



Rezumat teză de abilitare

CERCETARE CLINICĂ ÎN NEONATOLOGIE ȘI ECOGRAFIE NEONATALĂ – PREZENT ȘI VIITOR

Doctor în Medicină: Cucerea Manuela-Camelia

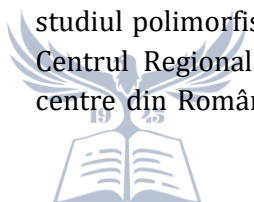
Prezenta teză de abilitare reprezintă corolarul activității mele profesionale, academice și științifice, desfășurate de-a lungul carierei mele după obținerea titlului de doctor în medicină în 30 ianuarie 2004, confirmat prin Ordinul Ministerului Educației și Cercetării nr. 3876/19.05.2004. M.E.C. (Diploma seria D, nr. 0003755).

Absolventă a Universității de Medicină și Farmacie din Târgu Mureș în anul 1988 ca șef de promoție, am primit recomandarea Consiliului Profesorat al Universității pentru activitatea de cercetare, ceea ce a constituit punctul de plecare pentru cariera mea, desfășurată inițial în condiții destul de grele după anul 1990. Am fost martora nașterii unei noi specialități medicale – Neonatologia – și am contribuit substanțial la dezvoltarea acesteia, fiind specialitatea cu cea mai dinamică dezvoltare dintre specialitățile medicale. Având două specializări (pediatria și neonatologia), fiind confirmată medic primar în cele două specialități, am reușit să am o viziune holistică asupra nou-născutului. Am obținut competență în ultrasonografie generală (2008), fiind în prezent responsabil național pentru obținerea Atestatului de pregătire complementară în Ecografie transfontanelară (O.M.S. nr. 12/16.02.2023). Am participat la proiecte importante de dezvoltare a Neonatologiei – NEWSTART I-IV (program româno-american), RoNeoNat (program româno-elvețian) devenind astfel coordonatorul Centrului Regional de Terapie Intensivă Neonatală Târgu Mureș, unul din primele două centre pilot din România (2004). Am participat la stagii de pregătire în terapie intensivă neonatală în străinătate (Kosair Children's Hospital/Neonatology Department/Neonatology Intensive Care, University of Louisville, Kentucky, S.U.A), follow-up și managementul calității în neonatologie (Hopitaux Universitaires de Geneve, Swiss Centre for International Health: MDK Alzey Germany, SCIH in Basel, Outcome Verein in Zurich, Elveția).

Activitatea mea academică a debutat în anul 1999, în prezent fiind Conferențiar Universitar. Am coordonat 47 lucrări de licență, 7 teze de masterat, fiind referent de specialitate la 18 teze de doctorat. Sunt autor principal și coautor a peste 23 cărți de specialitate, coordonator și revizor pentru Ghidurile naționale de Neonatologie.

Am selectat rezultatele relevante ale activității și ariei de cercetare. La baza elaborării tezei de abilitare au stat cele 29 articole ISI cu factor de impact publicate și participarea în studii internaționale. Indice Hirsch = 6, FCIP = 25.4. Principalele mele realizări și contribuții la dezvoltarea domeniului neonatologiei sunt concentrate pe managementul sindromului de detresă respiratorie prin deficit de surfactant, resuscitarea neonatală, prematuritatea extremă, ventilația asistată, managementul preoperator al malformațiilor cardiace congenitale critice, ecografia neonatală.

Una din cele mai importante teme de cercetare a fost managementul sindromului de detresă respiratorie prin deficit de surfactant (SDRDS) și în special tratamentul etiologic cu surfactant și studiul polimorfismelor ABCA3 la nou-născutul prematur cu vârstă de gestație sub 32 săptămâni. Centrul Regional de Terapie Intensivă Neonatală Târgu-Mureș (CRTIN), a fost printre primele centre din România în care s-a administrat surfactant exogen (1999), inițial prin metoda clasică

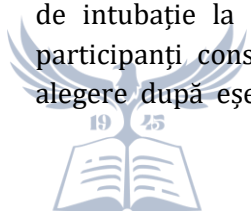




prin intubație urmată de ventilație mecanică. Odată cu dezvoltarea noilor ghiduri internaționale de management a sindromului de detresă respiratorie, am implementat rapid metodele minim invazive de administrare a surfactantului (LISA/MIST/NIST), fiind pionieri în țară în tehnica LISA (2013), derulând primul studiu din România referitor la metodele de administrare a surfactantului. În studiu au fost înrolați 135 prematuri cu vârsta gestațională între 22^{0/7} - 31^{6/7} săptămâni cu SDRDS care au beneficiat de administrare de surfactant prin 3 metode diferite. Studiul a demonstrat că metoda minim invazivă (LISA) este sigură, nu implică riscuri majore dacă există abilitățile și experiența necesare. Metoda reduce nevoia de suport ventilator invaziv, cu efecte pozitive asupra evoluției ulterioare, fapt demonstrat și de alte studii asemănătoare. Am participat ca reprezentant național la un studiu European al U.E.N.P.S. (397 unități de terapie intensivă din 37 țări europene) referitor la strategiile de management respirator la nou-născutul prematur. Rezultatele sondajului indică faptul că aceste strategii respectă în general recomandările ultimelor ghiduri internaționale, cu unele variații în ceea ce privește pragul de viabilitate (22 vs. 24 săptămâni gestaționale), utilizarea inflațiilor pulmonare susținute în resuscitare, a detectorului de CO₂, a măștii laringiene, a premedicației înainte de administrarea minim invazivă a surfactantului, precum și a incidenței BPD.

