001												
nCPAP concentrația O ₂ maximă	30,24	1,09	29,74-30,73	34,00	5,74	30,14-37,86	33,50	4,74	30,11-36,89	30,68	3,71	29,49-31,86
F=3,981; p=0,011												
nCPAP concentrația O ₂ minimă	21,67	2,30	20,62-22,72	22,09	2,91	20,13-24,05	21,60	1,89	20,24-22,96	21,38	1,79	20,80-21,95
F=0,351; p=0,789												

Analiza parametrilor privind suportul respirator și concentrația minimă de oxigen administrat prin nCPAP și VAP în funcție de gradul de severitate al DBP oferă următoarele concluzii: nCPAP – concentrația minimă de O₂: grad ușor: 21,67%, grad mediu: 22,09%, grad sever: 21,60% cazuri. Fără DBP: 21,38%. Analiză statistică: (F = 0,351, p = 0,789), fără semnificație statistică. Rezultatele indică faptul că, indiferent de severitatea DBP, nivelul minim de oxigen necesar în nCPAP a fost comparabil între loturi.

Suport respirator prin VAP (ventilație asistată pe termen lung) – durata (număr de zile): DBP grad ușor: 7,26%, grad mediu: 15,46%, grad sever: 54,75% cazuri. Fără DBP: 8,11%. Analiză statistică: (F = 31,27, p < 0,0001), diferență semnificativă statistic. Copiii cu forme moderate și severe de DBP au necesitat semnificativ mai mult timp sub VAP comparativ cu cei fără DBP sau cu forme ușoare.

VAP – concentrația de O₂: DBP grad ușor: 31,16%, grad mediu: 39,08%, grad sever: 51,50%. Fără DBP: 42,37%. Analiză statistică: (F = 5,21, p = 0,003), cu diferență semnificativă statistic. Copiii cu DBP severă au necesitat o concentrație de oxigen semnificativ mai mare în cadrul ventilației asistate, comparativ cu celelalte loturi.

Concluzie generală: nCPAP nu a evidențiat diferențe semnificative între loturi. În schimb, VAP a evidențiat diferențe semnificative atât în durată cât și în concentrația de O₂ necesară, mai ales la copiii cu DBP moderată și severă. Aceste date susțin ideea că forme mai severe de DBP implică o dependență respiratorie mai mare și o necesitate crescută de oxigenoterapie susținută.

Analiza parametrilor VAP în funcție de gradul DBP a evidențiat, că în lotul de studiu copiii încadrați în gradul ușor au constituit 7,26% cazuri, în gradul mediu – 15,4% cazuri, în gradul sever

– 54,7% cazuri; în lotul de control s-au înregistrat 8,11% de cazuri, cu o diferență semnificativă între loturi și gradele DBP ($\chi^2=31,27$; $p<0,0001$) datele sunt prezentate în tabelul 32.

Tabelul 32. Interrelațiile VAP, numărul de zile, concentrația de O₂ și gradul DBP

Parametri VAP	DBP grad ușor (n=19)		95% IC	DBP grad mediu (n=13)		95% IC	DBP grad sever (n=16)		95% IC	Control (n=52)		95% IC
	M	DD		M	SD		M	SD		M	SD	
VAP, câte zile	7,26	5,12	4,78-9,75	15,46	11,57	8,47-22,46	54,75	33,21	37,05-72,45	8,11	7,25	5
F=31,277; p<0,0001												
VAP concentrația de O ₂	31,1	15,62	23,63-38,69	39,08	13,68	30,81-47,35	51,50	19,71	41,00-62,00	42,37	12,92	37,26-47,48
F=5,21; p>0,003												

Un alt indicator relevant privind suportul respirator la prematuri: HFOV (High-Frequency Oscillatory Ventilation), un mod de ventilație intensiv, utilizat în special la prematurii cu afectare respiratorie severă. Utilizarea HFOV în funcție de gradul de DBP: grad ușor: 92,9%, grad mediu: 80,0%, grad sever: 62,5% cazuri. Lot fără DBP: 5,9% cazuri. Analiză statistică: ($\chi^2 = 64,432$, $p < 0,0001$), fiind constată semnificativ statistic între loturi.

Utilizarea semnificativ mai mare a HFOV în lotul cu DBP comparativ cu cel fără DBP subliniază gravitatea disfuncției respiratorii neonatale la acești prematuri. Datele susțin ideea că HFOV este un indicator predictiv precoce al riscului de DBP, fiind utilizat aproape exclusiv în cazurile cu afectare respiratorie severă.

Tabelul 33. Asocierea dintre HFOV și gradul DBP

HFOV	Copii cu DBP (n=53)		Copii fără DBP (n=52)		x ² , gl=1, p
	Da	%	Da	%	
DBP grad ușor	26	92,9	3	5,9	$\chi^2=64,432$; $p<0,0001$
DBP grad mediu	8	80			
DBP grad sever	10	62,5			

3.6. Evaluarea modificărilor radiologice la copiii cu displazie bronhopulmonară

Radiografia toracică a fost o metodă standard de diagnostic în practica clinică pentru identificarea displaziei bronhopulmonare (DBP), iar sistemele de notare radiografică au fost dezvoltate pentru a evalua severitatea clinică a acestei afecțiuni [62,188,189]. Totuși, radiografia toracică prezintă anumite limitări, cum ar fi suprapunerea structurii, ceea ce a dus la controverse privind fiabilitatea acestei tehnici pentru diagnosticarea DBP [185].

În ultimii ani, tehnologia imagisticii toracice pediatrice a înregistrat progrese, având un impact semnificativ asupra diagnosticării DBP. Aceste progrese facilitează ghidarea tratamentului sindromului de detresă respiratorie și contribuie la reducerea riscului de dezvoltare ulterioară a DBP, permițând totodată o monitorizare mai eficientă a patologiei pulmonare cronice pe termen lung [62,188,206,217].

Examinările radiologice inițiale, cum ar fi radiografia toracică, joacă un rol important în determinarea severității DBP și în diferențierea acesteia de alte afecțiuni, cum ar fi atelectazia, pneumonia și sindromul de pierdere de aer. Radiografia toracică poate evidenția modificări ale volumului pulmonar, precum atelectazie și hiperinflație, edem pulmonar și emfizem interstițial. De asemenea, pot fi vizualizate semne de hipertensiune pulmonară asociate cu trunchiul arterial pulmonar dilatat și, în cazuri extreme, chiar cardiomegalie [185].

În ceea ce privește criteriile radiologice majore, sunt recunoscute modificări precum distensia toracică semnificativă în zonele bazale, opacitățile cu contur șters în regiunile medii și superioare ale plămânilor, atelectaziile subsegmentare, fibroză pulmonară, chisturi aerice mari și emfizem interstițial [62,188,215].

În cadrul studiului, radiografia pulmonară a fost realizată la toți copiii incluși pentru confirmarea diagnosticului. Analizând rezultatele modificărilor radiologice, s-a constatat că atelectaziile discoidale au fost prezente la 49,1% dintre copiii cu DBP, comparativ cu doar 13,5% în grupul de control, diferență semnificativă statistic ($\chi^2=15,431$; $p<0,0001$). De asemenea, atelectaziile subsegmentare au fost observate în 47,2% dintre copiii cu DBP, în timp ce în grupul de control această afecțiune a fost prezentă în doar 25% din cazuri, cu o diferență semnificativă statistic ($\chi^2=5,586$; $p=0,018$). Studiul de față a evidențiat modificările radiologice și clinice semnificative la prematurii cu displazie bronhopulmonară (DBP), subliniind impactul acestei afecțiuni asupra sănătății pulmonare pe termen lung. În ceea ce privește semnele imagistice, zonele de emfizem, care indică prezența obstrucției bronșice localizate, au fost observate într-o proporție semnificativ mai mare la prematurii cu DBP (62,3% cazuri) comparativ cu subiecții din lotul de control, unde aceste semne au fost întâlnite doar în 5,8% din cazuri, ($\chi^2=37,182$; $p<0,0001$). Această diferență subliniază deteriorarea funcției pulmonare asociate cu DBP și riscurile de dezvoltare a unor anomalii respiratorii structurale.

De asemenea, sectoarele de fibroză pulmonară au fost detectate la 50,9% dintre copiii cu DBP, în timp ce în grupul de control doar 11,5% dintre prematuri au prezentat astfel de modificări, ceea ce sugerează o incidență crescută a leziunilor pulmonare persistente la copiii cu DBP, ($\chi^2=18,911$; $p<0,0001$). Semnele de hipertransparență pulmonară, care reflectă pierderi de aer în structura pulmonară, au fost observate la 47,2% dintre prematuri cu DBP, în contrast cu doar 1,9% dintre prematurii fără DBP. Un alt aspect semnificativ l-a constituit prezența formațiunilor

microchistice, observate la 41,5% dintre prematurii cu DBP, comparativ cu doar 5,8% la copiii fără DBP, ($\chi^2=18,482$; $p<0,0001$).

În ceea ce privește perioadele de spitalizare, acestea au fost asociate cu modificări radiologice semnificative la 52,8% dintre copiii cu DBP, față de 28,8% dintre cei din lotul de control care dezvoltau pneumonii. Aceste date sugerează că, deși infecțiile respiratorii sunt comune în rândul prematurilor, copiii cu DBP au un risc mai mare de a dezvolta astfel de infecții și, prin urmare, necesită o monitorizare și o intervenție mai riguroasă pentru a preveni complicațiile grave, frecvența și diferențele acestora pe loturi fiind redată în figura 13.

Sindromul bronhoobstructiv a fost depistat la 58,5% dintre prematurii cu DBP, un semn al dificultăților respiratorii persistente, iar acest lucru contrastează cu 28,8% dintre subiecții din grupul de control, ($\chi^2=9,370$; $p=0,002$), evidențiind astfel impactul pe termen lung al DBP asupra sănătății respiratorii. Frecvența crescută a acestui sindrom în rândul prematurilor cu DBP arată necesitatea unei gestionări adecvate a acestor copii, pentru a minimiza riscurile pe termen lung, inclusiv dezvoltarea unor afecțiuni respiratorii cronice.

În concluzie, aceste date confirmă faptul că displazia bronhopulmonară reprezintă o afecțiune cu multiple complicații pe termen lung, afectând în mod semnificativ structura și funcția pulmonară a prematurilor, în special la cei cu grade severe ale bolii.

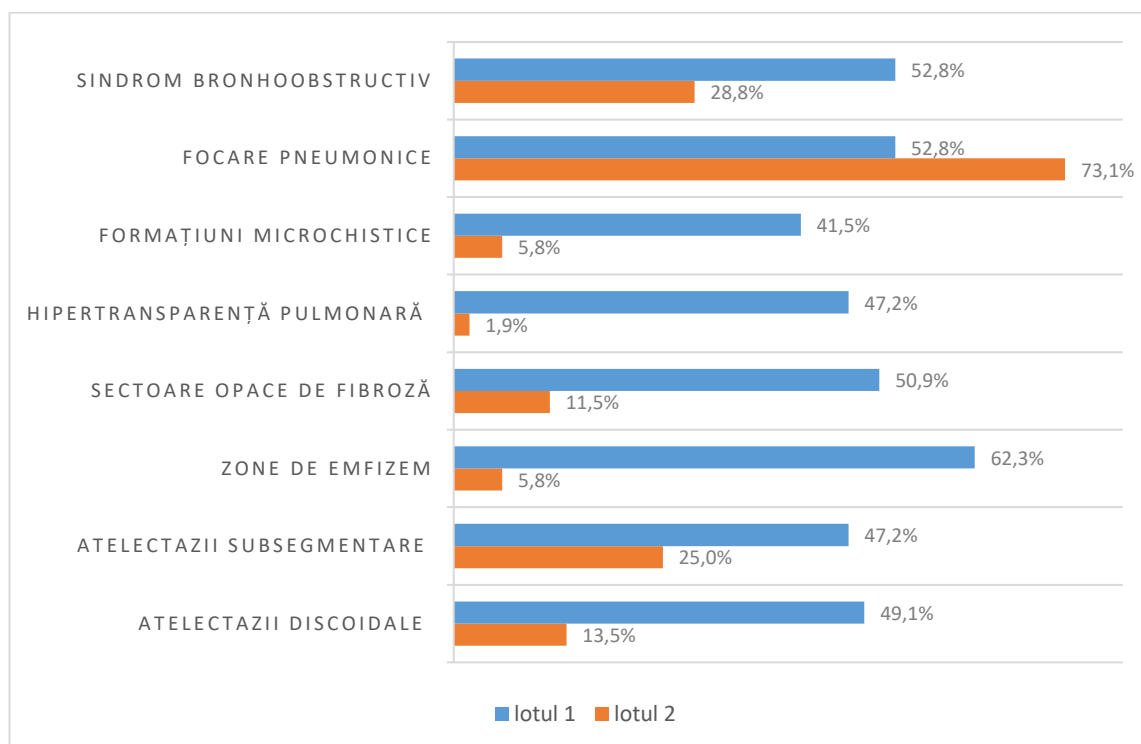


Figura 12. Modificările radiografiei cutiei toracice la copiii cu displazie bronhopulmonară.

Analiza rezultatelor investigației radiologice pulmonare a relevat diferență statistic semnificativă între toate tipurile de modificări ale substratului bronhopulmonar cu excepția focarelor pneumonice, care au fost depistate mai mult la copiii fără DBP, dar care prezentau bronhopneumonii.

Rezultatele analizei imagistice pulmonare la copiii cu displazie bronhopulmonară (DBP), în funcție de gradul de severitate, au evidențiat modificări semnificative care susțin impactul severității DBP asupra structurii pulmonare. Astfel, modificările observate, cum ar fi atelectaziile discoidale și subsegmentare, emfizemul pulmonar, formarea de microchisturi și prezența focarelor pneumonice, sugerează o legătură directă între severitatea DBP și complexitatea leziunilor pulmonare.

Atelectaziile discoidale au fost observate la 50% dintre copiii cu DBP de grad ușor, 38,5% dintre cei cu DBP de grad mediu și 56,3% dintre cei cu DBP de grad sever, cu diferențe semnificative între grupuri ($\chi^2=16,502$; $p<0,001$), subliniind faptul că acest tip de leziune este mai frecvent în formele severe de DBP

Atelectaziile subsegmentare au fost observate în 41,7% dintre copiii cu DBP de grad ușor și în 38,5% dintre cei cu DBP de grad mediu ($\chi^2=7,956$; $p=0,047$), evidențiind o prevalență similară între formele ușoare și medii, dar mai scăzută în formele severe

Emfizemul pulmonar a fost semnificativ mai frecvent la copiii cu DBP de grad sever (87,5%), comparativ cu 58,3% în cazul celor cu DBP de grad ușor și 38,5% în cazul celor cu grad mediu ($\chi^2=45,138$; $p<0,0001$). Aceste date sugerează un impact major al DBP asupra dezvoltării emfizemului pulmonar în formele severe

Formațiunile microchistice au fost observate la 33,3% dintre copiii cu DBP de grad ușor, 53,8% dintre cei cu grad mediu și 43,8% dintre cei cu grad sever ($\chi^2=20,502$; $p<0,0001$), fiind un indicator caracteristic al afecțiunilor pulmonare obstructive, cu o prevalență mai mare în formele de severitate medie

Focarele pneumonice au fost detectate la 41,7% dintre copiii cu DBP de grad ușor, 76,9% dintre cei cu grad mediu și 50% dintre cei cu grad sever ($\chi^2=9,177$; $p=0,027$), ceea ce sugerează un risc mai mare de infecții pulmonare în formele medii de DBP, având implicații importante pentru tratamentele antibacteriene și gestionarea riscurilor infecțioase la acești copii.

Sindromul bronhoobstructiv a fost un indicator semnificativ al afectării funcției respiratorii în rândul copiilor cu displazie bronhopulmonară (DBP). Astfel, acesta a fost observat în 62,5% dintre copiii cu DBP de grad ușor, în 38,5% dintre cei cu grad mediu și în 68,8% dintre cei cu DBP de grad sever ($\chi^2=12,329$; $p=0,006$), sugerând că acest sindrom devine mai frecvent și mai sever pe măsură ce gradul DBP crește, afectând în mod direct căile respiratorii și agravând funcția pulmonară.

Semnele de hipertransparență pulmonară, care indică o expansiune anormală a plămânilor și reflectă prezența tulburărilor bronhoobstructive, au fost observate în 45,8% dintre copiii cu DBP de grad ușor, 38,5% dintre cei cu grad mediu și 56,3% dintre cei cu grad sever ($\chi^2=30,103$; $p<0,0001$). Aceste modificări imagistice sunt asociate cu afectarea structurală și funcțională a plămânilor și sunt mai pronunțate în formele severe ale bolii, subliniind impactul semnificativ al DBP asupra dezvoltării și menținerii sănătății pulmonare la prematuri.

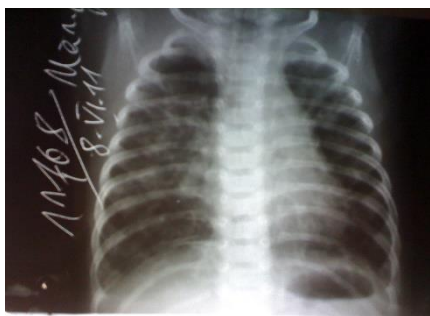
În ceea ce privește fibroza pulmonară, zonele opace de fibroză au fost identificate în 54,2% dintre copiii cu DBP de grad ușor, în 46,2% dintre cei cu grad mediu și în 50,0% dintre cei cu DBP de grad sever ($\chi^2=19,172$; $p<0,0001$), arătând o prevalență semnificativă a fibrozei în toate formele de DBP. Aceste semne imagistice sunt recunoscute în literatura de specialitate ca fiind indicii tipici ai displaziei bronhopulmonare, iar rezultatele obținute confirmă asocierea între fibroza pulmonară și severitatea DBP [185,190,191].

Aceste date subliniază complexitatea și impactul semnificativ al DBP asupra sănătății pulmonare a prematurilor, iar prezența modificărilor imagistice, inclusiv sindromul bronhoobstructiv, hipertransparența și fibroza pulmonară, evidențiază nevoia unei monitorizări riguroase și a unor intervenții terapeutice timpurii, în special pentru formele severe ale bolii.

