

Concluzii

Factorii de predicție pentru EUN sunt reprezentate în prezentul studiu de alimentația la debut cu formulă, detresa respiratorie, asfizia, vârsta gestațională scăzută și infecție.

La debutul simptomatologiei, nou-născuții primeau în majoritatea cazurilor alimentație parenterală totală sau parțială cu suplimentare enterală cu formulă, ceea ce confirmă beneficiile alimentației enterale precoce cu lapte matern.

Atât vârsta la debutul simptomatologiei în cazul nou-născuților cu manifestări severe, cât și vârsta la efectuarea intervenției chirurgicale la nou-născuții decedați, pledează pentru intervenția terapeutică precoce la nou-născuții cu EUN.

Bibliografie

1. Springer SC, Annibale DJ. **Necrotizing Enterocolitis**, *eMedicine.com*, updated Oct. 24, 2008, accesat la 21 Ianuarie 2009.
2. Minkes RK. **Necrotizing Enterocolitis – Surgical Perspective**, *eMedicine.com*, updated Jan. 4, 2008, accesat la 21 Iulie 2008.
3. Waffarn F, **Necrotizing Enterocolitis** in *Neonatology – Management, Procedures On-call Problems,*

Diseases and Drugs, 5th ed., ed. T.L. Gomella, Ed. McGraw-Hill, New York, 2004, 482-487.

4. Eichenwald EC. **Necrotizing Enterocolitis** in *Manual of Neonatal Care*, 6th ed., eds. Cloherty J.P., Eichenwald E.C., Stark A.R., Ed. Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, 2008, 608-615.

5. Petz J, Achanti B et al. **Prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants: a 20-year experience**, *Pediatrics*, 2007;119:164-170.

6. Guillet R, Stoll BJ et al. **Association of H2-blocker therapy and higher incidence of necrotizing enterocolitis in VLBW infants**, *Pediatrics*, 2006;117:137-142.

7. Trautman MS, Lorant DE, Engle WA. **Necrotizing Enterocolitis** in *Care of the Newborn – A Handbook for Primary Care*, ed. Hertz D.E., Ed. Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, 2005, 182-187.

8. Kosloske AM. **Indications for operation in necrotizing enterocolitis revisited**. *J Pediatr Surg*. 1994;29(5):663-666

9. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD et al. **Neonatal necrotizing enterocolitis: therapeutic decisions based upon clinical staging**, *Ann Surg*, 1978;187:1-7.

10. Walsh MC, Kliegman RM. **Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria**, *Pediatr Clin N Am*, 1986;33:179-201.

© Dr. Laura Olariu, Dr. Gabriela Olariu, Dr. Mihaela Tunescu, Dr. Sebastian Olariu

Dr. Laura Olariu,*Dr. Gabriela Olariu**, Dr. Mihaela Tunescu **, Dr. Sebastian Olariu**

STRATEGII POSIBILE DE PREVENIRE A ENTERITEI ULCERONECROTICE

*Spitalul Clinic de Urgență Louis Țurcanu Timișoara

**Spitalul Clinic de Urgență Municipal Timișoara

SUMMARY

POSSIBLE STRATEGIES TO PREVENT ULCERONECROTIC ENTERITIS

Fiziopatogenia enteritei ulcero- necrotice (EUN) nu este pe deplin cunoscută. S-a postulat ca această afecțiune este rezultatul hipoxemiei și leziunii mucoasei intestinale agravate de alimentație și de infecțiile bacteriene. EUN afectează în special prematurul cu GN mică. Pentru că etiologia și patogenia EUN rămâne incomplet înțeleasă, obținurile terapeutice, mortalitatea și morbiditatea nu s-au schimbat în mod esențial în ultima decadă de timp. Luând în considerare evoluția dezastruoasă a EUN este necesară identificarea grupei și a factorilor cu risc crescut pentru această afecțiune pentru a focalizarea ulterior cercetările pe prevenirea acestei afecțiuni. Autorii încearcă să revizuiască date din literatura ultimilor 5 ani care să cuprindă măsuri de prevenție ale EUN, precum tratamentul cu probiotice și modalități de alimentație ale prematurului sub 32 săptămâni cu risc crescut de boală.