Pe lângă tratamentul etiologic al SDRDS, ventilația minim invazivă a constituit o altă preocupare de cercetare, având în vedere că alegerea unui mod de ventilație non-invazivă adaptat fiecărui pacient pentru asigurarea unui suport ventilator optim reprezintă o provocare pentru fiecare neonatolog. Astfel, am derulat un studiu multicentric în România (18 centre de nivel III) referitor la implementarea ventilației oscilatorii nazală de înaltă frecvență (nHFOV), ca modalitate inițială de ventilație salvatoare pentru nou-născuții prematuri cu SDRDS. Studiul a relevat aderența neonatologilor din România la acest mod de ventilație dar a fost identificată și o nevoie de instruire, respectiv nevoia de cursuri de formare.

O altă preocupare personală a fost studiul tranziției la viața extrauterină și implementarea în practica de zi cu zi a celor două concepte în Neonatologie: *Minutul de Aur* - o oportunitate pentru instituirea respirațiilor spontane și *Ora de Aur*. Resuscitarea neonatală, îngrijirea post-resuscitare, transportul nou-născutului bolnav în unitatea de terapie intensivă neonatală, suportul respirator și cardiovascular sunt incluse în aceste concepte, iar intervenția în timp util este primordială în asigurarea viitoarei calități a vieții individului. În anul 2022, am participat la un studiu european privind practicile de resuscitare neonatală pe baza unui survey desfășurat de UENPS și ANR. Au fost luate în considerare 730 centre neonatale din Europa iar studiul a demonstrat unele variații în funcție de spitale și de regiunea geografică. Practicile clinice recomandate de ghidurile internaționale sunt în general implementate de centrele din Europa, dar discrepanțe există mai ales în îngrijirea perinatală. Am derulat de asemenea un studiu care a implicat toate centrele regionale de nivel III din România, care au deservit 42,66% din totalul nașterilor din România în anul de referință 2018. Rezultatele studiului au arătat că 69.7% dintre maternitățile de nivel III efectuează clamparea întârziată a cordonului ombilical la nou-născutul la termen prin naștere vaginală (comparabil cu studiul European). Majoritatea centrelor utilizează resuscitatorul cu piesă în T pentru CPAP și ventilație cu presiune pozitivă, iar FiO₂ de început este conform recomandărilor ghidurilor actuale internaționale, respectiv 21% la nou-născutul matur și 30% la prematurul cu VG < 28 săptămâni. Studiul UENPS referitor la utilizarea măștii laringiene versus masca facial și sonda de intubație la care am contribuit, a evidențiat că în spitalele din Europa doar 9% dintre participanți consideră masca laringiană ca primă alegere în resuscitarea neonatală și a doua alegere după eșecul ventilației cu balon și mască (30%) sau SET (43%). Cu toate acestea, s-a





evidențiat tendința de reconsiderare a utilității acestei interfețe, fiind necesar un training susținut pentru personal.

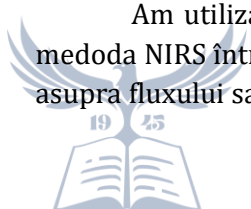
Activitatea mea de cercetare s-a îndreptat și spre prematuritatea extremă și periviabilitate. Am publicat un studiu retrospectiv realizat în CRTIN Târgu Mureș, comparând două perioade diferite: 1 ianuarie 2008 - 31 decembrie 2012, și 1 ianuarie 2018 - 31 decembrie 2022, în ceea ce privește practicile de resuscitare în sala de naștere și managementul precoce al SDRDS la nou-născuții cu $VG \leq 28$ săptămâni în funcție de ghidurile și protocoalele implementate în cele două perioade separate de 10 ani de evoluție a neonatologiei. Am construit un model de predicție pentru mortalitate în cele două perioade de studiu prin regresie Cox multivariată. Astfel, greutatea mică la naștere, lipsa corticoterapiei antenatale, transferul postnatal, hemoragia intraventriculară severă și displazia bronhopulmonară au scăzut rata de supraviețuire în perioada I de studiu, în timp ce recrutarea pulmonară la naștere și administrarea de surfactant în doze crescute au scăzut riscul de deces în perioada II. Rata mortalității a scăzut semnificativ la 27,5% în perioada II de la 41,3% în perioada I.