Tabelul 34. Modificările imagistice pulmonare în diferite grade de severitate ale DBP

	DBP grad ușor (n=24)		DBP grad mediu (n=13)		DBP grad sever (n=16)		P
	Da	%	Da	%	Da	%	
Atelectazii discoidale	12	50,0	5	38,5	9	56,3	$\chi^2=16,502$; $p=0,001$
Atelectazii subsegmentare	10	41,7	5	38,5	10	62,5	$\chi^2=7,956$; $p=0,047$
Zone de emfizem	14	58,3	5	38,5	14	87,5	$\chi^2=45,138$; $p<0,0001$
Formațiuni microchistice	8	33,3	7	53,8	7	43,7	$\chi^2=20,502$; $p<0,0001$
Focare pneumonice	10	41,7	10	76,9	8	50,0	$\chi^2=9,9177$; $p=0,027$
Sindrom bronhoobstructiv	15	62,5	5	38,5	11	68,8	$\chi^2=13,948$; $p=0,006$
Sectoare opace de fibroză	13	54,2	6	46,2	8	50,0	$\chi^2=19,172$; $p<0,0001$
Hipertransparență pulmonară	11	48,5	5	38,5	9	56,3	$\chi^2=30,103$; $p<0,0001$

Pentru obiectivizarea datelor imagistice caracteristice dezvoltării evolutive a DBP, sunt prezentate imaginile radiografice cu diferite modificări (figurile 14 –18).



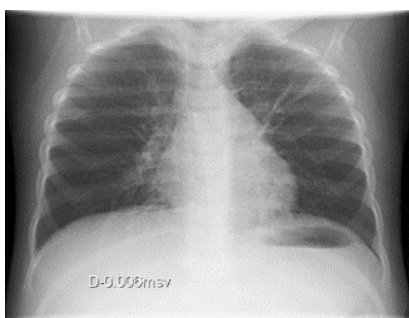
Pneumonie segmentară
(S-5) pe dreapta, sindromul
bronho-obstructive copil
vârsta 2 ani

Figura 13. Examen radiologic la copil cu DBP vîrsta de 2 ani



Desenul pulmonar intensificat,
fibrotizat, deformat; bilateral difuz
formațiuni microchistice (semne de
DBP)
Vârsta copilului pînă 1 luna

Figura 14. Examen radiologic la copil DBP vîrsta pînă 1 lună



Atelectazie
subsegmentară S3 pe
stînga, sindromul bronho-
obstructiv
Copil vîrsta de 2,5 luni

Figura 15. Examen radiologic la copil DBP 2 ani 5 luni



Desen deformat, atelectazie discoidă
S2, sindrom bronhoobstructiv,
hiperinflație, pneumonie S7

Figura 16. Examen radiologic la copil cu DBP vîrsta de 8 luni

	Plămânii hiperaerați, sindrom obstructiv; desen pulmonar deformat, fibrotizat; formațiuni microchistice difuze bilateral, pe dreapta în atelectazia discoidă S2, vârsta copilului 1-2 luni
---	---

Figura 17. **Examen radiologic la copil vârsta pînă la 2 luni**

Displazia bronhopulmonară (DBP) asociată cu afectarea ventilației obstructive și emfizemul pulmonar este considerată un tip nou de DBP, distinct de forma tipică, având caracteristici și rezultate clinice și patologice diferite. Astfel, clasificarea convențională radiografică în patru etape, utilizată pentru forma tipică, nu este aplicabilă în cazul acestui nou tip de DBP.

Studiul realizat a comparat imaginile cu raze X toracice pentru formele ușoară, moderată și severă de DBP, înregistrând modificări precum atelectazii discoidale, zone de emfizem, sectoare opace de fibroză, hipertransparență pulmonară și formațiuni microchistice, fiecare având o pondere diferită în funcție de severitatea bolii. Deși radiografia toracică nu este un instrument decisiv pentru evaluarea severității DBP, aceasta păstrează o valoare predictivă, arătând că, pe măsură ce DBP devine mai severă, modificările caracteristice apar mai devreme în imaginile radiologice.

Este important de menționat că radiografia toracică are o specificitate diagnostică relativ scăzută pentru DBP la copii, motiv pentru care este folosită mai mult ca un instrument auxiliar în diagnosticul și stadializarea acestei patologii.

3.7. Evaluarea modificărilor prin tomografie computerizată pulmonară la copiii cu displazie bronhopulmonară

Conform literaturii de specialitate, tomografia computerizată (CT) poate oferi dovezi obiective și definitive despre leziunile structurale pulmonare, având astfel un rol important în ghidarea intervențiilor viitoare și în stabilirea unor imagini de referință ale plămânilor pentru pacienții cu displazie bronhopulmonară (DBP). Aceasta se poate integra în cele patru etape de diagnostic al patologiei, oferind o evaluare detaliată a modificărilor pulmonare.

Cercetările noastre privind modificările la tomografia computerizată pulmonară efectuate asupra copiilor incluși în lotul de studiu au relevat diferențe semnificative din punct de vedere statistic. Astfel, opacitățile de sticlă mată au fost observate în 75,5% dintre prematurii cu DBP, comparativ cu 9,6% în lotul copiilor fără DBP, cu o variație semnificativă ($\chi^2=46,484$; $p<0,0001$).

Opacitățile liniare reticulare au fost prezente la 67,9% dintre copiii cu DBP, în contrast cu doar 11,5% în lotul de control, evidențiind o diferență semnificativă ($\chi^2=34,771$; $p<0,0001$).

Un criteriu CT valoros pentru diagnosticarea DBP sunt ariile infiltrative atelectatice, care au fost vizualizate la 79,2% dintre copiii din lotul de studiu și la doar 32,7% în lotul de control, diferență semnificativă ($\chi^2=23,108$; $p<0,0001$). Modificările de atenuare mozaică au fost observate la 71,7% dintre prematurii cu DBP, comparativ cu 32,7% în grupul de control, cu o diferență substanțială ($\chi^2=16,010$; $p<0,0001$).

De asemenea, protocolul CT pulmonar a indicat frecvent prezența aderențelor pleuropulmonare în 69,8% dintre prematurii cu DBP și în 44,2% dintre cei fără DBP, cu o diferență statistic ușor semnificativă ($\chi^2=7,013$; $p=0,008$). Aceste rezultate subliniază importanța tomografiei computerizate în diagnosticarea și evaluarea severității DBP, în special pentru a identifica modificările structurale care nu sunt întotdeauna vizibile prin alte metode imagistice.

În analiza modificărilor imagistice la tomografia computerizată (CT) la copiii prematuri, au fost observate mai multe modificări semnificative și nesemnificative între lotul cu DBP și lotul de control. Hiperinflația a fost prezentă în 37,7% din cazuri în lotul de bază, comparativ cu 34,6% în lotul de control, diferență statistic nesemnificativă ($\chi^2=0,111$; $p=0,739$). Îngroșările peribronșice, care indică afectarea arborelui bronșic, au fost observate la 67,9% dintre copiii cu DBP, față de 42,3% în lotul de control, o distincție semnificativă ($\chi^2=6,966$; $p=0,008$).

Emfizemul pulmonar a fost prezent în 62,3% dintre copiii cu DBP și doar în 17,3% dintre prematurii fără DBP, cu diferență statistic semnificativă ($\chi^2=22,104$; $p<0,0001$). Bulele aerice, un criteriu imagistic semnificativ pentru DBP, au fost frecvent întâlnite la 58,5% dintre copiii cu DBP și doar la 13,5% dintre cei fără DBP, diferență semnificativă ($\chi^2=23,046$; $p<0,0001$). Factorii cauzali ai DBP sunt responsabili pentru dezvoltarea fibrozei pulmonare, care a fost observată la 64,2% dintre copiii cu DBP, comparativ cu doar 11,5% în grupul de control, cu diferență statistic semnificativă ($\chi^2=30,809$; $p<0,0001$).

Zonele de consolidare pulmonară au fost observate în 49,1% dintre copiii cu DBP și în 26,9% dintre cei din grupul de control, fără diferență semnificativă statistic ($\chi^2=5,453$; $p=0,020$). De asemenea, semnele de distorsiune a structurilor bronhopulmonare au fost identificate la 56,6% dintre copiii cu DBP, comparativ cu doar 3,8% în grupul de control, diferență relevantă din punct de vedere statistic ($\chi^2=34,480$; $p<0,0001$).

Referitor la gradele de severitate ale DBP, semnul imagistic distinctiv de tip „sticlă mată” a fost prezent în proporții diferite la copiii cu DBP, astfel: 75,0% în gradul ușor, 92,3% în gradul mediu și 62,5% în gradul sever, cu diferență semnificativă statistic între grupuri ($\chi^2=49,090$; $p<0,0001$). Aceste rezultate subliniază importanța tomografiei computerizate în identificarea și

evaluarea modificărilor structurale pulmonare în cazul prematurilor cu DBP, având un rol semnificativ în stabilirea gradului de severitate și în monitorizarea evoluției bolii.

Opacitățile liniare reticulare au fost observate la copiii cu DBP în funcție de severitatea bolii: 62,5% dintre copiii cu DBP de grad ușor, 84,6% dintre cei cu DBP de grad mediu și 62,5% dintre cei cu DBP de grad sever, diferențele fiind semnificative față de lotul-martor, în care opacitățile liniare au fost prezente doar în 11,5% din cazuri (6 cazuri), date relevante între gradele de severitate ($\chi^2=36,771$; $gl=3$; $p<0,0001$).

Ariile infiltrative atelectatice au fost prezentate la 87,5% dintre copiii cu DBP de grad ușor, 84,6% dintre cei cu DBP de grad mediu și 62,5% dintre cei cu DBP de grad sever, cu o variație semnificativă ($\chi^2=25,747$; $gl=3$; $p<0,0001$).

Atenuarea mozaică a fost raportată în 70,8% dintre copiii cu DBP de grad ușor, 76,9% dintre cei cu DBP de grad mediu și 68,8% dintre cei cu DBP de grad sever, cu diferență semnificativă între gradele de severitate ($\chi^2=16,215$; $gl=3$; $p<0,001$). Aceste modificări imagistice reflectă gradul de afectare pulmonară și sunt semnificative în evaluarea severității DBP.

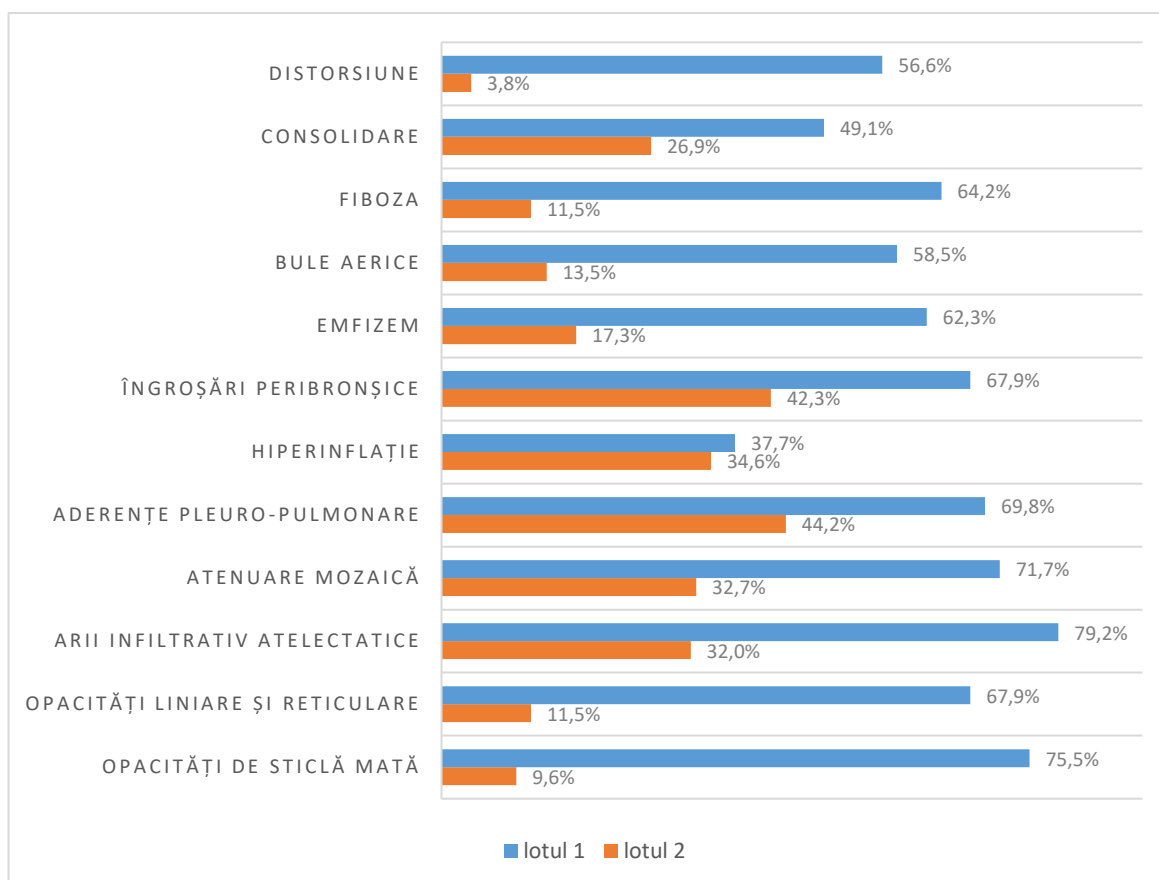


Figura 18. Modificările la tomografia computerizată pulmonară în funcție de lotul de cercetare

Aderențele pleuropulmonare au fost observate la 79,2% dintre copiii cu DBP de grad ușor, 61,5% dintre cei cu DBP de grad mediu și 62,5% dintre cei cu DBP de grad sever, cu o diferență semnificativă între gradele de severitate ($\chi^2=8,584$; $gl=3$; $p=0,035$).

Hiperinflația pulmonară la prematurii cu DBP a fost prezentă în 37,5% dintre cei cu DBP de grad ușor, 46,2% dintre cei cu DBP de grad mediu și 31,3% dintre cei cu DBP de grad sever, fără diferență semnificativă statistic ($\chi^2=0,802$; $gl=3$; $p=0,849$).

Emfizemul pulmonar a fost identificat la 62,5% dintre copiii cu DBP de grad ușor, 38,5% dintre cei cu DBP de grad mediu și 81,3% dintre cei cu DBP de grad sever, cu o diferență semnificativă ($\chi^2=27,576$; $gl=3$; $p<0,0001$). Bulele aerice au fost observate la 66,7% dintre copiii cu DBP de grad ușor, 38,5% dintre cei cu DBP de grad mediu și 62,5% dintre cei cu DBP de grad sever, cu o variație semnificativă ($\chi^2=26,110$; $gl=3$; $p<0,0001$).

Fibroza pulmonară a fost constatată la 50,0% dintre copiii cu DBP de grad ușor, 84,6% dintre cei cu DBP de grad mediu și 68,8% dintre cei cu DBP de grad sever, cu diferență notabilă ($\chi^2=35,299$; $gl=3$; $p<0,0001$).

Consolidarea pulmonară a fost prezentă la 41,7% dintre copiii cu DBP de grad ușor, 69,2% dintre cei cu DBP de grad mediu și 43,8% dintre cei cu DBP de grad sever, cu o variație semnificativă ($\chi^2=8,443$; $gl=3$; $p=0,038$).

Distorsiunea structurilor pulmonare a fost observată la 58,3% dintre copiii cu DBP de grad ușor, 53,8% dintre cei cu DBP de grad mediu și 56,3% dintre cei cu DBP de grad sever, cu o diferență statistică semnificativă între gradele de severitate ale DBP ($\chi^2=34,561$; $gl=3$; $p<0,0001$).

Aceste date imagistice sunt esențiale pentru înțelegerea modului în care severitatea DBP influențează structurile pulmonare.

Tabelul 35. Asocierea schimbărilor CT pulmonare cu gradele DBP

Semne CT pulmonare	DBP grad ușor (n=24)		DBP grad mediu (n=13)		DBP grad sever (n=16)		P
	Da	%	Da	%	Da	%	
Sticlă mată	18	75,0	12	92,3	10	62,5	$\chi^2=49,090$; $p<0,0001$
Opacități liniare reticulare	15	62,5	11	84,6	10	62,5	$\chi^2=36,771$; $p<0,0001$
Arii infiltrative atelectatice	21	87,5	11	84,6	10	62,5	$\chi^2=25,747$; $p<0,0001$
Atenuare mozaică	17	70,8	10	76,9	11	68,8	$\chi^2=16,215$; $p=0,001$
Aderențe pleuropulmonare	19	79,2	8	61,5	10	62,5	$\chi^2=8,584$; $p=0,035$
Hiperinflație	9	37,5	6	46,5	5	31,3	$\chi^2=0,802$; $p=0,849$
Emfizem	15	53,6	7	70,0	15	93,8	$\chi^2=27,576$; $p<0,0001$
Bule aerice	16	66,7	5	38,5	10	62,5	$\chi^2=26,110$; $p<0,0001$
Fibroză	12	50,0	11	84,6	11	68,8	$\chi^2=35,299$; $p<0,0001$
Consolidare	10	41,7	9	69,2	7	43,8	$\chi^2=8,443$; $p=0,038$
Distorsiune	14	58,3	7	53,8	9	56,3	$\chi^2=34,561$; $p<0,0001$

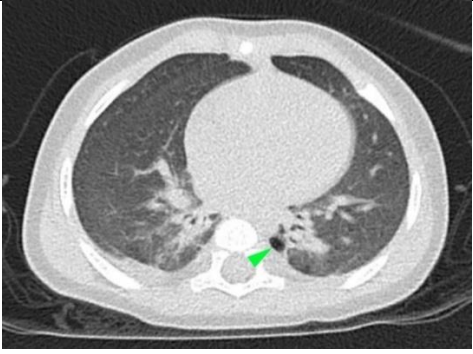
	Tomografie computerizată toracică (secțiune axială) la un pacient pediatric cu displazie bronhopulmonară severă. Se evidențiază zone de hiperinflație alternante cu opacități peribronhovasculare și fibroză interstițială, aspect sugestiv pentru remodelare pulmonară cronică. Săgeata verde indică o bulă pleurală subpleurală, apărută cel mai probabil în
---	---

Figura 19. Bula subpleurală – aspect CT la copiii cu DBP

Mecanismul de bază al formării bulei este de obstrucție extrinsecă sau intrinsecă a căilor respiratorii, care cauzează *air trapping* (captarea aerului), distensia și ulterior emfizemul. Cel mai frecvent este afectat lobul superior stâng (42%), urmat de lobul mediu drept (35%) și lobul superior drept (21%) .