Introducere, incidență și epidemiologie

EUN este o complicație nosocomială a prematurității, fiind cea mai comună urgență gastro-intestinală (1), determinând o rată de mortalitate crescută între 10-50% (1,2). Eforturile actuale ale neonatologilor

se îndreaptă către diminuarea frecvenței și severității EUN prin identificarea și ulterior reducerea expunerii la factorii de risc, astfel putând emite concluzii ulterioare care pot preveni această boală. Incidenta EUN este invers proporțională cu VG și peste 90% din nou-

născuții afectați sunt prematuri. Incidența afecțiunii este variabilă în funcție de țară, nivelul și criteriile de declarare, ea variind între 1-5% din totalul nou-născuților îngrijiți într-o secție de nivel III de Terapie intensivă. Un studiu American constată incidența EUN de 0,3-2,4 de nou-născuți la 1000 de nașteri, iar un studiu românesc efectuat între 2010-2013 în 10 centre de nivel III din țara, constată incidența EUN de 9,3% la prematurul cu vârsta de gestație sub 32 săptămâni. Cercetările recente au contribuit la sesizarea faptului că EUN are o etiopatogenie incomplet înțeleasă, iar tratamentul și evoluția la nou-născut nu s-a modificat semnificativ în ultimul deceniu. Numeroase măsuri comune preventive, sunt luate în discuție în tratamentul nou născuților dintr-o secție de terapie intensivă neonatală, însă doar unele s-au dovedit cu impact asupra scăderii ratei apariției bolii.

Criterii de selecție

S-au identificat cele mai recente publicații din ultimii 5 ani (2009-2013) apărute în PubMed și Embase. Cercetările găsite s-au limitat la meta-analizele randomizate, trialuri clinice sau trialuri cvasi-randomizate, ce au fost publicate în limba engleză. Articolele căutate au fost focusate pe găsirea strategiilor de prevenție a EUN, întrucât rapiditatea prognosticului și potențialul devastator al afecțiunii, în caz de apariție al afecțiunii, nu mai lasă multe obțiuni terapeutice. Strategiile de prevenție care se vor prezenta, aplicate la nou născut, au încercat să scadă incidența și complicațiile EUN-ului (Lin 2008). Datele adunate în cei 5 ani pot fi stratificate pe 2 metode de prevenție posibile ale EUN-ului și anume: strategii de alimentație și utilizarea prebioticelor și probioticelor.

Strategii de alimentație

Mulți nou-născuți care au fost diagnosticați cu EUN au fost alimentați și de aceea, alimentația este acum considerată ca fiind un factor de risc important pentru EUN. Magon și Coldo (18) examinează relația cheie între EUN și momentul introducerii alimentației enterale la prematurul cu GN mică. ALIMENTAȚIA CU LAPTE DE MAMĂ – laptele uman, comparativ cu formulele de lapte, este asociat cu un risc scăzut de EUN [2-6]. Aceasta a fost bine evidențiată într-o meta-analiză a 5 studii randomizate controlate, care au demonstrat că riscul EUN a fost crescut de 2,5 ori la nou-născuții care s-au alimentat cu formule de lapte comparativ cu cei alimentați cu lapte de mama (RR 2.5. 95% CI 1.2 to 5.1) [6]. Este de recomandat ca nou-născutul să fie alimentat cu lapte de mamă pentru că scade riscul de EUN (Suliban 2010, Meinzen Derr 2009, Schauler 2005). Numărul de nou-născuți ce necesită să fie alimentați cu lapte de mama pentru a preveni un caz de EUN este de 10 nou-născuți (NNT pentru EUN =10). Numărul necesar pentru a preveni un caz chirurgical de EUN sau deces este de 8 (NNT pentru caz chirurgical sau deces = 8) Sullivan 2010. Introducerea precoce a alimentației minime enterale

(trofice) poate fi, de asemenea, benefică la prematuri. Într-o analiză sistematică, prematurii care primesc mici cantități de lapte de mamă sau formule de lapte în loc de nutriție parenterală totală, au putut să reducă perioada de timp până la care au fost alimentați enteral exclusiv și implicit s-a redus perioada de spitalizare. [7]. Alimentația trofică nu a fost asociată cu un risc crescut de EUN [8]. În instituția noastră (Maternitate de nivel III) din Timișoara, alimentația enterală cu lapte uman, dacă este disponibil, este inițiată în primele 2-5 zile după naștere. Același protocol este urmat și în alte Centre Regionale Neonatale de nivel III din România. Meta-analiza a 9 trialuri clinice (N=754 de nou-născuți) nu a găsit o diferență privind un efect semnificativ în alimentația trofică enterală precoce versus alimentația rapidă în incidența EUN. Riscul relativ raportat a fost de 1.07 (95%CI 0,67-1,70) diferența de risc tipică 0,01 (95%CI -0,04-0,05) descrisă de Bonbel în 2005. Recomandarea de creștere a volumului de lapte este de 15-35ml/kg/zi (Mc Guire 2008). În 3 trialuri clinice ce au cuprins 396 de nou-născuți nu s-au observat diferențe privind incidența EUN dacă se modifică volumul de lapte sub 15ml/kg/zi sau peste 35ml/kg/zi (Mc Guire 2008). Progresul prea lent în alimentație va determina un necesar prelungit în timp a alimentației parenterale care va asocia alte tipuri de complicații. Contraindicațiile alimentației cu lapte de mama pot fi regăsite în ghidul național de alimentație al nou-născutului prematur (2010). Autori precum Quigley 2009, Boyd 2007, Sullivan 2010, au în comun ca și recomandare, în cazul în care laptele de mamă nu este disponibil, să se folosească și laptele de mamă de la donatori. În România nu este posibil în momentul actual alimentația nou-născutului cu lapte donat.