Am studiat variațiile profilului hematologic precoce ca instrument util în predicția hemoragiei intraventriculare la 159 nou-născuții cu prematuritate extremă. Valorile de cut-off obținute în studiul nostru pentru hemoglobina < 13.9 g/dL, hematocrit $< 42.6\%$ și număr eritrocite $< 3.82 \times 10^6/\text{mm}^3$ la naștere, pot fi considerate ca predictorii semnificativi pentru HIV fiind utile în practica medicală, ridicând suspiciune încă de la naștere.

Experiența colectivului de medici neonatologi din CRTIN Târgu Mureș în îngrijirea nou-născuților cu malformații congenitale de cord critice s-a materializat în studii clinice privind managementul preoperator al acestora. Am studiat tratamentul cu PGE1 la nou-născuții cu malformații cardiace critice ductal-dependente și am concluzionat că tratamentul este imperios necesar, în doze terapeutice corespunzătoare pentru evitarea efectelor secundare chiar și tranzitorii. Trebuie să se utilizeze cea mai mică doză cu efect terapeutic și durata tratamentului trebuie să fie cât mai scurtă posibil până la rezolvarea chirurgicală. De asemenea, am cercetat valoarea predictivă a scorurilor de gravitate SNAP-II, SNAPPE -II și CRIB-II pentru suportul respirator la nou-născuții cu transpoziție de vase mari și coarctare de aorta. Cercetările s-au orientat și spre rolul diagnosticului prenatal al defectelor cardiace cu restricție a fluxului sanguin sistemic, rezultatele studiului relevând îmbunătățirea stabilității hemodinamice a nou-născuților diagnosticați antenatal.

Cercetările în domeniul ecografiei transfontanelare au debutat odată cu studiile doctorale. Pornind de la tema tezei de doctorat, respectiv de la rolul ecografiei transfontanelare în diagnosticul și urmărirea suferinței cerebrale la nou-născut am căutat să mă perfecționez în permanență în această tehnică deosebit de utilă. Ca director al unui grant câștigat în anul 2020, am studiat valoarea predictivă a investigației Doppler cerebrale și splahnice în managementul persistenței de canal arterial la nou-născutul prematur cu vârstă gestațională sub 32 săptămâni și impactul administrării precoce a surfactantului asupra canalului arterial evaluat la 24 de ore. Acest studiu efectuat pe 88 prematuri a demonstrat că administrarea surfactantului a avut o putere predictivă semnificativă asupra parametrilor clinici de evaluare a ductului arterial, dar nu modifică semnificativ parametrii ecografici ai ductului arterial și ai arterelor cerebrale și splahnice la 24 de ore după naștere.

Am utilizat ecografia Doppler cerebrală și măsurarea saturațiilor regionale cerebrale prin metoda NIRS într-un studiu privind efectele prostaglandinei E1 și ale septostomiei atriale cu balon asupra fluxului sanguin cerebral și oxigenării la nou-născuții diagnosticați cu transpoziție a vaselor





mari. Rezultatele studiului au evidențiat că monitorizarea atentă a hemodinamicii cerebrale prin ecografie Doppler și a saturațiilor cerebrale cu NIRS este esențială pentru un management corect preoperator. Tratatamentul cu PGE1 și septostomia atrială sunt intervenții salvatoare de viață care pot îmbunătăți perfuzia cerebrală și oxigenarea la nou-născuții cu transpoziție de vase mari în timpul tranziției lor la viața extrauterină.

În CRTIN Târgu Mureș am introdus ecografia pulmonară ca metodă de diagnostic complementară cu radiografia toracică în urmă cu 5 ani. Am participat ca membru (reprezentant național) al consorțiului European Society of Pediatric Research (ESPR) la un studiu European cu privire la utilizarea acestei investigații în terapia intensivă neonatală, fiind implicate 560 de centre din 24 de țări. Studiul a concluzionat că ecografia pulmonară câștigă tot mai mult teren în neonatologie, iar implementarea acestei metode de diagnostic poate fi îmbunătățită prin dezvoltarea unui curriculum standardizat/ghid internațional pentru neonatologi.

Planurile de dezvoltare a carierei didactice constau în dezvoltarea Centrului de training în Neonatologie, Ecografie transfontanelară și pulmonară neonatală din Târgu Mureș, învățarea pe simulatoare, dezvoltarea rețelei naționale de Telemedicină în Neonatologie.

Direcțiile viitoare de cercetare se îndreaptă spre continuarea studiilor de ecografie neonatală (POCUS), studiul efectului transfuziei de masă eritrocitară asupra hemodinamicii și oxigenării cerebrale și mezenterice la prematur, evaluarea Mișcărilor Generale (General Movements Assessment - GMA) la nou-născuții prematuri în contextul îngrijirii developmentale, precum și participarea la studii multicentrice internaționale (NEU-STIM, NEU-VODE).