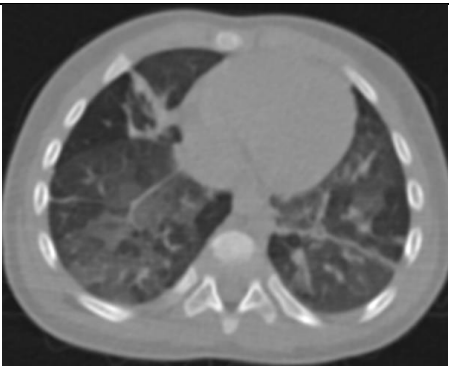
	Imaginea CT a unui copil cu DBP prezintă un model de ventilație inegală în mozaic, asociat cu hiperinflație bilaterală și bronșiectazii de tracțiune în regiunile bazale. Modificările structurale observate indică un proces fibrotic avansat al parenchimului pulmonar.
--	--

Figura 20. Hipertransparența pulmonară la copiii cu DBP

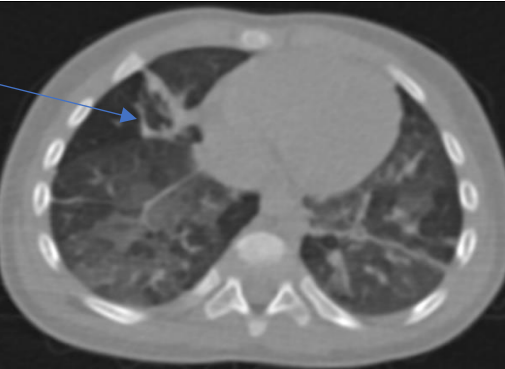
	La examinarea CT toracică în secțiune axială se observă modificări sugestive pentru : Zone difuze de hiperinflație bilaterală, modificări interstițiale sub forma unor opacități liniare, triunghiulare și reticulare fine, cu distribuție predominant peribronhovasculară și subpleurală; zone de mozaicism ventilator (indicat cu săgeată).
---	--

Figura 21. Opacități triunghiulare subpleurale la copii cu DBP

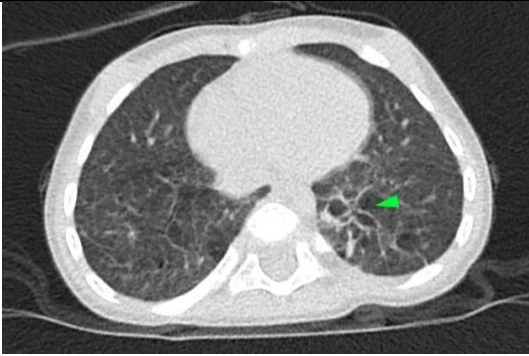
	Imaginea prezentată este o secțiune axială dintr-o tomografie computerizată (CT) toracică, a unui copil cu DBP și indică modificări pulmonare sugestive: opacități reticulare fine bilateral, în special în câmpurile inferioare, sugerând modificări interstițiale, bronhiectazii cilindrice discrete sunt vizibile în segmentul posterior al lobului inferior drept (marcate cu săgeata verde).
---	--

Figura 22. **Modificări interstițiale reticulare – aspect CT**

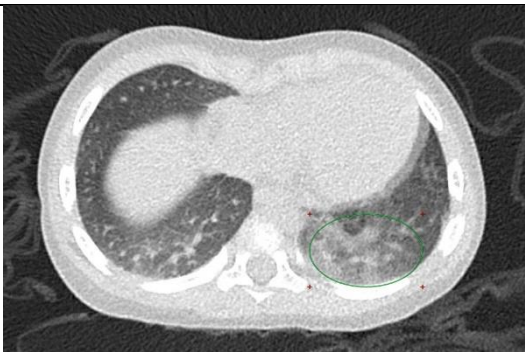
	Imaginea redată reprezintă o secțiune axială a unei tomografii computerizate (CT) toracice, în care, la nivelul regiunii bazale a plămânului drept (marcată prin conturare), se observă zone cu aspect de „sticlă mată”.
--	---

Figura 23. **Modificări arii de sticlă mată la copiii cu DBP**

	Imaginea CT toracică ilustrată relevă benzi pneumofibrotice bilaterale, indicate prin săgeți verzi, localizate preponderent peribronhovascular și subpleural. Aceste leziuni reflectă un proces cronic de remodelare pulmonară, caracteristic displaziei bronhopulmonare.
---	--

Figura 24. **Modificări în benzi pneumofibrotice la copiii cu DBP**

3.8. Criteriile de prognostic în realizarea displaziei bronhopulmonare la copiii din nașterile premature

Criteriile de prognostic în dezvoltarea displaziei bronhopulmonare (DBP) la copiii proveniți din nașteri premature includ o serie de factori clinici și paraclinici relevanți, ce reflectă severitatea

afecțiunii respiratorii în perioada neonatală. Printre cei mai importanți predictorii se numără vârsta gestațională scăzută și greutatea mică la naștere, durata prelungită a ventilației mecanice invazive (VAP) și a terapiei cu presiune pozitivă continuă în căile aeriene (nCPAP), necesitatea administrării repetate de surfactant și valori reduse ale saturației periferice a oxigenului (SpO_2). Prezența comorbidităților, precum infecțiile perinatale, sepsisul sau persistența canalului arterial, poate agrava evoluția respiratorie și crește riscul de apariție a DBP.

Evaluarea acestor parametri în perioada neonatală timpurie permite identificarea precoce a nou-născuților cu risc crescut și implementarea unor strategii individualizate de prevenție și tratament.

Copiii care au fost supuși ventilației mecanice prelungite în perioada neonatală și în cea neonatală timpurie necesită o observație clinică atentă de către o echipă de specialiști (pneumolog, pediatru, neurolog etc.).

Luarea în considerare a anumitor factori de prognostic pentru dezvoltarea DBP la copii va contribui la identificarea cât mai devreme posibil a unui grup de pacienți cu risc înalt de a dezvolta boala și la posibilitatea de a efectua măsuri care să prevină apariția bolii sau să reducă severitatea acesteia.

Pentru a investiga interacțiunea intermitentă a multiplilor factori de risc în dezvoltarea DBP s-a folosit modelarea prin regresia logistică multiplă.

Din toți factorii examinați, au intrat doar șase factori (nașterea prin cezariană, Scorul Apgar la 5 minute, greutatea la naștere, VAP, frecvența respiratorie).

Nașterea prin cezariană este asociată cu un risc crescut de probleme respiratorii la nou-născuți, mai mare decât în cazul nașterii spontane sau induse, dar acest risc scade odată cu avansarea gestației. Pentru a diminua incidența acestor probleme, este esențial să se promoveze nașterea naturală, să se evite intervențiile chirurgicale inutile și să se asigure o îngrijire prenatală adecvată. Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a semnalat o creștere îngrijorătoare a ratelor de cezariană la nivel global, de la aproximativ 7% în 1990 la 21% în 2015, depășind astfel rata ideală recomandată de 10% până la 15%.

Cezariana are efecte atât pe termen scurt, cât și pe termen lung asupra nou-născuților. Pe termen scurt, aceasta perturbă stabilirea microbiotei intestinale, rezultând un microbiom similar cu cel al pielii mamei, mai degrabă decât cu cel vaginal. Această modificare poate crește riscul de infecții precoce și de boli netransmisibile, cum ar fi bolile inflamatorii, alergiile și afecțiunile metabolice. Pe termen lung, copiii născuți prin cezariană au un risc mai mare de a dezvolta astm bronșic, respirație șuierătoare și infecții respiratorii. De asemenea, nașterea prin cezariană este asociată cu o rată crescută de internare a nou-născuților în unitățile de terapie intensivă, cu complicații respiratorii și scoruri APGAR scăzute la 5 minute. Deși o cezariană singulară poate să

nu provoacă direct boli neonatale, copiii prematuri prezintă un risc mai mare de îmbolnăvire comparativ cu cei născuți la termen. În plus, nașterile electiv prin cezariană efectuate prea devreme au contribuit la o creștere a nașterilor prematurilor târziu, având un impact semnificativ asupra morbidității și mortalității neonatale. Un studiu retrospectiv care a inclus 2228 de nou-născuți a arătat că sugarii născuți prin cezariană la 35, 36 și 37 de săptămâni au avut un risc de 10 ori, 2 ori și respectiv 1,5 ori mai mare de a suferi de afecțiuni adverse severe.

Vârsta gestațională și greutatea la naștere: Prematuritatea și greutatea mică la naștere sunt cei mai puternici predictor ai DBP, cu incidența și severitatea invers proporționale cu ambele. Canadian Neonatal Network a raportat că 28,1% dintre sugarii supraviețuitori născuți cu mai puțin de 25 de săptămâni de gestație au dezvoltat DBP (definit ca consumul de oxigen la 36 de săptămâni PMA după utilizarea oxigenului în a 28 zi după naștere), comparativ cu doar 4% dintre sugarii născuți la 29 de ani. 32 de săptămâni de gestație [49,210]. Într-o cohortă națională israeliană, 50,1% dintre sugarii supraviețuitori născuți la 24-25 de săptămâni de gestație au dezvoltat DBP diagnosticat de necesarul de oxigen la 36 de săptămâni PMA, comparativ cu doar 4,1% născuți între 30-32 de săptămâni [211]. În aceeași cohortă, 29,3% dintre sugarii care s-au născut cu greutatea la naștere între 1000g și 1500g și peste 70% dintre sugarii cu greutatea la naștere mai mică de 1000g au dezvoltat DBP. În Rețeaua de Cercetare Neonatală NICHD, incidența DBP la sugarii născuți la 23 de săptămâni de gestație a fost de 73%, dintre care 56% au dezvoltat boală severă [109]. La 28 de săptămâni de gestație, 23% dezvoltă BPD, boala severă fiind găsită doar la 8%. Morbiditățile respiratorii și insuficiența respiratorie rămân probleme majore în rândul nou-născuților prematuri. Managementul principal al insuficienței respiratorii severe la nou-născuți este îngrijirea de susținere prin ventilație mecanică (VM). Totuși, utilizarea VM poate provoca și agrava leziunile pulmonare, cunoscute sub denumirea de leziune pulmonară indusă de ventilator (VILI). VILI reprezintă un factor de risc semnificativ pentru dezvoltarea displaziei bronhopulmonare (DBP) la sugarii cu greutate extrem de mică la naștere (ELBW). Din acest motiv, neonatologii caută să evite și să minimizeze utilizarea VM la nou-născuții prematuri.

În ultima decadă, utilizarea ventilației mecanice ca primă opțiune pentru gestionarea insuficienței respiratorii la sugarii ELBW a scăzut semnificativ. Totuși, VM rămâne uneori o intervenție salvatoare, esențială pentru suportul plămânilor imaturi, atât din punct de vedere structural, cât și funcțional. Rapoartele sugerează că până la 95% dintre sugarii ELBW care supraviețuiesc vor fi expuși la VM în timpul șederii lor în unitățile de terapie intensivă neonatală (NICU), iar între 30% și 80% dintre aceștia necesită ventilație mecanică în primele zile de viață. Acest lucru subliniază o rată semnificativă de eșec a suportului respirator non-invaziv în stadiile incipiente ale vieții sugarii ELBW. Prin urmare, este esențial să se adopte strategii de ventilație care protejează plămânii.

Un studiu retrospectiv al sugariilor prematuri cu greutatea ≤ 1250 g a evaluat impactul nCPAP versus NIPPV sincronizat (SNIPPV). În cohorta de sugari cu greutatea la naștere între 500 și 750 g, NIPPV a fost asociată cu o incidență redusă a rezultatului combinat al DBP și deces în comparație cu nCPAP [139]. Într-un studiu prospectiv randomizat, Bhandari și colab. a comparat SNIPPV cu VM convențional la 41 de sugari cu o greutate la naștere între 600 și 1250 g. Ei au găsit o rată mai mică a DBP și a mortalității în grupul SNIPPV [140]. O meta-analiză a trei studii care au inclus 360 de sugari a concluzionat că NIPPV a fost superioară CPAP în prevenirea ventilației invazive, deși niciuna dintre aceste terapii nu a scăzut BPD [141]. Aceste rezultate au fost susținute de un RCT multinațional mai mare la sugarii ELBW, care nu a arătat nicio diferență în supraviețuirea fără DBP la 36 de săptămâni PMA fie cu CPAP, fie cu NIPPV [142]. Cu toate acestea, o meta-analiză recentă indică faptul că, în comparație cu CPAP, NIPPV sincronizat generat de ventilator poate scădea incidența DBP la sugarii prematuri [143].

Modelarea factorilor de risc pentru dezvoltarea displaziei bronhopulmonare (DBP) la prematuri a evidențiat o serie de predictorii semnificativi, relevanți clinic și statistic. Analiza regresiei logistice a arătat că nașterea prin cezariană reprezintă un factor de risc important ($B = 5,96$; $p = 0,006$), crescând exponențial probabilitatea apariției DBP ($\text{Exp}(B) = 389,36$). Scorul Apgar la 5 minute, deși cu o valoare p marginală ($p = 0,055$), a fost asociat cu un risc crescut ($\text{Exp}(B) = 9,24$), sugerând impactul statusului neonatal imediat asupra evoluției respiratorii. Greutatea la naștere s-a comportat ca un factor protector, fiecare gram suplimentar reducând semnificativ riscul de DBP ($B = -0,01$; $p = 0,004$; $\text{Exp}(B) = 0,990$). În ceea ce privește factorii postnatali, durata ventilației mecanice invazive (VAP) s-a corelat pozitiv cu riscul de DBP ($B = 0,13$; $p = 0,025$), iar valorile mai scăzute ale saturației oxigenului (SpO_2) au fost asociate cu un risc semnificativ mai mare ($B = -0,47$; $p = 0,003$; $\text{Exp}(B) = 0,625$). De asemenea, o frecvență respiratorie crescută a avut o tendință spre semnificație ($p = 0,047$), indicând un posibil marker clinic precoce. Acești factori integrați într-un model predictiv pot contribui la stratificarea riscului și la optimizarea strategiilor preventive în unitățile de terapie intensivă neonatală.

Coeficienții de regresie sunt prezentați în tabelul 36 ($R^2=0,855$).

Tabelul 36. Modelarea factorilor de risc și etiologici pentru stabilirea potențialului DBP

Criterii	B	P	Exp. (B)	95% CI
Naștere prin cezariană	5,96	0,006	389,36	5,679-2,66
Scorul Apgar la 5 minute	2,22	0,55	9,242	0,953-89,622
Greutatea la naștere (g)	-0,01	0,004	0,990	0,983-0,997
VAP număr de zile	0,13	0,025	1,145	1,017-1,290
SpO_2	-0,47	0,003	0,625	0,457-0,855
Frecvența respirației	0,38	0,47	1,47	1,005-2,157

După cum se observă, fiecare zi la VAP este asociată cu probabilitatea mai înaltă de a face DBP (OR=1,06), pe când valoarea SpO₂ mai înaltă este asociată cu un risc redus de a dezvolta precoce caracteristica DBP.

Regresia logistică a fost folosită și pentru a determina impactul multiplilor factori de risc asupra gradului de displazie dezvoltat. Pentru aceasta, toate observațiile au fost clasificate în două grupuri: în primul grup au fost incluși copiii din lotul 2 și copiii din lotul 1 cu grad ușor de DBP, în grupul doi au fost incluși copiii din lotul 1 cu gradele mediu și sever de DBP.

În analiza factorilor de risc pentru dezvoltarea displaziei bronhopulmonare (DBP), s-au identificat mai mulți parametri clinici cu semnificație prognostică. Nașterea prin cezariană a fost asociată cu un risc semnificativ crescut de DBP ($\text{Exp}(B) = 389,36$, $p = 0,006$), ceea ce sugerează un impact important al acestui factor asupra evoluției patologiei pulmonare la nou-născuți. De asemenea, durata ventilației mecanice (VAP) s-a dovedit a fi un factor de risc semnificativ ($\text{Exp}(B) = 1,145$, $p = 0,025$), indicând că expunerea prelungită la această intervenție poate favoriza dezvoltarea DBP. În ceea ce privește greutatea la naștere, aceasta a fost asociată cu un risc scăzut de DBP ($\text{Exp}(B) = 0,990$, $p = 0,004$), sugerează că nou-născuții cu o greutate mai mare sunt mai protejați. Factorii de oxigenare, cum ar fi SpO₂, au avut și ei o semnificație negativă ($\text{Exp}(B) = 0,625$, $p = 0,003$), ceea ce sugerează că o saturație scăzută de oxigen este un factor de risc pentru dezvoltarea DBP. Frecvența respirației, deși asociată cu un risc mai mare ($\text{Exp}(B) = 1,47$, $p = 0,047$), a avut o semnificație doar marginală, indicând necesitatea unor studii suplimentare pentru a înțelege mai bine impactul acesteia asupra patologiei bronhopulmonare cronice. Coeficienții regresiei sunt prezentați în tabelul 37 ($R^2=0,679$).

Tabelul 37. **Modelarea gradului DBP la etapa neonatală**

Variabila	B	P	Exp. (B)	95% CI
Durata aflării la nCPAP (zile)	0,095	0,026	1,099	1,011-1,195
Durata aflării la VAP (zile)	0,158	0,000	1.172	1,073-1,280

Spre deosebire de modelul 2, pentru modelarea probabilității de DBP devine importantă greutatea la naștere a copilului – cu cât masa la naștere a copilului este mai mică, cu atât riscul de dezvoltare a DBP este mai mare.