Întrebări care rămân să ni le punem:

- De ce nou-născutul cu greutate mică la naștere este cu risc pentru EUN?
- Care este calea cea mai sigură de a utiliza laptele de mamă, dacă acesta este disponibil?
- Dacă se folosește lapte de donator, cât timp se poate folosi după începerea administrării?
- În situația în care laptele de mamă nu este disponibil, formulele de lapte utilizate în alimentația enterală precoce scad sau cresc riscul de EUN?
- Alimentația enterală precoce sau tardivă scade riscul EUN?
- Alimentația enterală întârziată poate fi benefică și reduce riscul posibil de EUN?
- Ritmul de creștere al volumului de lapte administrat are impact asupra EUN?
- Există beneficii ale laptelui de mamă în reducerea riscului de EUN în funcție de tipul de lapte (propriu versus donator), proaspăt versus înghețat, precoce (colostru) versus tardiv, supliment sau nu?
- Care este impactul utilizării laptelui de mama

fortificat în riscul EUN? Când este momentul optim de introducere al fortifiantului?

- Utilizarea fortificării laptelui de mama precoce versus tardiv are sau nu impact în riscul de EUN?
- Probioticele și/sau prebioticele reduc sau nu riscul de EUN?
- Utilizarea profilactică de antibiotic simultan cu alimentația enterala este sau nu benefică pentru prevenirea EUN?
- Utilizarea în primele 7 zile de viață a antibioticoterapiei empirice crește sau nu riscul de EUN?

Un studiu retrospectiv recent ne arată că nou-născutul alimentat exclusiv cu formule de lapte au un risc mult mai crescut de a dezvolta EUN (Lambert Dk - 2007). Alt studiu a demonstrat recent gradul mare protectiv al laptelui de mamă în alimentație. Investigațiile au arătat că, dacă nou-născutul este alimentat cu mai mult de 50% din cantitate cu lapte de mama versus formula are o scădere semnificativă a riscului de EUN (9,10) Adeseori mamele nou-născuților prematuri au diferențe în a produce lapte, și de aceea, laptele de la donator poate fi o opțiune în profilaxia EUN, care rămâne de pus în aplicare și în România. Studii recente arată o reducere cu 50% a incidenței EUN și cu 90% a formelor chirurgicale de EUN în cazul utilizării exclusive a laptelui de mamă propriu. (11) Laptele de mamă are în compoziție factori bioactivi, precum antigene specifice, imunoglobuline, anticorpi, leucocite, enzime, factori de creștere, lactoferină, oligozaharide și acizi grași polinesaturați care pot media cascada inflamatorie intestinală. Laptele de mamă determină colonizarea intestinală cu organisme 'bune', precum bifidobacteriile și lactobacilii.

Probioticele

Tractul gastro-intestinal este gazda unei mari varietăți de microbi necesari pentru asigurarea funcționării normale a acestuia, dar care au potențialul de a contribui la dezvoltarea unor afecțiuni printr-o varietate de mecanisme. De exemplu, perturbarea barierei epiteliale intestinale, poate duce la un răspuns inflamator direct prin produși microbieni care alterează epiteliul de suprafață sau prin permiterea bacteriilor și antigenilor alimentari să stimuleze sistemul imun de la nivelul mucoasei. Colonizarea tubului digestiv al nou-născutului se obține prin trecerea acestuia prin canalul de naștere și prin contactul parental de după naștere. În contrast cu acesta nou-născutul prematur, se colonizează cu bacteriile din secția de terapie intensivă neonatală sau din mediul înconjurător. La acestea se adaugă tratamentul cu antibiotice care are rolul să prevină un sepsis posibil, tratament care întârzie și el colonizarea tubului digestiv cu bacterii precum *Lactobacillus* și *Bifidobacterii*. Administrarea de probiotice la populația vulnerabilă pare teoretic să schimbe colonizarea tubului digestiv cu așa numitele bacterii „bune”. Probioticele sînt definite ca preparate nonpatogenice microbiene care colonizează