Rezultatele analizei de regresie logistică evidențiază câțiva factori semnificativi asociați cu riscul dezvoltării displaziei bronhopulmonare la prematuri.

Durata de administrare a suportului respirator cu nCPAP se asociază pozitiv și semnificativ cu riscul de DBP ($B = 0,095$; $p = 0,026$), indicând o creștere a riscului cu aproximativ 9,9% pentru fiecare zi suplimentară de tratament.

De asemenea, ventilația asistată mecanic (VAP) reprezintă un factor de risc important, cu o asociere semnificativă statistic ($B = 0,158$; $p < 0,001$) și o creștere estimată a riscului de 17,2% pentru fiecare zi suplimentară de ventilație.

Algoritmul recomandat pentru diagnosticul și gestionarea displaziei bronhopulmonare la copii, conform rezultatelor studiului, este structurat în trei etape esențiale: prenatale, intra-natale și postnatale. Acest algoritm oferă o abordare sistematică și integrată pentru identificarea și tratamentul pacienților, facilitând procesul de diagnostic și optimizând intervențiile medicale.

Etapa prenatală (de la concepere până la debutul nașterii): În această fază, se acordă o atenție deosebită factorilor de risc prenatali, cum ar fi absența terapiei cu steroizi prenatali, corioamnionita și hipertensiunea maternă, care pot influența dezvoltarea plămânilor imaturi și predispun la apariția DBP. Monitorizarea atentă a acestor riscuri poate contribui semnificativ la prevenirea dezvoltării bolii.

Etapa intra-natală (în timpul nașterii): În această perioadă, se iau în considerare aspecte precum nașterea prematură, resuscitarea neonatală, ventilația mecanică și administrarea de oxigen, care sunt factori importanți în declanșarea DBP. Intervențiile timpurii, cum ar fi aplicarea unui protocol adecvat de ventilație, pot reduce riscurile asociate cu această patologie.

Etapa postnatală (neonatală precoce și tardivă): Diagnosticarea și gestionarea DBP continuă după naștere, fiind esențiale în primele zile de viață (0-6 zile), când nou-născuții sunt vulnerabili la complicații respiratorii. De asemenea, evaluarea continuă în perioada tardivă (6-28 zile) este importantă pentru a monitoriza evoluția bolii și a adapta tratamentele. Utilizarea criteriilor imagistice și monitorizarea funcției pulmonare ajută în stadializarea bolii și în planificarea tratamentului.

Prin urmare, acest algoritm, detaliat în figura 26, oferă un cadru clar și bine structurat pentru gestionarea displaziei bronhopulmonare, având la bază analiza atentă a datelor prenatale, intra-natale și postnatale.

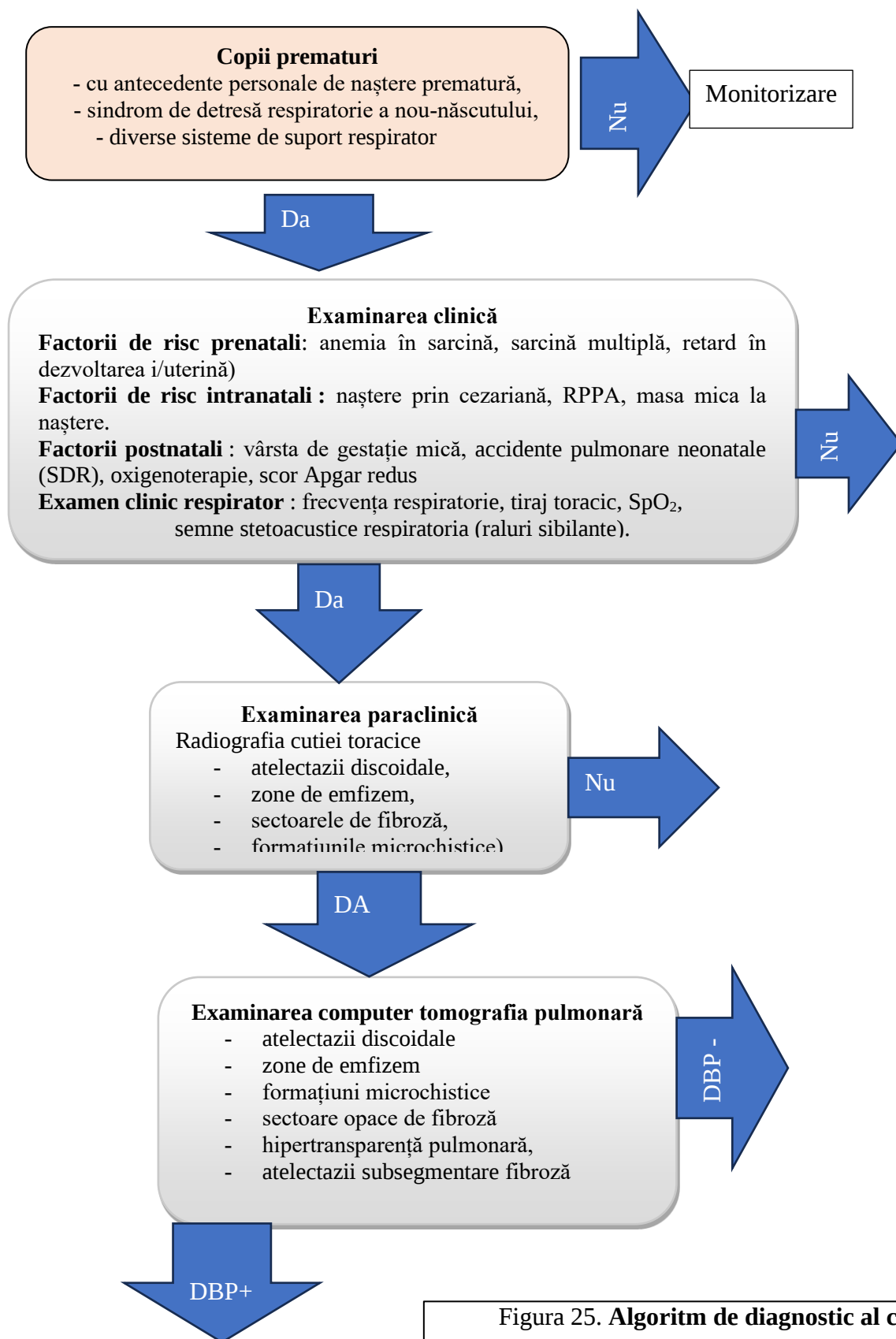


Figura 25. Algoritm de diagnostic al copiilor cu DBP

CONCLUZII GENERALE

1. Vârsta de gestație sub $27,28 \pm 2,24$ săptămâni, greutatea mică la naștere sub $1006,46 \pm 239,51$ și scorul Apgar scăzut în prima ($p < 0,0001$) și a cincea minută ($p = 0,028$) de viață au fost identificați ca factori de risc semnificativi pentru dezvoltarea displaziei bronhopulmonare la copiii prematuri.

2. Utilizarea ventilației asistate pozitive (VAP) la 90,6% ($p < 0,0001$), și oxigenoterapia prelungită $25,3 \pm 29,2$ zile ($p > 0,004$) au fost asociate cu un risc crescut de dezvoltare a DBP, cu impact semnificativ asupra sănătății pulmonare. De asemenea, terapia nCPAP la 79,2% copii cu DBP ($p = 0,77$), și concentrațiile mari de oxigen $32 \pm 4,1\%$ ($p = 0,130$). administrate în perioada postnatală au avut un rol important în manifestările clinice ale DBP.

3. Semnele clinice ale DBP includ respirația accelerată tirajul subcostal și intercostal ($p < 0,001$), ralurile sibilante ($p < 0,0001$), și saturația scăzută a oxigenului sub 90%, iar aceste simptome sunt corelate cu severitatea maladiei, fiind indicatori importanți pentru evaluarea insuficienței respiratorii acute.

4. Radiologia a evidențiat modificări caracteristice în DBP, precum atelectazii discoidale la 49,1% ($p < 0,0001$), atelectazii subsegmentare 47,2% ($p = 0,018$), emfizem 62,3% ($p < 0,0001$), formațiuni microchistice 41,5% ($p < 0,0001$) și zone opace de fibroză 50,9% ($p < 0,0001$), care sunt semne distincte ale maladiei și ale severității acesteia.

5. Tomografia computerizată pulmonară a oferit un diagnostic clar de DBP, prin identificarea unor modificări specifice, cum ar fi opacitățile de sticlă mată în 75,5% cazuri ($p < 0,0001$), opacitățile liniare reticulare 67,9% ($p < 0,0001$), arii de atelectazie 79,2% ($p < 0,0001$), atenuare mozaică 71,7% ($p < 0,0001$), aderențe pleuropulmonare și emfizem- 62,3% ($p < 0,0001$), distorsiune - 56,6% ($p < 0,0001$), bule aerice - 58,5% ($p < 0,0001$); confirmând astfel gravitatea și complexitatea afecțiunii.

6. Studiul a identificat cei mai importanți factori prognostici ai dezvoltării DBP, incluzând greutatea extrem de mică la naștere, vârsta gestațională scăzută și scorul Apgar sub 4 puncte în prima minută de viață, acești factori având un impact semnificativ asupra evoluției clinice a copiilor cu DBP.

RECOMANDĂRI

1. Vârsta gestațională, greutatea la naștere și alți parametri antropometrici, împreună cu scorul Apgar, sunt factori semnificativi în evaluarea riscului de a dezvolta displazie bronhopulmonară. Aceștia pot fi utilizați în practica medicală pentru identificarea copiilor cu risc și pentru implementarea măsurilor preventive sau terapeutice adecvate.

2. Semnele clinice ale afectării pulmonare, cum ar fi respirația rapidă, tirajul intercostal și toracic, precum și scăderea saturației de oxigen (hipoxemie), indică o afectare severă a plămânilor și pot fi indicative ale displaziei bronhopulmonare.

3. Radiografia toracică poate revela modificări caracteristice asociate cu displazia bronhopulmonară, cum ar fi opacitățile pulmonare, hiperexpansiunea sau aspectul de „sticlă mată”. Aceasta este recomandată pentru evaluarea prematurilor expuși la oxigenoterapie în perioada neonatală în cadrul asistenței medicale primare..

4. În cadrul asistenței medicale specializate sau terțiare, se recomandă utilizarea tomografiei computerizate pulmonare. Aceasta oferă informații imagistice detaliate și precise pentru diagnosticul DBP, evidențiind opacitățile de sticlă mată, opacitățile liniare reticulare, ariile de atelectazie, atenuarea mozaică, aderențele pleuropulmonare, emfizemul, bulele aerice, fibroză și distorsiunea structurii pulmonare.

BIBLIOGRAFIE

1. Bancalari E, Claure N. Definitions and Diagnostic Criteria for Bronchopulmonary Dysplasia. Vol. 30, Seminars in Perinatology. 2006.
2. Siffel C, Hirst AK, Sarda SP, Kuzniewicz MW, The clinical burden of extremely preterm birth in a large medical records database in the United States: Mortality and survival associated with selected complications. *Early Hum Dev.* 2022;171.
3. Greenough A, Cox S, Alexander J, Lenney W, Turnbull F, Burgess S, et al. Health care utilization of infants with chronic lung disease, related to hospitalization for RSV infection. *Arch Dis Child.* 2001;85(6).
4. Beitler JR, Malhotra A, Thompson BT. Ventilator-induced Lung Injury. Vol. 37, Clinics in Chest Medicine. 2016.
5. Nuthakki S, Ahmad K, Johnson G, Cuevas Guaman M. Bronchopulmonary Dysplasia: Ongoing Challenges from Definitions to Clinical Care. *J Clin Med.* 2023;12(11).
6. Bancalari E, Claure N, Jobe AH, Laughon MM. Definitions and Diagnostic Criteria of Bronchopulmonary Dysplasia: Clinical and Research Implications. In: *The Newborn Lung: Neonatology Questions and Controversies*, Third Edition. 2018.
7. Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, Jobe AH, Wright L.L, Fanaroff A.A, et al. Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics.* 2005;116(6).
8. Jeon GW, Oh M, Chang YS. Definitions of bronchopulmonary dysplasia and long-term outcomes of extremely preterm infants in Korean Neonatal Network. *Sci Rep.* 2021;11(1).
9. Powers K. Acute respiratory distress syndrome. *J Am Acad Physician Assist.* 2022;35(4).
10. Alsulaiman A, Abuouf M, Abou Al Seoud M. Bronchopulmonary dysplasia (BPD) incidence and predictor factors in infant ≤ 32 weeks ga a local experiencea local experience. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine.* 2014;27.
11. Kim SH, Han YS, Chun J, Lee MH, Sung TJ. Risk factors that affect the degree of bronchopulmonary dysplasia: Comparison by severity in the same gestational age. *PLoS One.* 2020;15(7).
12. Baek SH, Shin JE, Han J, Song IG, Park J, Lee SM, et al. Factors associated with the response to postnatal dexamethasone use in very low birth weight infants: A nationwide cohort study. *BMJ Paediatr Open.* 2023;7(1).
13. Bancalari E, Jain D. Bronchopulmonary Dysplasia: 50 Years after the Original Description. *Neonatology.* 2019;115(4).
14. Northway Jr. WH, Rosan RC, Porter DY, Northway WH. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease: bronchopulmonary dysplasia. *N Engl j Med.* 1967;276.
15. Ovsyannikov DY, Keshishyan ES, Krsheminskaya I V, Bystrova O V. Prevalence of bronchopulmonary dysplasia in the Russian Federation. Is the data real? *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii.* 2022;67(3).
16. Fernandez-Gonzalez SM, Alonso AS, Martinez AO, Avila-Alvarez A. Incidence, Predictors and Outcomes of Noninvasive Ventilation Failure in Very Preterm Infants. *Children.* 2022;9(3).

17. Üstün N. Incidence, risk factors, and adverse outcomes of acute kidney injury in very premature neonates: A single-center experience. *Turk J Med Sci.* 2021;51(5).
18. Krsheminskaya KI, Ovsyannikov DY, Degtyarev DN, Tigay JG, Degtyareva EA, Koltunov IE. Clinical and epidemiological features and prevention of nosocomial bronchiolitis with RSV etiology in children of severe course risk groups. *Pediatrics - Zhurnal im GN Speranskogo.* 2017;96(1).
19. Bancalari E, Claure N, Sosenko IRS. Bronchopulmonary dysplasia: Changes in pathogenesis, epidemiology and definition. Vol. 8, *Seminars in Neonatology.* 2003.
20. Chen L, Li J, Shi Y. Clinical characteristics and outcomes in neonates with perinatal acute respiratory distress syndrome: A national, multicentre, cross-sectional study. *EClinicalMedicine.* 2023;55.
21. Shennan A.T, Dunn M.S, Ohlsson A, Lennox K, Hoskins E.M. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: Prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics.* 1988;82(4).
22. Gien J, Kinsella J, Thrasher J, Grenolds A, Abman S.H, Baker CD. Retrospective Analysis of an Interdisciplinary Ventilator Care Program Intervention on Survival of Infants with Ventilator-Dependent Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Perinatol.* 2017;34(2).
23. Vasques F, Duscio E, Cipulli F, Romitti F, Quintel M, Gattinoni L. Determinants and Prevention of Ventilator-Induced Lung Injury. Vol. 34, *Critical Care Clinics.* 2018.
24. Toce S.S, Farrell P.M, Leavitt L.A, Samuels D.P, Edwards D.K. Clinical and Roentgenographic Scoring Systems for Assessing Bronchopulmonary Dysplasia. *American Journal of Diseases of Children.* 1984;138(6).
25. Dreyfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G. High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. *American Review of Respiratory Disease.* 1988;137(5).
26. Brooks J.G, Waring W.W. Guidelines for the care of children with chronic lung disease. Vol. 7, *Pediatric Pulmonology.* 1989.
27. Cressoni M, Gotti M, Chiurazzi C, Massari D, Algieri I, Amini M, et al. Mechanical power and development of ventilator-induced lung injury. *Anesthesiology.* 2016;124(5).
28. Kalikkot Thekkeveedu R, El-Saie A, Prakash V, Katakam L, Shivanna B. Ventilation-Induced Lung Injury (VILI) in Neonates: Evidence-Based Concepts and Lung-Protective Strategies. Vol. 11, *Journal of Clinical Medicine.* 2022.
29. Engle W.A, Stark A.R, Adams D.H, Batton D.G, Bell E.F, Bhutani V.K, et al. Surfactant-replacement therapy for respiratory distress in the preterm and term neonate. Vol. 121, *Pediatrics.* 2008.
30. Wolfler A, Piastra M, Amigoni A, Santuz P, Gitto E, Rossetti E, et al. A shared protocol for porcine surfactant use in pediatric acute respiratory distress syndrome: A feasibility study. *BMC Pediatr.* 2019;19(1).
31. Zecchi R, Franceschi P, Tigli L, Pioselli ., Mileo V, Murgia X, et al. Surfactant-assisted distal pulmonary distribution of budesonide revealed by mass spectrometry imaging. *Pharmaceutics.* 2021;13(6).
32. Sandri F., Plavk R, Ancor G, Simeoni U, Stranak Z, Martinelli S, et al. Prophylactic or early selective surfactant combined with nCPAP in very preterm infants. *Pediatrics.* 2010;125(6).

33. Thomas W, Speer C.P. Bronchopulmonale dysplasie frühgeborener. Epidemiologie, pathogenese und therapie. Monatsschr Kinderheilkd. 2005;153(3).
34. Sciuca S, Ceahlau M, **Cotoman A**, Selevestru R. The impact of perinatal antecedents in the achievement of bronchopulmonary dysplasia in premature children. Bulletin of the Academy of Sciences of Moldova Medical Sciences. 2023 Dec;76(2):56–62.
35. Rashid D, Alalaf S. Maternal and perinatal outcomes in twin pregnancies conceived spontaneously and by assisted reproductive techniques: Cross-sectional study. Eastern Mediterranean Health Journal. 2020;26(10).
36. Jensen E.A, Schmidt B. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2014;100(3).
37. Linares P. M.B, Cifuentes R. J.A, Ambiado T. S.E, Silva M. RH. Caracterización de la displasia broncopulmonar según dos definiciones en prematuros chilenos. Revista chilena de enfermedades respiratorias. 2023;39(2).
38. Aleem S, Gantz M, Hibbs A.M, Jensen E.A, Cotten C.M, et al. Assessing 3 Bronchopulmonary Dysplasia Definitions: Associations between Room Air Challenge Results and Respiratory Outcomes. Pediatrics. 2021;147(3_MeetingAbstract).
39. Cokyaman T. Bronchopulmonary Dysplasia Frequency and Risk Factors in Very Low Birth Weight Infants: a 3-Year Retrospective Study. North Clin Istanbul. 2019.
40. Howling S.J, Northway W.H, Hansell D.M, Moss R.B, Ward S, Müller N.L. Pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia survivors: High-resolution CT findings. American Journal of Roentgenology. 2000;174(5).
41. Liu L, Johnson H.L, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn J.E, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: An updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. The Lancet. 2012;379(9832).
42. Sucasas-Alonso A, Pérttega-Díaz S, Balboa-Barreiro V, García-Muñoz Rodrigo F, Avila-Alvarez A. Prediction of bronchopulmonary dysplasia in very preterm infants: competitive risk model nomogram. Front Pediatr. 2024;12.
43. XiangYong Kong, FengDan Xu, Rong Wu, Hui Wu, Rong Ju, XiaoLin Zhao, et al. Neonatal mortality and morbidity among infants between 24 to 31 complete weeks: A multicenter survey in China from 2013 to 2014. BMC Pediatr. 2016;16(1).
44. Stoll B.J, Hansen N.I, Bell E.F, Walsh M.C, Carlo W.A, Shankaran S, et al. Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm Neonates, 1993-2012. Vol. 314, JAMA - Journal of the American Medical Association. 2015.
45. Vakrilova L, Slancheva B, Hitrova S, Popivanova A, Emilova Z, Yarakova N. Frequency, severity and risk factors for bronchopulmonary dysplasia among very low birth weight premature infants admitted in the NICU of the University Obstetrics and Gynecology Hospital, Sofia]. Akusherstvo i ginekologii{combining double inverted breve}a. 2013;52(1).
46. Doyle L.W, Anderson P.J. Long-term outcomes of bronchopulmonary dysplasia. Semin Fetal Neonatal Med. 2009;14(6).
47. Doyle L.W, Faber B, Callanan C, Freezer N, Ford G.W, Davis N.M. Bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight subjects and lung function in late adolescence. Pediatrics. 2006;118(1).

48. Dysart K, Gantz M.G, McDonald S, Bamat N.A, Keszler M, Kirpalani H, et al. The Diagnosis of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Preterm Infants An Evidence-based Approach. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(6).
49. Isayama T, Lee S.K, Yang J, Lee D, Daspal S, Dunn M, et al. Revisiting the definition of bronchopulmonary dysplasia effect of changing panoply of respiratory support for preterm neonates. *JAMA Pediatr*. 2017;171(3).
50. Rite S, Martín de Vicente C, García-Iñiguez J.P, Couce M.L, Samper M.P., Montaner A., et al. The Consensus Definition of Bronchopulmonary Dysplasia Is an Adequate Predictor of Lung Function at Preschool Age. *Front Pediatr*. 2022;10.
51. Johnson M., Mazur L, Fisher M, Fraser W.D, Sun L, Hystad P, et al. Prenatal Exposure to Air Pollution and Respiratory Distress in Term Newborns: Results from the MIREC Prospective Pregnancy Cohort. *Environ Health Perspect*. 2024;132(1).
52. Speer C.P. New insights into the pathogenesis of pulmonary inflammation in preterm infants. In: *Biology of the Neonate*. 2001.
53. Higgins R.D, Jobe A.H, Koso-Thomas M, Bancalari E, Viscardi R.M, Hartert T V, et al. Bronchopulmonary dysplasia: executive summary of a workshop. Vol. 7, *Neonatology*. 2019.
54. Naggar El.W, Afifi J, McMillan D, Toye J, Ting J, Yoon E.W, et al. Epidemiology of Meningitis in Canadian Neonatal Intensive Care Units. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2019;38(5).
55. Clark R.H, Gerstmann DR, Jobe A.H, Moffitt S.T, Slutsky A.S, Yoder BA. Lung injury in neonates: Causes, strategies for prevention, and long-term consequences. *Journal of Pediatrics*. 2001;139(4).
56. Fernandez Nievas F, Chernick V. Bronchopulmonary dysplasia (chronic lung disease of infancy): An update for the pediatrician. Vol. 41, *Clinical Pediatrics*. 2002.
57. Choi C.W, Kim B Il, Kim E.K, Song E.S, Lee J.J. Incidence of bronchopulmonary dysplasia in Korea. *J Korean Med Sci*. 2012;27(8).
58. Bogdan R.D, Rusu L, Toma A.I, Nastase L. Respiratory Outcome of the Former Premature Infants. *J Med Life*. 2019;12(4).
59. Raju T.N.K, Ariagno R.L, Higgins R, Van Marter L.J. Research in neonatology for the 21st century: Executive summary of the National Institute of Child Health and Human Development-American Academy of Pediatrics Workshop. Part i: Academic issues. In: *Pediatrics*. 2005.
60. Poindexter B.B, Perritt R, Lemons J.A, Bauer C.R, Ehrenkranz R.A, et al. Association between fluid intake and weight loss during the first ten days of life and risk of bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants. *Journal of Pediatrics*. 2005;147(6).
61. Lee J.H, Noh O.K, Chang Y.S. Neonatal outcomes of very low birth weight infants in Korean Neonatal Network from 2013 to 2016. *J Korean Med Sci*. 2019;34(5).
62. Edwards D.K. Radiographic aspects of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 1979;95(5 PART 2).
63. Dankhara N, Holla I, Ramarao S, Kalikkot Thekkeveedu R. Bronchopulmonary Dysplasia: Pathogenesis and Pathophysiology. Vol. 12, *Journal of Clinical Medicine*. 2023.

64. Kalikkot Thekkeveedu R, Guaman M.C, Shivanna B. Bronchopulmonary dysplasia: A review of pathogenesis and pathophysiology. Vol. 132, Respiratory Medicine. 2017.
65. Sucasas Alonso A, Pértega Díaz S, Sáez Soto R, Ávila-Álvarez A. Epidemiology and risk factors for bronchopulmonary dysplasia in preterm infants born at or less than 32 weeks of gestation. *A Pediatr (Engl Ed)*. 2022;96(3).
66. Ananth C V, Chauhan SP. Epidemiology of Twinning in Developed Countries. Vol. 36, Seminars in Perinatology. 2012.
67. Ndonyi J. Utilization of Free Skilled Birth Attendance Services Among Women of Reproductive Age in Public Health Facilities in Kitui County, Kenya. *Front Neurosci*. 2021;14(1).
68. Freitas R.M, Da Silva T.M.G, Braga E.T, Bazzo C.R, Watanabe R.A.S, Gomes C.E.T. Wheezing in infants: Epidemiology, investigation, and response to treatment. *Pediatr Pulmonol*. 2016;51.
69. Schmidt A.R, Ramamoorthy C. Bronchopulmonary dysplasia. Vol. 32, Paediatric Anaesthesia. 2022.
70. **Cotoman A**, Selevestru R, Sciuca S, Filimon Ceahlău M, Curteanu A. Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova Displazia bronhopulmonară la copii Protocol clinic național. Chișinău; 2021 Jun.
71. Che D, Nicolau J, Bergounioux J, Perez T, Bitar D. Bronchiolitis among infants under 1 year of age in France: epidemiology and factors associated with mortality]. *Arch Pediatr*. 2012;19(7).
72. Cunha G.S, Mezzacappa Filho F, Ribeiro J.D. Fatores maternos e neonatais na incidência de displasia broncopulmonar em recém-nascidos de muito baixo peso. *J Pediatr (Rio J)*. 2003;79(6).
73. Sellmer A, Bjerre J.V, Schmidt M.R, McNamara P.J, Hjortdal V.E, Høst B, et al. Morbidity and mortality in preterm neonates with patent ductus arteriosus on day 3. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013;98(6).
74. Villamor E, van Westering-Kroon E, Gonzalez-Luis G.E, Bartoš F, Abman S.H, Huizing M.J. Patent Ductus Arteriosus and Bronchopulmonary Dysplasia–Associated Pulmonary Hypertension. *JAMA Netw Open*. 2023.
75. Mourani P.M, Abman S.H. Pulmonary Hypertension and Vascular Abnormalities in Bronchopulmonary Dysplasia. Vol. 42, Clinics in Perinatology. 2015.
76. Connor M.G, Cornfield D.N, Austin E.D. Pulmonary hypertension in the premature infant: A challenging comorbidity in a vulnerable population. Vol. 28, Current Opinion in Pediatrics. 2016.
77. Shin S.H, Shin S.H, Kim S.H, Kim Y.J, Cho H., Kim E.K., et al. The Association of Pregnancy-induced Hypertension with Bronchopulmonary Dysplasia – A Retrospective Study Based on the Korean Neonatal Network database. *Sci Rep*. 2020;10(1).
78. Shah P.S, Lui K, Reichman B, Norman M, Kusuda S, Lehtonen L, et al. The International Network for Evaluating Outcomes (iNeo) of neonates: Evolution, progress and opportunities. *Transl Pediatr*. 2019;8(3).
79. Balany J, Bhandari V. Understanding the impact of infection, inflammation, and their persistence in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. Vol. 2, Frontiers in Medicine. 2015.

80. Collins J.J.P, Kallapur S.G, Knox C.L, Nitsos I, Polglase G.R, Pillow J.J, et al. Inflammation in fetal sheep from intra-amniotic injection of *Ureaplasma parvum*. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2010;299(6).
81. Wang X, Lu Y.K, Wu Y.Y, Liu D.P, Guo J, Li M.C, et al. Comparison of two novel diagnostic criteria for bronchopulmonary dysplasia in predicting adverse outcomes of preterm infants: a retrospective cohort study. *BMC Pulm Med*. 2023 Dec 1;23(1).
82. Roque A.G, Resende M.C, Oliveira G.G. Impact of prematurity major morbidities in the neurodevelopment of preterm infants. *Portuguese Journal of Pediatrics*. 2019;50(4).
83. Santana D.S, Silveira C, Costa M.L, Souza R.T, Surita F.G, Souza J.P, et al. Perinatal outcomes in twin pregnancies complicated by maternal morbidity: Evidence from the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18(1).
84. Jian M, He S, Liu Y, Liu X., Gui J, Zheng M, et al. The high-risk factors of different severities of bronchopulmonary dysplasia (BPD) based on the National Institute of child health and Human Development (nichd) diagnosis criteria in 2018. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2021;47(5).
85. Landry J.S, Chan T, Lands L, Menzies D. Long-term impact of bronchopulmonary dysplasia on pulmonary function. *Can Respir J*. 2011;18(5).
86. Jarjour I.T. Neurodevelopmental outcome after extreme prematurity: A review of the literature. Vol. 52, *Pediatric Neurology*. 2015.
87. DeMauro S.B. Neurodevelopmental outcomes of infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol*. 2021;56(11).
88. Trembath A, Laughon M.M. Predictors of bronchopulmonary dysplasia. Vol. 39, *Clinics in Perinatology*. 2012.
89. Perera K.S.Y, Weerasekera M, Weerasinghe UDTM. Risk factors for early neonatal sepsis in the term baby. *Sri Lanka Journal of Child Health*. 2018;47(1).
90. Shaffer T.H, Alapati D, Greenspan J.S, Wolfson M.R. Neonatal non-invasive respiratory support: Physiological implications. *Pediatr Pulmonol*. 2012;47(9).
91. Speer C.P. Pre- and postnatal inflammatory mechanisms in chronic lung disease of preterm infants. Vol. 5, *Paediatric Respiratory Reviews*. 2004.
92. Kacperczyk-Bartnik J, Bartnik P, Teliga-Czajkowska J, Malinowska-Polubiec A, Dobrowolska-Redo A, Romejko-Wolniewicz E, et al. Risk factors associated with neonatal infectious and respiratory morbidity following preterm premature rupture of membranes. *Ginekol Pol*. 2022;93(8).
93. Yogev Y, Melamed N, Bardin R, Tenenbaum-Gavish K, Ben-Shitrit G, Ben-Haroush A. Pregnancy outcome at extremely advanced maternal age. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203(6).
94. Yusuf K, Alshaikh B, da Silva O, Lodha A.K, Wilson R.D, Alvaro R.E, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants exposed to maternal hypertension and cigarette smoking. *Journal of Perinatology*. 2018;38(8).
95. Sciuca S, Ceahlau M, **Cotoman A**, Selevestru R. Clinical assessment of the severity of bronchopulmonary dysplasia in children born prematurely. *Bulletin of the Academy of Sciences of Moldova Medical Sciences*. 2024;77(3).

96. Baraldi E, Filippone M. Chronic Lung Disease after Premature Birth. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(19).
97. Marini J.J, Rocco P.R.M, Gattinoni L. Static and dynamic contributors to ventilator-induced lung injury in clinical practice pressure, energy, and power. Vol. 201, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2020.
98. Halliday H.L, Speer C.P. Sharing Progress in Neonatology (SPIN): Oxygen and Surfactant, Optimal Ventilation, Pulmonary Hypertension, Diagnostic Procedures, and Definition of Bronchopulmonary Dysplasia. Vol. 118, *Neonatology*. 2021.
99. Foglia E.E, Kirpalani H, Ratcliffe S.J, Davis P., Thio M., Hummler H, et al. Sustained Inflation Versus Intermittent Positive Pressure Ventilation for Preterm Infants at Birth: Respiratory Function and Vital Sign Measurements. *Journal of Pediatrics*. 2021;239.
100. Albertine K.H. Brain injury in chronically ventilated preterm neonates: Collateral damage related to ventilation strategy. Vol. 39, *Clinics in Perinatology*. 2012.
101. Curley G.F, Laffey J.G, Zhang H, Slutsky A.S. Biotrauma and Ventilator-Induced Lung Injury: Clinical Implications. *Chest*. 2016;150(5).
102. Sumandari A. Barotrauma Telinga Tengah (Middle Ear Barotrauma). *Jurnal Syntax Fusion*. 2022;2(01).
103. Ambalavanan N, Michael Cotten C, Page G.P, Carlo W.A, Murray J.C, Bhattacharya S., et al. Integrated genomic analyses in bronchopulmonary dysplasia. *Journal of Pediatrics*. 2015;166(3).
104. Mandell E.W, Mattson C, Seedorf G, Ryan S, Gonzalez T, Wallbank A, et al. Antenatal Endotoxin Impairs Lung Mechanics and Increases Sensitivity to Ventilator-Induced Lung Injury in Newborn Rat Pups. *Front Physiol*. 2021;11.
105. Kapadia V.S, Chalak L.F, Sparks J.E, Allen J.R, Savani R.C. Wyckoff M.H. Resuscitation of preterm neonates with limited versus high oxygen strategy. *Pediatrics*. 2013;132(6).
106. Chakraborty M, McGreal E.P, Kotecha S. Acute lung injury in preterm newborn infants: Mechanisms and management. Vol. 11, *Paediatric Respiratory Reviews*. 2010.
107. Li W.L, Xu F.L, Niu M, Liu M Di, Dong H.F. Clinical features and prognosis of preterm infants with varying degrees of bronchopulmonary dysplasia. *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*. 2018;20(4).
108. Wei MC, Yu JL, Liu XH, Qi LF. Characteristics of lung function in preterm infants with varying degrees of bronchopulmonary dysplasia. *National Medical Journal of China*. 2013;93(22).
109. Stoll B.J, Hansen N.I, Bell E.F, Shankaran S, Laptook A.R, Walsh M.C, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2010;126(3).
110. Iliodromiti Z, Zygouris D, Sifakis S, Pappa K.I, Tsikouras P. Salakos N, et al. Acute lung injury in preterm fetuses and neonates: Mechanisms and molecular pathways. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2013;26(17).
111. Fawke J, Lum S, Kirkby J, Hennessy E, Marlow N, Rowell V, et al. Lung function and respiratory symptoms at 11 years in children born extremely preterm: The EPICure study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(2).

112. Alvares B.R, Pereira I.M.R, Mezzacappa M.A, Stopiglia M.S, Pires C da S. Atelectasia pulmonar em recém-nascidos: Etiologia e aspectos radiológicos. Vol. 22, Scientia Medica. 2012.
113. Britton J.R. Altitude, oxygen and the definition of bronchopulmonary dysplasia. *Journal of Perinatology*. 2012;32(11).
114. Dammann O, Leviton A, Bartels D.B, Dammann C.E.L. Lung and Brain Damage in Preterm Newborns. *Neonatology*. 2004;85(4).
115. Um-Bergström P, Hallberg J, Thunqvist P, Berggren-Broström E, Anderson M, Adenfelt G, et al. Lung function development after preterm birth about.
116. Kulkarni A.C, Kuppusamy P, Parinandi N. Oxygen, the lead actor in the pathophysiologic drama: Enactment of the trinity of normoxia, hypoxia, and hyperoxia in disease and therapy. Vol. 9, Antioxidants and Redox Signaling. 2007.
117. Welker A.F, Moreira D.C, Campos É.G, Hermes-Lima M. Role of redox metabolism for adaptation of aquatic animals to drastic changes in oxygen availability. Vol. 165, Comparative Biochemistry and Physiology - A Molecular and Integrative Physiology. 2013.
118. Dorothy Forde, Douglas D Deming, John C Tan, Raylene M Phillips, Eileen K Fry-Bowers, Mary K Barger, Khaled Bahjri, Danilyn M Angeles, Danilo S Boskovic Oxidative Stress Biomarker Decreased in Preterm Neonates Treated With Kangaroo Mother Care. *Affiliations Expand*. PMID: 31973579 PMCID: PMC7273802 DOI: 10.1177/1099800419900231.
119. Moore P E, Maitre N.L, Slaughter J.C, Keller R.L, Steele S.D, Beller A.B, et al. Early oxidative stress biomarkers predict short and long-term respiratory morbidities in preterm infants. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191.
120. Saugstad O.D, Aune D. Optimal oxygenation of extremely low birth weight infants: A meta-analysis and systematic review of the oxygen saturation target studies. Vol. 105, *Neonatology*. 2013.
121. Floros J, Londono D, Gordon D, Silveyra P, Diangelo S.L, Viscardi R.M, et al. IL-18R1 and IL-18RAP SNPs may be associated with bronchopulmonary dysplasia in African-American infants. *Pediatr Res*. 2012;71(1).
122. Bry K, Whitsett J.A, Lappalainen U. IL-1 β disrupts postnatal lung morphogenesis in the mouse. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2007;36(1).
123. El Mazloum D, Moschino L, Bozzetto S, Baraldi E. Chronic lung disease of prematurity: Long-term respiratory outcome. In: *Neonatology*. 2014.
124. Protti A, Andreis D.T, Monti M, Santini A, Sparacino C.C, Langer T, et al. Lung stress and strain during mechanical ventilation: Any difference between statics and dynamics? *Crit Care Med*. 2013;41(4).
125. Katz .TA, Kaam A.H. Schuit E, Mugie S.M, Aarnoudse-Moens C.S.H, Weber E.H, et al. Comparison of New Bronchopulmonary Dysplasia Definitions on Long-Term Outcomes in Preterm Infants. *Journal of Pediatrics*. 2023;253.
126. Marini J.J, Gattinoni L. Time Course of Evolving Ventilator-Induced Lung Injury: The “Shrinking Baby Lung.” Vol. 48, *Critical Care Medicine*. 2020.
127. Sun L, Zhang H, Bao Y, Li W, Wu J, He Y, et al. Long-Term Outcomes of Bronchopulmonary Dysplasia Under Two Different Diagnostic Criteria: A Retrospective Cohort Study at a Chinese Tertiary Center. *Front Pediatr*. 2021;9.

128. Hundscheid T, Onland W, Kooi E.M.W, Vijlbrief D.C, Vries W.B, Dijkman K.P, et al. Expectant Management or Early Ibuprofen for Patent Ductus Arteriosus. *New England Journal of Medicine*. 2023;388(11).
129. Mirza H, Garcia J, McKinley G, Hubbard L, Sensing W, Schneider J, et al. Duration of significant patent ductus arteriosus and bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants. *Journal of Perinatology*. 2019;39(12).
130. Kikuchi N, Goto T, Katsumata N, Murakami Y, Shinohara T, Maebayashi Y, et al. Correlation between the Closure Time of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants and Long-Term Neurodevelopmental Outcome. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2024;11(1).
131. Edstedt Bonamy A.K, Gudmundsdottir A, Maier R.F, Toome L, Zeitlin J, Bonet M, et al. Patent Ductus Arteriosus Treatment in Very Preterm Infants: A European Population-Based Cohort Study (EPICE) on Variation and Outcomes. *Neonatology*. 2017;111(4).
132. McCurnin D, Seidner S, Chang L.Y, Waleh N, Ikegami M, Petershack J, et al. Ibuprofen-induced patent ductus arteriosus closure: Physiologic, histologic, and biochemical effects on the premature lung. *Pediatrics*. 2008;121(5).
133. Slaughter J.L, Reagan P.B, Newman T.B, Klebanoff M.A. Comparative effectiveness of nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment vs no treatment for patent ductus arteriosus in preterm infants. *JAMA Pediatr*. 2017;171(3).
134. Bhandari V, Bizzarro M.J, Shetty A, Zhong X, Page GP, Zhang H., et al. Familial and genetic susceptibility to major neonatal morbidities in preterm twins. *Pediatrics*. 2006;117(6).
135. Whitsett J.A, Wert S.E, Trapnell B.C. Genetic disorders influence lung formation and function at birth. Vol. 13, *Human Molecular Genetics*. 2004.
136. Lei J, Sun T, Jiang Y, Wu P, Fu J, Zhang T, et al. Risk Identification of Bronchopulmonary Dysplasia in Premature Infants Based on Machine Learning. *Front Pediatr*. 2021;9.
137. Vienne C.M, Creveuil C, Dreyfus M. Does young maternal age increase the risk of adverse obstetric, fetal and neonatal outcomes: A cohort study. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2009;147(2).
138. Yang T, Shen Q, Wang S, Dong T, Liang L, Xu F, et al. Risk factors that affect the degree of bronchopulmonary dysplasia in very preterm infants: a 5-year retrospective study. *BMC Pediatr*. 2022;22(1).
139. Marleen S, Hettiarachchi J, Dandeniya R, Macgreggor R, Aquilina J, Khalil A, et al. Maternal clinical predictors of preterm birth in twin pregnancies: A systematic review involving 2,930,958 twin pregnancies. Vol. 230, *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2018.
140. Carolan M, Frankowska D. Advanced maternal age and adverse perinatal outcome: A review of the evidence. *Midwifery*. 2011;27(6).
141. Hoffman M.C, Jeffers S, Carter J, Duthely L, Cotter A, González-Quintero V.H. Pregnancy at or beyond age 40 years is associated with an increased risk of fetal death and other adverse outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196(5).
142. Multifetal Gestations: Twin, Triplet, and Higher-Order Multifetal Pregnancies. *Obstetrics & Gynecology*. 2021;137(6).
143. Zaharie G, Hasmasanu M, Obada V, Muresan D, Blaga L, Zaharie A.T, et al. The perspective of the Premature Infants Below 28 Weeks of Gestation. *Proceedings of*

the 6th Congress of the Ultrasound Society in Obstetrics and Gynecology / 34th Fetus as a Patient International Congress. 2018.

144. Viscardi R.M, Muhumuza C.K, Rodriguez A, Fairchild K.D, Sun C.C.J., Gross G.W. et al. Inflammatory markers in intrauterine and fetal blood and cerebrospinal fluid compartments are associated with adverse pulmonary and neurologic outcomes in preterm infants. *Pediatr Res*. 2004;55(6).
145. Antonucci R, Contu P, Porcella A, Atzeni C, Chiappe S. Intrauterine smoke exposure: A new risk factor for bronchopulmonary dysplasia? *J Perinat Med*. 2004;32(3).
146. Gaccioli F, Lager S. Placental nutrient transport and intrauterine growth restriction. Vol. 7, *Frontiers in Physiology*. 2016.
147. Choi C.W. Chorioamnionitis: Is it a major player in the development of bronchopulmonary dysplasia? Vol. 60, *Korean Journal of Pediatrics*. 2017.
148. Kallapur S.G, Jobe A.H. Contribution of inflammation to lung injury and development. Vol. 91, *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition*. 2006.
149. Tamelienė R, Stonienė D, Rossetti L, Kudrevičienė A. Early-onset neonatal infection in Lithuania. *Journal of pediatric and neonatal individualized medicine*. 2015;4(1).
150. Choi C.W, Lee J, Oh J.Y, Lee S.H, Lee H.J, Kim B I.l. Protective effect of chorioamnionitis on the development of bronchopulmonary dysplasia triggered by postnatal systemic inflammation in neonatal rats. *Pediatr Res*. 2016;79(2).
151. El Faleh I., Faouzi M., Adams M., Gerull R., Chnayna J., Giannoni E., et al. Bronchopulmonary dysplasia: a predictive scoring system for very low birth weight infants. A diagnostic accuracy study with prospective data collection. *Eur J Pediatr*. 2021;180(8).
152. Kelly M.S, Benjamin D.K, Puopolo K.M Laughon M.M, Clark R.H, Mukhopadhyay S., et al. Postnatal cytomegalovirus infection and the risk for bronchopulmonary dysplasia. *JAMA Pediatr*. 2015;169(12).
153. Van Mechelen K, van Westering-Kroon E, Hütten M, Mahieu L, Villamor E. Placing Ureaplasma within the Context of Bronchopulmonary Dysplasia Endotypes and Phenotypes. *Children*. 2023;10(2).
154. Sands K, Spiller O.B, Thomson K, Portal E.A.R, Iregbu K.C, Walsh T.R. Early-Onset Neonatal Sepsis in Low-and Middle-Income Countries: Current Challenges and Future Opportunities. Vol. 15, *Infection and Drug Resistance*. 2022.
155. Katira B.H, Engelberts D, Otulakowski G, Giesinger R.E, Yoshida T, Post M, et al. Abrupt deflation after sustained inflation causes lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(9).
156. Katakam L, Suresh G.K. The diagnosis of bronchopulmonary dysplasia in very preterm infants—Which is the better definition? Vol. 110, *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*. 2021.
157. Bury G, Leroux S, Borrego C.L, Leguen C.G, Mitanchez D, Gascoin G, et al. Diagnosis of neonatal late-onset infection in very preterm infant: Inter-observer agreement and international classifications. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(3).

158. McEvoy C.T, Spindel E.R. Pulmonary Effects of Maternal Smoking on the Fetus and Child: Effects on Lung Development, Respiratory Morbidities, and Life Long Lung Health. Vol. 21, Paediatric Respiratory Reviews. 2017.
159. Hansmann G, Sallmon H, Roehr C.C, Kourembanas S, Austin E.D, Koestenberger M. Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia. Vol. 89, Pediatric Research. 2021.
160. Bodnar L.M, Himes K.P, Abrams B, Lash T.L, Parisi S.M, Eckhardt C.L, et al. Gestational Weight Gain and Adverse Birth Outcomes in Twin Pregnancies. Obstetrics and Gynecology. 2019;134(5).
161. Moreira A, Noronha M, Joy J, Bierwirth N, Tarriela A, Naqvi A, et al. Rates of bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight neonates: a systematic review and meta-analysis. Respir Res. 2024 Dec 1;25(1).
162. Siffel C, Kistler K.D, Lewis J.F.M, Sarda S.P. Global incidence of bronchopulmonary dysplasia among extremely preterm infants: a systematic literature review. Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. 2021;34(11).
163. Wang X, Li Y, Shi T, Bont L.J, Chu H.Y, Zar H.J, et al. Global disease burden of and risk factors for acute lower respiratory infections caused by respiratory syncytial virus in preterm infants and young children in 2019: a systematic review and meta-analysis of aggregated and individual participant data. The Lancet. 2024;403(10433).
164. Zin A, Gole G.A. Retinopathy of Prematurity-Incidence Today. Vol. 40, Clinics in Perinatology. 2013.
165. Yin J, Liu L, Li H, Hou X, Chen J, Han S, et al. Mechanical ventilation characteristics and their prediction performance for the risk of moderate and severe bronchopulmonary dysplasia in infants with gestational age <30 weeks and birth weight <1,500 g. Front Pediatr. 2022;10.
166. Maytasari G.M, Haksari E.L, Prawirohartono E.P. Predictors of Bronchopulmonary Dysplasia in Infants With Birth Weight Less Than 1500 g. Glob Pediatr Health. 2023;10.
167. Vilotijević-Dautović G, Doronjski A, Vijatov-đurić G, Bjelica M. Incidence of bronchopulmonary dysplasia and mortality of very low birth weight infants in Vojvodina. Srp Arh Celok Lek. 2020;148(1–2).
168. Dani C, Poggi C. Nutrition and bronchopulmonary dysplasia. Vol. 25, Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. 2012.
169. Arigliani M, Spinelli A.M, Liguoro I, Cogo P. Nutrition and lung growth. Vol. 10, Nutrients. 2018.
170. Manzoni P, Mostert M, Franco C, Luparia M, Tavella E, Stronati M, et al. Nutritional interventions to prevent or treat bronchopulmonary dysplasia. Paediatr Respir Rev. 2013;14.
171. Milanesi B.G, Lima P.A, Villela L.D, Martins A.S, Gomes-Junior S.C.S, Moreira M.E.L, et al. Assessment of early nutritional intake in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia: a cohort study. Eur J Pediatr. 2021;180(5).
172. Araki S, Kato S, Namba F, Ota E. Vitamin A to prevent bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2018;13(11).

173. Rakshasbhuvankar A.A, Simmer K, Patole S.K, Stoecklin B, Nathan E., Clarke M.W, et al. Enteral vitamin A for reducing severity of bronchopulmonary dysplasia: A randomized trial. *Pediatrics*. 2021;147(1).
174. Gawronski C.A, Gawronski K.M. Vitamin A Supplementation for Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia: Cornerstone of Care or Futile Therapy? Vol. 50, *Annals of Pharmacotherapy*. 2016.
175. Lopez M.R, Naik M, Holzapfel L, Salas A, Ahmad K, Carlo W, et al. Survey of vitamin D supplementation practices in extremely preterm infants across the United States. *Am J Med Sci*. 2024;367.
176. Eric C Eichenwald, MDAnn R Stark M. Bronchopulmonary dysplasia: Definition, pathogenesis, and clinical features. Jan 07, 2020.
177. Choi C.W, Kim B I.I. Epidemiology, Clinical Characteristics, and Pathophysiology of Bronchopulmonary Dysplasia. *Neonatal Medicine*. 2013;20(3).
178. Waites K.B, Katz B, Schelonka R.L. Mycoplasmas and ureaplasmas as neonatal pathogens. Vol. 18, *Clinical Microbiology Reviews*. 2005.
179. Yeo K.T, De La Puerta R, Tee N.W.S, Thoon KC, Rajadurai VS, Yung C.F. Burden, etiology, and risk factors of respiratory virus infections among symptomatic preterm infants in the tropics: A retrospective single-center cohort study. *Clinical Infectious Diseases*. 2018;67(10).
180. Du Z, Kong X, Ren Y, Feng Z, Huang J, Chen J, et al. Relevance of clinical features in the prognosis of bronchopulmonary dysplasia in premature infants. *Exp Ther Med*. 2017;14(4).
181. Ruan Q, Wang J, Shi Y. Clinical Characteristics and Outcomes Until 2 Years of Age in Preterm Infants With Typical Chest Imaging Findings of Bronchopulmonary Dysplasia: A Propensity Score Analysis. *Front Pediatr*. 2021;9.
182. Stephens B.E, Gargus R.A, Walden R V, Mance M, Nye J, McKinley L, et al. Fluid regimens in the first week of life may increase the risk of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. *Journal of Perinatology*. 2008;28(2).
183. Pomar E.G, Concina V.A, Samide A. Westgate PM, Bada HS. Bronchopulmonary dysplasia: Comparison between the two most used diagnostic criteria. *Front Pediatr*. 2018;6.
184. Menshykova A.O, Dobryanskyy D.O. new approaches to the definition and classification of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine*. 2021;11(3).
185. **Cotoman A**, Selevestru R, Sciuca S. Evaluation of pulmonary imaging data by radiography in children with bronchopulmonary dysplasia. *Moldovan Journal of Health Sciences*. 2024 Apr;11(1):32–6.
186. Tammela O, Korhonen P. Radiology of Bronchopulmonary Dysplasia: From Preterm Birth to Adulthood. In 2016.
187. Ovsyannikov D.Y, Krsheminskaya I V, Daniel-Abu M.I, Karpenko M.A. Radiodiagnosis in bronchopulmonary dysplasia: projection radiograph of the chest. *Neonatology*. 2020;8(3).
188. Griscom N.T, Wheeler W.B, Sweezey N.B, Kim Y.C, Lindsey J.C., Wohl MEB. Bronchopulmonary dysplasia: radiographic appearance in middle childhood. *Radiology*. 1989;171(3).

189. **Cotoman A**, Ceahlau M, Sciuca S. Repere diagnostice prin examen radiologic la copiii cu displazie bronhopulmonară. Actualități în pneumologia copilului. 2023.
190. **Cotoman A**, Ceahlau M, Sciuca S., Eugenia C. Bronchopulmonary dysplasia in children on tomographic images. Revista de Știință ale Sănătății din Moldova. 2022 Mar; 29.
191. Shin S.M, Kim W.S, Cheon J.E, Kim H.S, Lee W, Jung A.Y, et al. Bronchopulmonary dysplasia: New high resolution computed tomography scoring system and correlation between the high resolution computed tomography score and clinical severity. Korean J Radiol. 2013;14(2).
192. Higano N.S, Bates A.J, Gunatilaka C.C, Hysinger E.B, Critser P.J, Hirsch R, et al. Bronchopulmonary dysplasia from chest radiographs to magnetic resonance imaging and computed tomography: adding value. Vol. 52, Pediatric Radiology. 2022.
193. Ochiai M, Hikino S, Yabuuchi H, Nakayama H, Sato K, Ohga S, et al. A New Scoring System for Computed Tomography of the Chest for Assessing the Clinical Status of Bronchopulmonary Dysplasia. Journal of Pediatrics. 2008;152(1).
194. Laughon M.M, Langer J.C, Bose C.L, Smith P.B. Ambalavanan N, Kennedy KA., et al. Prediction of bronchopulmonary dysplasia by postnatal age in extremely premature infants. Am J Respir Crit Care Med. 2011;183(12).
195. Czarnecki Ł.M. Assessment of chest X-ray images in newborns with respiratory disorders. Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska. 2015;12(1).
196. Shin S.M, Kim W.S, Cheon J.E, Kim H.S, Lee W, Jung A.Y, et al. Bronchopulmonary dysplasia: New high resolution computed tomography scoring system and correlation between the high resolution computed tomography score and clinical severity. Korean J Radiol. 2013 Mar;14(2):350–60.
197. Romijn M, Dhiman P, Finken M.J.J, van Kaam A.H, Katz T.A, Rotteveel J, et al. Prediction Models for Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of Pediatrics. 2023;258.
198. Stoelhorst GMSJ, Rijken M, Martens S.E, Brand R, Den Ouden A.L, Wit J.M, et al. Changes in neonatology: Comparison of two cohorts of very preterm infants (Gestational Age <32 weeks): The Project On Preterm and Small for Gestational Age Infants 1983 and the Leiden Follow-up Project on Prematurity 1996-1997. Pediatrics. 2005;115(2).
199. Salas A.A, Carlo W.A, Ambalavanan N, Nolen T.L, Stoll B.J, Das A, et al. Gestational age and birthweight for risk assessment of neurodevelopmental impairment or death in extremely preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2016;101(6).
200. Doyle L.W, Cheong J.L, Ehrenkranz R.A, Halliday H.L. Late (> 7 days) systemic postnatal corticosteroids for preventing bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. Vol. 2017, Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017.
201. **Cotoman A**, Selevesrtu R, Sciuca S, Filimon M. Predictorii displaziei bronhopulmonare la copiii prematuri. Buletin perinatologie. 2020 Nov;2.
202. Solans Pérez De Larraya AM, Ortega Molina J.M, Uberos Fernández J, González Ramírez A.R, Garcia Serrano JL. Speed of Retinal Vascularization in Retinopathy of Prematurity: Risk and Protective Factors. Biomed Res Int. 2019;2019.
203. **Cotoman A**. Maladia respiratory a Prematurului the respiratory malady of a premature child. Vol. 4, Arta Medica. Nr. Chișinău; 2017.

204. **Cotoman A**, Curteanu A, Șciuca S, Selevestru R, Ceahlău M, Conica C., et al. Evaluarea semnelor clinice de afectare respiratorie la copii cu displazia bronhopulmonară. Institutul Mamei și Copilului IM și C USFM „Nicolae Testemițanu,, 2023.
205. Bohlin K, Merchak A, Spence K, Patterson B.W, Hamvas A. Endogenous surfactant metabolism in newborn infants with and without respiratory failure. *Pediatr Res.* 2003;54(2).
206. May C, Prendergast M, Salman S, Rafferty G.F, Greenough A. Chest radiograph thoracic areas and lung volumes in infants developing bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol.* 2009;44(1).
207. Crivceanscaia E, Selevestru R, Crivceanschii M, **Cotoman A**, Sciuca S. Chest CT findings in premature born children with bronchopulmonary dysplasia. In 2016.
208. Boechat M.C.B, de Mello R.R, da Silva KS, Daltro P, Marchiori E, Ramos E.G, et al. A computed tomography scoring system to assess pulmonary disease among premature infants. *Sao Paulo Medical Journal.* 2010;128(6).
209. Sorokina O.Y, Bolonska A V. Predictors of bronchopulmonary dysplasia development and comorbidities of prematurity associated with respiratory support techniques in premature neonates. *Wiad Lek.* 2021;74(7).
210. Isayama T, Shah PS. Need for an international consensus on the definition of bronchopulmonary dysplasia. Vol. 200, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2019.
211. Parikh N.A, Sharma P, He L, Li H, Altaye M, Priyanka Illapani VS, et al. Perinatal Risk and Protective Factors in the Development of Diffuse White Matter Abnormality on Term-Equivalent Age Magnetic Resonance Imaging in Infants Born Very Preterm. *Journal of Pediatrics.* 2021;233.
212. Geetha O., Rajadurai V.S., Anand AJ., Dela Puerta R., Huey Quek B., Khoo PC., et al. New BPD-prevalence and risk factors for bronchopulmonary dysplasia/mortality in extremely low gestational age infants ≤ 28 weeks. *Journal of Perinatology.* 2021;41(8).
213. Filimon-Ceahlău M, **Cotoman A**, Selevestru R, Sciuca S. Predictorii displaziei bronhopulmonare la copiii prematuri. *Buletinul Academiei de Știință a Moldovei, ȘtiințăMedicale.* 2020 Feb;66.
214. Spinei L, Lozan O, Badan V: Biostatistica. „Tipografia centrală”. 2009; 186p. ISBN 978 9975-78-743-7 5.
215. **Cotoman A**, Selevestru R, Sciuca S. Evaluation of pulmonary imaging data by radiography in children with bronchopulmonary dysplasia. În: *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*, 2024, N1(11), ISSN 2345-1467, pp 32-36.
216. **Cotoman A**, Selevestru R, Șciuca S. Evaluarea factorilor de risc prenatali la copiii cu displazie bronhopulmonară. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei Științe Medicale.* 2024, nr.2 (79), p.112-115.
217. **Cotoman A**, Selevestru R, Șciuca S, Guduman E, Curteanu A. Clinical-imaging aspects in premature infants with bronchopulmonary dysplasia. In: *Archives of the Balkan Medical Union.* Decembrie 2024., N4 (59), pp 357-364.

Anexa 1. Informații privind valorificarea rezultatelor cercetării

LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI PARTICIPĂRIILOR LA FORUMURI ȘTIINȚIFICE

a dnei

Cotoman Aliona,

absolventa doctoratului, Departamentul Pediatrie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova realizate la teza de doctor în științe medicale cu tema „Displazia bronhopulmonară la copii – factorii etiologici și diagnostic clinico-paraclinic,, specialitatea 322.01 - Pediatrie și neonatologie Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie ”Nicolae Testemițanu”.

LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI PARTICIPĂRIILOR LA FORUMURI ȘTIINȚIFICE

Cotoman Aliona, absolventa doctoratului, Departamentul Pediatrie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova realizate la teza de doctor în științe medicale cu tema „**Displazia bronhopulmonară la copii – factorii etiologici și diagnostic clinico-paraclinic,,** specialitatea 322.01 - Pediatrie și neonatologie.

LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE

• **Monografii**

1. **Cotoman A.** Bronșiectaziile în displazia bronhopulmonară, Subcapitolul VIII, pp. 241-263. În: Șciuca S.; Petrovici V.; Selevestru R.; Adam I.; Neamțu L.; Cotoman A.; Balanetchi L.; Tomacinschi C.; Toma L. *Bronșiectaziile la copii*. Chișinău: „Tipografia Centrală”. 2018; 352 p. ISBN: 978-9975-53-972-2.

• **Articole în reviste științifice peste hotare:**✓ **articole în reviste ISI, SCOPUS și alte baze de date internaționale**

2. **Cotoman A.**, Selevestru R., Șciuca S., Guduman E., Curteanu A. Clinical-imaging aspects in premature infants with bronchopulmonary dysplasia. In: *Archives of the Balkan Medical Union*. 2024; nr. 4(59): pp. 357-364. DOI:10.31688/ABMU.2024.59.4.05.

• **Articole în reviste științifice naționale acreditate:**✓ **articole în reviste de categoria B**

3. **Cotoman A.**, Selevestru R., Bratu E., Rotaru-Cojocari D., Pînzari L., Ceahlău M., Șciuca S. Displazia bronhopulmonară la copil prematur cu malformație congenitală pulmonară. În: *Buletin de Perinatologie*. 2018; nr. 5 (81): pp. 82-86. ISSN: 1810-5289.
4. Șciuca S., Rașcov V., Selevestru R., **Cotoman A.**, Crivceanschi E. Tracheobronchomalacia primară Pînzari L. la copii (prezentarea unui caz clinic). În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2019; nr 3(63): ISSN: 1857-0011.

5. Ceahlău M., Selevestru R., **Cotoman A.**, Șciuca S. Predictorii displaziei bronhopulmonare la copii prematuri. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2020; nr. 2(66): pp. 132-134. ISSN: 1857-0011.
6. **Cotoman A.**, Șciuca S., Selevestru R. Sindromul bronho-obstructiv la copii cu displazie bronhopulmonară. În: *Buletinul de Perinatologi*. 2022; 1(93): pp. 201-206. ISSN 1810-5289.
7. Șciuca S., Ceahlău M., **Cotoman A.**, Selevestru R. Impactul antecedentelor perinatale în realizarea displaziei bronhopulmonare la copiii născuți prematuri. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2023; nr. 2(76): pp. 56-62. ISSN: 1857-0011.
8. Șciuca S., Ceahlău M., **Cotoman A.**, Selevestru R. Evaluarea clinică a severității displaziei bronhopulmonare la copiii din nașterile premature. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2023; nr. 3(77): pp. 127-132. ISSN: 1857-0011.
9. **Cotoman A.**, Selevestru R., Șciuca S. Evaluation of pulmonary imaging data by radiography in children with bronchopulmonary dysplasia. În: *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. 2024; nr. 1(11): pp. 32-36. ISSN: 2345-1467.
10. **Cotoman A.**, Selevestru R., Șciuca S. Evaluarea factorilor de risc prenatali la copiii cu displazie bronhopulmonară. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2024; nr. 2(79): pp.112-115. nr. 3(77). ISSN: 1857-0011.
11. **Cotoman A.**, Selevestru R., Șciuca S. Impactul ventilației pulmonare și oxigenoterapiei în etiopatogenia displaziei bronhopulmonare la copilul prematur. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2024; nr. 3(80): pp.90-93. ISSN: 1857-0011.

✓ **articole în reviste de categoria C**

12. **Cotoman A.**, Șciuca S., Pînzari L., Selevestru R., Bratu E., Rotaru-Cojocari D., Particularități ale imunității prematurului. În: *Arta Medica*. 2017; nr. 4(65): pp. 45-47. ISSN: 1810-1852.
13. **Cotoman A.**, Maladia respiratorie a prematurului. În: *Arta Medica*, 2017; nr. 4(65): pp. 48-50. ISSN: 1810-1852.

✓ **articole în culegere de lucrări a conferinței internațională/națională**

14. **Cotoman A.**, Selevestru R., Șciuca S. Sindromul bronhoobstructiv la copii cu displazie bronhopulmonară. În: *Culegerea materialelor științifice a Conferinței Naționale cu participare internațional „IMSP Institutul Mamei și Copilului – 40 ani de activitate”*, 3-5 noiembrie, 2022, p. 201-206., ISSN 1810-5289
15. **Cotoman A.**, Ceahlău M., Șciuca S. Repere diagnostice prin examen radiologic la copiii cu Displazie bronhopulmonară. În: *Culegerea de lucrări a conferinței cu participare internațională „Actualități în pneumologia copilului”*, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2023; pp. 62-67. ISSN: 978-9975-82-328-9.
16. Șciuca S., Balan A., **Cotoman A.**, Conica C., Ceahlău M., Spînu T. Displazia bronhopulmonară la copilul prematur și impactul infecției COVID-19. În: *Culegerea de lucrări a conferinței cu participare internațională „Actualități în pneumologia copilului”*, USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2023; pp. 123-129. ISSN: 978-9975-82-328-9.
17. **Cotoman A.**, Curteanu A., Șciuca S., Selevestru R., Ceahlău M., Conica C., Pînzari L., Braniște N. Evaluarea semnelor clinice de afectare respiratorie la copii cu displazia bronhopulmonară. În: *Conferința "Imunodeficiențe primare în Republica Moldova – succese și provocări"*, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2023; pp. 78-83.
18. **Cotoman A.**, Selevestru R., Șciuca S. Displazia bronhopulmonară la copilul prematur – abordări clinico-imagistice. În: *Conferința „Copilul prematur – realități și perspective în conduita medicală multidisciplinară”*, 28 noiem., Chișinău: „Print-Caro”, 2024; pp. 43-49. ISSN: 978-5-85748-085-4
19. **Cotoman A.**, Țurcan A., Mighic C., Coropceanu I., Gaina A., Șciuca S. Diversitatea clinico-imagistică a displaziei bronhopulmonare la copii prematuri din triplex. În: *Copilul prematur –*

- realități și perspective în conduita medicală multidisciplinară*, 28 noiembrie 2024; Chișinău. Chișinău: „Print-Caro”, 2024; pp. 110-114. ISBN: 978-5-85748-085-4.
20. **Cotoman A.**, Șciuca S., Gudumac E. Displazia bronhopulmonară la copiii prematuri: aspecte patogenice. În: *Actualități în pediatrie – abordări multidisciplinare în conduita medicală a copilului*, 1 noiembrie 2024, Chișinău: "Print-Caro" SRL, 2024; pp.87-93. ISSN:978-5-85748-062-5
 21. **Cotoman A.**, Șciuca S., Selevestru R., Curteanu A. Displazia bronhopulmonară la copii din nașterile premature – o perspectivă istorică. În: *Culegerea de lucrări a conferinței cu participare internațională „Anomalii congenitale și afecțiuni chirurgicale la copii. Probleme perspective”*, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2024; pp. 49-61. ISBN: 978-5-85748-118-9.
- ✓ **Rezumate/abstracte/teze/postere în lucrările conferințelor științifice naționale și internaționale**
22. Sciuca S., Eremciuc R., Pînzaru L., Rotaru D., **Cotoman A.** Clinical and evolutive peculiarities of the bronchopulmonary dysplasia and Wilson-Mikity syndrome in premature children. In: *Arch Dis Child*. 2014; 99(Suppl 2). 10.1136/archdischild-2014-307384.1400, PO-0761.
 23. Crivceanschi M., Selevestru R., **Cotoman A.**, Crivceanschi E., Chiriac N., Sciuca S. Chest CT findings in premature born children with bronchopulmonary dysplasia. In: *European Respiratory Jurnal*, 2016; Vol.48, Iss.Suppl. 60, Ann. Congr. European Respiratory Society, London, ISSN: 0903-1936 DOI: 10.1183/13993003. congress-2016 PA3825 IF 8,332.
 24. **Cotoman A.**, Tomacinschi C., Selevestru R., Aioani O., Sciuca S. The impact of oxygen therapy in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. In: *European Respiratory Journal*, Milano, Italia, 2017; 50 (suppl 61) PA 4787.
 25. Șciuca S., **Cotoman A.** Bronhopulmonary dysplasia in premature neonates. In: *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine. Abstracts of the 8 International Congress of UENPS*. Bucharest, Romania, 2018, Vol. 7(2), pp. 40-41. doi: 10.7363/070230
 26. Selevestru R., Șciuca S., Pînzari L., **Cotoman A.** Respiratory affectation in premature newborns. In: *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine. Abstracts of the 8 International Congress of UENPS*, Bucharest, Romania, 2018; 7(2): p. 42. doi: 10.7363/07023.
 27. **Cotoman A.**, Selevestru R., Sciuca S. Insuficiența respiratorie în displaziile bronhopulmonare la copii. În: *Rezumatele Congresului de Pediatrie, Chișinău*. În: *Buletin de Perinatologie*. 2018; nr. 4(80): p. 83. ISBN 1810-5289.
 28. **Cotoman A.**, Selevestru R., Sciuca S. Insuficiența respiratorie în displaziile bronhopulmonare la copii. În: *Buletin de Perinatologie. Chisinau*, 2018; nr 4(80): p. 82. ISBN: 1810-5289.
 29. **Cotoman A.**, Ceahlău M., Selevestru R., Sciuca S. Bronchopulmonary displasia in children: analytical cohort study. В: *Сборник Трудов XXIX Конгресса. Национальный Конгресс по болезням органов дыхания*. Москва, Россия, 2019; с. 188.
 30. Sciuca S., Selevestru R., **Cotoman A.**, Ceahlau M. Premature infant with A(H1N1) flu during 2018-2019 season. In: *Abstract, International Conference on Clinical Neonatology. Venice*, 2019; p. 154.
 31. **Cotoman A.**, Ceahlau M., Selevestru R., Sciuca S. Significance of oxigenotherapy in the bronchopulmonary dysplasia in premature infants. In: *Abstract, International Congerence on Clinical Neonatology. Venice*, 2019; p. 234.
 32. **Cotoman A.**, Selevestru R., Ceahlau M., Șciuca S. Displazia bronhopulmonară la copii. În: *Materialele Conferinței Naționale a Societății Române de Pneumologie*. București, România, 2019; p. 67.
 33. **Cotoman A.**, Ceahlău M., Crivceanschi E., Tomacinschi C., Balanețchi L., Selevestru R., Sciuca S. Modificările la tomografia computerizată la copiii cu displazia bronhopulmonară. Conferința Națională de Pediatrie. În: *Revista Română de Pediatrie*. București, România, 2020; vol. LXIXs: p. 55.

34. Ceahlău M., **Cotoman A.**, Selevestru R., Șciuca S. Mycoplasma pneumonia infection in premature infants with bronchopulmonary dysplasia. În: *Lucrările Congresului Național XXVI-lea al Societății Române de Pneumologie*. București, România, 2020; p. 378. ISBN: 978-606-8463-68-1.
35. Ceahlău M., Selevestru R., **Cotoman A.**, Șciuca S. Predictorii displaziei bronhopulmonare la copiii premature. În: *Abstract book. Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"*. Chișinău, 2020, p. 552.
36. **Cotoman A.**, Ceahlău M., Selevestru R., Gudumac E., Curteanu A., Șciuca S. Neonatal sepsis - a major risk for bronchopulmonary dysplasia in children born prematurely. In: *Allergy. Abstracts from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress*, 2022; Vol. 79, Issue S109, p. 82. ISBN:1398-9995.
37. **Cotoman A.**, Selevestru R., Grosu V., Goloborodico A. Impactul infecției COVID-19 asociate cu citomegalovirus și herpes virus la copil nou-născut. Particularitățile unui caz clinic. În: *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. 2022, nr. 3, 1(29), p.140. ISSN 2345-1467.
38. **Cotoman A.**, Ceahlău M., Selevestru R., Crivceanschi E., Șciuca S. Displazia bronhopulmonară la copii în imagini tomografice. Conferința Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. În: *MJHS*. Chișinău, 2022; vol. 29; nr. 3, p. 395. ISSN 2345-1467.
39. Ceahlău M., **Cotoman A.**, Conica C., Selevestru R., Șciuca S. Antecedente cu potențial de risc pentru displazia bronhopulmonară la prematuri. În: *Materialele Conferinței Naționale Zilele Pediatriei Iașene „N.N. Trifan”*, ediția a XXXV-a. Iași, România. 2023; p. 57. ISBN: 978-606-13-7701-5.
40. Ceahlău M., Tagadiuc O., **Cotoman A.**, Conica C., Selevestru R., Șciuca S. Activitatea prooxidantă în displazia bronhopulmonară la copiii din nașterile premature. În: *Materialele Conferinței Naționale Zilele Pediatriei Iașene „N.N. Trifan”*, ediția a XXXV-a. Iași, România. 2023; p. 58. ISBN: 978-606-13-7701-5.
41. Șciuca S., Selevestru R., **Cotoman A.**, Filimon-Ceahlău M., Tomacinschi C. Morbiditatea respiratorie în wheezing recurent la copilul sugar. În: *Pediatria – specialitate multidisciplinară: Congresul Internațional al Societății de Pediatrie din Republica Moldova, 6-8 iunie 2024, Chișinău*. Chișinău: „Taicom (Ridgeone Group)”, 2024; ediția 8-a, p. 63.
42. Șciuca S., Cotoman A. Copilul prematur și afecțiunile pulmonare evolutive. În: *Materialele conf. internaționale „Patrimoniul cultural de ieri – implicații în dezvoltarea societății de mâine”*, În: *Supliment al revistei științifice „Authentication and Conservation of Cultural Heritage. Research and Technique”*, Iași-Chișinău-Lviv, 2025, p.295.
43. Șciuca S., **Cotoman A.** Copilul prematur și afecțiunile pulmonare evolutive. The premature infant and evolving pulmonary diseases În: *Materialele conf. internaționale. „Patrimoniul cultural de ieri – implicații în dezvoltarea societății de mâine”*, „Cultural heritage of yesterday – contribution to the development of sustainable society of tomorrow" 11-12 februarie ed.11, În: *Supliment al revistei științifice „Authentication and Conservation of Cultural Heritage. Research and Technique”*, Iași-Chișinău-Lviv. 2025; pp. 295-296.

• **Lucrări științifico-metodice și didactice**

44. Șciuca S., Curteanu A., **Cotoman A.** Displazia bronhopulmonară. Managementul pacientului pediatric. *Ghid științifico-metodic și didactic*. Chișinău, 2025; 76 p. ISBN: 978-9975-58-213-1.
45. Șciuca S., Curteanu A., Selevestru R., **Cotoman A.**, Ceahlău M. *Displazia bronhopulmonară la copii*. PCN-393. Chișinău, 2021; 48 p.
46. Șciuca S., **Cotoman A.**, Ceahlău M., Selevestru R. Displazia bronhopulmonară. Capitol în: *Compendiu de boli rare*. Sub red. Mazur-Nicorici L., Diaconu C. Chișinău, tipografia „Impressum”, 2020, p.281-300. ISBN 978-9975-3426-6-7

- **Brevete de invenții, patente, certificate de înregistrare, materiale la saloanele de invenții**
✓ *Certificat de inovator*

47. **Cotoman A.**, Sciuca S., Selevestru R. *Algoritmul monitorizării evoluției clinice la copii cu displazie bronhopulmonară*. Nr. 6210 din 07 martie 2024, acordat în conformitate cu art. 1 al Legii 138-XV din 10.08.2001.
48. **Cotoman A.**, Sciuca S., Selevestru R. *Metoda de apreciere a diagnosticului precoce în dispazia bronhopulmonară la copii prematuri*. Nr. 6208 din 07 martie 2024, acordat în conformitate cu art. 1 al Legii 138-XV din 10.08.2001.
49. **Cotoman A.**, Sciuca S., Selevestru R. *Evaluarea modificărilor imagistice la copii cu displazie bronhopulmonară*. Nr. 6209 din 07 martie 2024, acordat în conformitate cu art. 1 al Legii 138-XV din 10.08.2001.

✓ **Acte de implementare**

50. **Cotoman A.**, Sciuca S., Selevestru R. *Algoritmul monitorizării evoluției clinice la copii cu displazie bronhopulmonară*. Nr. 28 din 07 martie 2024, acordat în conformitate cu art. 1 al Legii 138-XV din 10.08.2001.
51. **Cotoman A.**, Sciuca S., Selevestru R. *Metoda de apreciere a diagnosticului precoce în dispazia bronhopulmonară la copii prematuri*. Nr. 26 din 07 martie 2024, acordat în conformitate cu art. 1 al Legii 138-XV din 10.08.2001.
52. **Cotoman A.**, Sciuca S., Selevestru R. *Evaluarea modificărilor imagistice la copii cu displazie bronhopulmonară*. Nr. 27 din 07 martie 2024, acordat în conformitate cu art. 1 al Legii 138-XV din 10.08.2001.

• **Participări cu comunicări orale la foruri științifice:**

✓ **internaționale**

53. **Cotoman A.**, Sciuca S. *Impactul oxigenoterapiei la copiii prematuri cu displazie bronhopulmonară*. În: *Conf. națională cu participare Internaț. Pediatrie Chișinău*, 15-16sept. 2017.
54. **Cotoman A.**, Sciuca S. *Sindromul Wiskott-Aldrich*. În: *Conf. Științifico-Practică cu participare Internațională. Imunitatea copilului și imunodeficiențele primare*. Chisinau, 3 noiembrie 2017.
55. **Cotoman A.**, Sciuca S. *Displazia bronhopulmonară - factorii de risc și criterii diagnostice prognostic*. În: *Conferința Maladii ale sistemului bronhopulmonar la copii*. Chișinău, 22 oct. 2018.
56. **Cotoman A.**, Sciuca S., Selevestru R. *Insuficiența respiratorie la copii cu displazie bronhopulmonară*. În: *Congresul național de pediatrie ediția VII-a*”, Chișinău, 2018.
57. **Cotoman A.**, Sciuca S., Selevestru R. *Infecțiile virale la copii cu DBP*. În: *Conferința Științifică Anuală Zilele Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*, Chișinău, 17 octombrie 2019.
58. **Cotoman A.**, Sciuca S. *Modificările la tomografia computerizată la copii cu displazie bronhopulmonară*. În: *Conferința Națională de pediatrie*. Bucuresti, România, 20 septembrie 2020.
59. **Cotoman A.**, Sciuca S. *Обструктивный синдром у детей с бронхолегочной дисплазией*. В: *Сборник Трудов XXIX Конгресса. Национальный Конгресс по болезням органов дыхания*. , Украина, 2020.
60. **Cotoman A.**, Sciuca S., Selevestru R. *Modificările tomografiei computerizate la copiii cu displazie bronhopulmonară* În: *Zilele Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*, Chișinău, 20 octombrie 2022.
61. **Cotoman A.**, Sciuca S., Ceahlău M. *Displazia bronhopulmonară repere diagnostice imagistice* În: *Actualități în pneumologia copilului*. Sala Senatului, USMF ”Nicolae Testemițanu” Chișinău, 22 iunie 2023.
62. **Cotoman A.**, Sciuca S., *Criterii diagnostice radioimagistice la copiii cu Displazie bronhopulmonară*. În: *Congresul internațional de pediatrie ediția VIII-a*, Chișinău, 06-08 iunie 2024.

✓ **naționale**

63. **Cotoman A.**, Sciuca S., *Displazia bronhopulmonară la copilul prematur – abordări clinico-*

imagistice – În: *Conferința cu participare internațională. Copilul prematur – realități și perspective în conduita medicală multidisciplinară*. Sala Azurie Academia de Științe a Moldovei, Chișinău, 28 noiembrie 2024.

64. **Cotoman A.**, Șciuca S. Predictorii displaziei bronhopulmonare la copiii prematuri. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2020, nr. 2(66), pp. 132-134. ISSN 1857-0011.
65. **Cotoman A.**, Șciuca S., Sindromul bronho-obstructiv la copii cu displazie bronhopulmonară. În: *ziua pneumoniei*. Chișinău, 2022.

- **Participări cu postere la forumuri științifice:**

- ✓ **Internaționale**

66. Crivceanschi M., Selevestru R., **Cotoman A.**, Crivceanschi E., Chiriac N., Șciuca S. Chest CT findings in premature born children with bronchopulmonary dysplasia. *Congr. European Respiratory Society*, London, 2016.
67. **Cotoman A.**, Tomacinschii C., Selevestru R., Aioani O., Șciuca S. The impact of oxygen therapy in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Congress of European Respiratory Society*, Milano, Italia, 2017.
68. **Cotoman A.**, Ceahlau M., Selevestru R., Șciuca S. Significance of oxigenotherapy in the bronchopulmonary dysplasia in premature infants. *Conf. on Clinical Neonatology*. Venice, 2019.
69. **Cotoman A.**, Ceahlau M., Selevestru R., Gudumac E., Curteanu A., Șciuca S. Neonatal sepsis - a major risk for bronchopulmonary dysplasia in children born prematurely. *Clinical Immunology Congress*, 2022.
70. Ceahlau M., **Cotoman A.**, Conica C., Selevestru R., Șciuca S. Antecedente cu potențial de risc pentru dispalzia bronhopulmonară la prematuri. *Conferința Națională Zilele Pediatriei Ieșene „N.N. Trifan”, ediția a XXXV-a*. Iași, România, 2023.
71. Ceahlau M., Tagadiuc O., **Cotoman A.**, Conica C., Selevestru R., Șciuca S. Activitatea prooxidantă în displazia bronhopulmonară la copiii din nașterile premature. *Conferința Națională Zilele Pediatriei Ieșene „N.N. Trifan”, ediția a XXXV-a*. Iași, România, 2023.

Anexa 2. Aviz favorabil al Comitetului de Etică a Cercetări

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ
ȘI FARMACIE „NICOLAE TESTEMIȚANU”
DIN REPUBLICA MOLDOVA

MINISTRY OF HEALTH OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA
NICOLAE TESTEMIȚANU STATE UNIVERSITY
OF MEDICINE AND PHARMACY
OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA

MD-2004, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, tel: (+373) 22 205 701, fax: (+373) 22 242 344, rector@usmf.md, www.usmf.md

31.05.2017 nr. 73
la nr. 97 din

**Aviz favorabil al
Comitetului de Etică a Cercetării**

La Proiectul științific de doctorat „*Displazia Bronhopulmonara: Considerații etiologice clinico-paraclinice*”, realizat de Cotoman Aliona, conducător științific: Șciuca Svetlana – doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar; membrii grupului de îndrumare: Curteanu Ala – doctor în științe medicale, conferențiar universitar.

Comitetul de Etică a Cercetării USMF „Nicolae Testemițanu”, examinând la ședința din 15 mai 2017 următoarele documente:

1. Forma de solicitare pentru evaluare etică a cercetării.
2. Protocolul proiectului.
3. Acordul informat.
4. Fișa de informare a participantului.
5. Adnotarea la teza de doctor în științe medicale.
6. Angajamentul de confidențialitate.
7. Chestionarul studiului.
8. CV-urile conducătorului științific și al doctorandului.

A decis că proiectul de cercetare „*Displazia Bronhopulmonara: Considerații etiologice clinico-paraclinice*”, corespunde exigențelor etice.

Lista nominală a membrilor CEC prezenți în ședință: Nacu Viorel, Spinei Larisa, Diug Eugen, Guțu Luminița, Caproș Natalia, Uncuța Diana, Groppa Liliana, Vovc Victor, Chesov Ion, Parii Sergiu.

Președintele
Comitetului de Etică a Cercetării

Nacu Viorel





Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. **6210**

Pentru inovația cu titlul
**ALGORITMUL MONITORIZĂRII
EVOLUȚIEI CLINICE LA COPII CU
DISPLAZIE BRONHOPULMONARĂ**

Inovația a fost înregistrată pe data de
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)

**COTOMAN Aliona, ȘCIUCA Svetlana,
SELEVESTRU Rodica**



Data eliberării **07 Martie 2024**


(Semnătura autorizată)



Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 6209

Pentru inovația cu titlul
**EVALUAREA MODIFICĂRILOR
IMAGISTICE LA COPII CU
DISPLAZIE BRONHOPULMONARĂ**

Inovația a fost înregistrată pe data de
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)

**COTOMAN Aliona, ȘCIUCA Svetlana,
SELEVESTRU Rodica**



07 Martie 2024

[Signature]
(Semnătură autorizată)


MINISTERUL SĂNĂTĂȚII,
al REPUBLICII MOLDOVA
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL MĂMEI ȘI COPILULUI
(IMSP IM și C)
 MD - 2062, Chișinău, str. Burebista, 93

Certificat de inovator

Nr. 559 **data 07 Martie 2024**
 acordat în conformitate cu art. 16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

Numele, Prenumele **COTOMAN Aliona, ȘCIUCA Svetlana, SELEVESTRU Rodica**
(autorilor & coautorilor)

Pentru **METODA DE APRECIERE A DIAGNOSTICULUI PRECOCE ÎN DISPLAZIA BRONHOPULMONARĂ LA COPII PREMATURE**


 L.S. Director IMSP IMșiC
dr. șt. med., conf. univ.
Sergiu GLADUN


MINISTERUL SĂNĂTĂȚII,
al REPUBLICII MOLDOVA
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL MĂMEI ȘI COPILULUI
(IMSP IM și C)
 MD - 2062, Chișinău, str. Burebista, 93

Certificat de inovator

Nr. 561 **data 07 Martie 2024**
 acordat în conformitate cu art. 16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

Numele, Prenumele **COTOMAN Aliona, ȘCIUCA Svetlana, SELEVESTRU Rodica**
(autorilor & coautorilor)

Pentru **ALGORITMUL MONITORIZĂRII EVOLUȚIEI CLINICE LA COPII CU DISPLAZIE BRONHOPULMONARĂ**


 L.S. Director IMSP IMșiC
dr. șt. med., conf. univ.
Sergiu GLADUN


MINISTERUL SĂNĂTĂȚII,
al REPUBLICII MOLDOVA
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL MĂMEI ȘI COPILULUI
(IMSP IM și C)
 MD - 2062, Chișinău, str. Burebista, 93

Certificat de inovator

Nr. 560 **data 07 Martie 2024**
 acordat în conformitate cu art. 16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

Numele, Prenumele **COTOMAN Aliona, ȘCIUCA Svetlana, SELEVESTRU Rodica**
(autorilor & coautorilor)

Pentru **EVALUAREA MODIFICĂRILOR IMAGISTICE LA COPII CU DISPLAZIE BRONHOPULMONARĂ**


 L.S. Director IMSP IMșiC
dr. șt. med., conf. univ.
Sergiu GLADUN

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL
REPUBLICII MOLDOVA
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL
MAMEI ȘI COPILULUI
(IMSP IMȘIC)
str. Burebista, 93
MD-2062, mun. Chișinău
Tel. + 373 22 52-36-61;
www.mama-copilul.md e-mail: mamsicop@gmail.com



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА
ПУБЛИЧНОЕ МЕДИКО-САНИТАРНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
ИНСТИТУТ МАТЕРИ И РЕБЕНКА
(ИМСУ ИМшР)
ул. Буребиста, 93
MD-2062, мун/г Кишинэу
Tel. + 373 22 52-36-61;
www.mama-copilul.md e-mail: mamsicop@gmail.com

APROB
Director IMSP IMȘIC
Dr.șt. med., conf. univ.
Sergiu GLADUN
"07" Martie 2024

ACT DE IMPLEMENTARE nr. 27

1. **Denumirea ofertei pentru implementare:** „EVALUAREA MODIFICĂRILOR IMAGISTICE LA COPII CU DISPLAZIE BRONHOPULMONARĂ”

2. **Autori:** Aliona COTOMAN, medic, absolventa doctoratului, Svetlana ȘCIUCA dr.hab.șt.med., prof.univ., membru corespondent AȘM., Rodica SELEVESTRU, dr.șt. med, conf. univ

3. **Unde și când a fost implementată:** rezultatele studiului au fost implimentate la Departamentul Pediatrie IP USMF "Nicolae Testemițanu" și secția Pneumologie a IMSP Institutul Mamei și Copilului, în perioada 2016-2024 aa.

4. **Eficacitatea implementării:** Valoarea aplicativă a acestei metode își găsește oglindire în activitatea științifică – ipotezele deduse cât și cunoștințele căpătate vor lărgi orizontul de cercetare la această categorie de pacienți; în procesul de instruire a studenților/rezidenților, precum și în activitatea științifică a cadrelor didactice, cu profil pediatrie și pneumologie pediatrică; și activitatea practică – cunoștințele căpătate vor îmbunătăți activitatea Clinicii de Pneumologie.

5. **Rezultatul implementării:** Radiografia pulmonară este una dintre metodele de diagnostic a DBP la copii prematuri și poate înregistra atelectazii discoidale, zone de emfizem, sectoare opace de fibroză, hipertransparentă pulmonară, formațiuni microchistice. Cercetarea efectuată confirmă importanța evaluării tipului și ponderea modificărilor radiologice, la prematuri în funcție de gradul DBP, fiind demonstrat ca această metodă este eficientă atât în activitatea practică, cât și științifică.

Secretar științific
dr.șt.med., conf.univ.

CARAUȘ Tatiana

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cererea de inovație,
certificată cu nr. 560



Anexa 6. Fișa medicală a copilului

1. NUMELE _____ PRENUMELE _____

COD DE IDENTITATE _____

2. ADRESA U/R _____ TELEFON _____

3. Vârsta (data, luna, anul) _____ M _____ F _____

4. MAMA _____ Născută _____ Vârsta _____

5. TATA _____ Născut _____ Vârsta _____

6. Locul nașterii copilului _____

7. TERMENUL LA NAȘTERE _____

La naștere				
Scor Apgar	Masa, kg	Talia, cm	Perim. cranian, cm	Perim. toracic, cm

Sarcina:

1. _____
2. _____
3. _____
4. _____
5. _____
6. _____
7. _____

Perioada de gestație:

- 1) gestoză precoce, termen _____
- 2) anemie _____
- 3) iminență de avort _____
- 4) infecții _____
- 5) hipertensiune arterială _____
- 6) acutizări ale patologiei cronice _____
- 7) terapie cu dexametazon _____
- 8) altele _____

Nașterea: fiziologică, intervenții manuale, instrumentale, chirurgicale (*indicați care*) _____

a) cordon înfășurat, b) perioada alichidiană ≥ 12 ore, c) lichid amniotic modificat, d) patologia placentei

1. _____
2. _____
3. _____
4. _____

Anexa 7. Declarația privind asumarea răspunderii

Subsemnata, declar pe răspundere personală că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Cotoman Aliona

Semnătura: _____

Data: _____

Declaration on accountability

I declare the personal responsibility that information presented in this thesis are the result of my own research and scientific achievements. I realize that, otherwise, will suffer the consequences in accordance with law.

Cotoman Aliona

Signature _____

Date _____

Déclaration sur la responsabilité

Je déclare la responsabilité personnelle que les informations présentées dans cette thèse sont le résultat de mes propres recherches et réalisations scientifiques. Je me rends compte que, sinon, en subiront les conséquences conformément à la loi.

Cotoman Aliona

Signature _____

Date _____