intestinul și furnizează beneficii pentru gazdă (12,13) Microorganismele probiotice cele mai frecvent folosite sunt tulpini de *Lactobacili*, *Bifidobacterii*, *Streptococcus salivarius* și *Saccharomyces boulardii*. Mecanismele de acțiune ale probioticelor sunt incomplet înțelese. Totuși sunt descrise trei mecanisme (14): supresia creșterii, legarea epitelială/invazia bacteriilor patogene, îmbunătățirea barierei intestinale și modularea sistemului imun. Câteva produse de probiotice induc formarea de citokine protectoare cum sunt IL-10 și TGF-beta și suprimă citokinele proinflamatorii ca TNF în mucoasa pacienților cu boala Crohn la șoareci IL 10-/- și în splenocite izolate (15-16). *Saccharomyces boulardii* a limitat migrarea celulelor T helper 1 în țesutul colonic infamat în colonul inflammat într-un model de șoarece (17). Modularea percepției durerii - unele tulpini de *Lactobacili* par să inducă expresia de receptori de microopioid și canabinoid în celulele epiteliale intestinale și să medieze funcțiile analgezice ale intestinului într-o manieră similară efectului morfinei (18). Studiile randomizate controlate și analizele sistematice au demonstrat că terapia probiotică poate preveni EUN. Constatările din cele 2 studii au fost aceleași, iar rezultatele celor 2 mari raportări care au conținut date de la 1425 copii din 9 studii, sunt după cum urmează (19,21,22).

- copii care au primit probiotice versus grupul martor au avut șanse mai puțin probabile de a dezvolta EUN (RR 0,32, 95% CI 0.2-0.6).
- nou născuții care au primit probiotice au avut o rată a mortalității mai scăzută (RR 0.43, 95% CI 0.25-0.75). Un studiu randomizat italian multicentric, dublu-orb, placebo-controlat a studiat suplimentarea cu probiotice de tipul *Lactobacillus GG*, 6 x 10⁹ colonii-formatoare de unități pe zi, a fost realizat la sugarii care s-au născut sub 33 de săptămâni de gestație sau cu greutatea de sub 1500 g la naștere. (19) Suplimentul cu *Lactobacillus* a fost dat o dată pe zi la debutul alimentației enterale până la externare — aproximativ 50 de zile. În general, acest studiu a raportat o rată scăzută a morbidității infecțioase. În comparație cu placebo, grupul cu supliment de *Lactobacillus* a avut o rată de EUN mai mică, dar nu semnificativ. Incidența de sepsis (4,4% v 3,8%) și infecții ale tractului urinar (3,4% v 5,8%) în lotul cu suplimentul comparativ cu placebo nu diferă în mod semnificativ. În comparație cu placebo, grupul cu *Lactobacillus* a avut o rată mai mică, dar nu semnificativ, de EUN. (19.)

Interesul în utilizarea de probiotice în prevenirea EUN necesită câteva observații:

1. Utilizarea suplimentării cu bifidobacterii poate reduce riscul bolii și scade proliferarea cu germeni gram negativi enteropatogeni la modelul de șobolan cu EUN.

2. Cercetările au arătat că, în general, bifidobacte-

riile și lactobacilii sunt în cantitate mai scăzută la nou-născuții spitalizați, comparativ cu cei sănătoși.

3. Bacteriile probiotice sunt folosite în afecțiunile gastro-intestinale.

4. Bacteriile probiotice mediază răspunsul inflamator intestinal într-o varietate de modele de culturi animale și celulare.

O recentă meta-analiză care reunește 16 trialuri clinice concluzionează că suplimentarea enterală cu probiotice reduce riscul de EUN și rata de deces la nou-născutul prematur (25). Într-o meta-analiză a 11 trialuri (N = 2176) numărul necesar pentru tratamentul cu probiotice ca să prevină un caz de EUN este de 25 de nou-născuți (95% CI 17,34 Deshpahan în 2010) în 2 raportări mari care au conținut date de la 1425 copii din 9 studii, ajunge la concluzia după cum urmează [21,22]:

- Nou-născuții care au primit probiotice versus grupul de control au dezvoltat mai puțin EUN (RR 0,32, 95% CI 0.2-0.6).
- Nou-născuții care au primit probiotice au avut o rată a mortalității mai scăzută (RR 0.43, 95% CI 0.25-0.75).
- Nu au fost diferențe în ratele sepsisului neonatal și zilele de alimentație parenterală totală între copiii care au primit probiotice și controalele.

Deși aceste rezultate au fost comparate favorabil cu alte strategii pentru prevenirea EUN, se impune prudență în folosirea ca aplicație generală a acestor concluzii [19]. Sepsisul datorat *Lactobacillus GG* a fost raportat la NN prematuri [20], și au fost descrise cazuri de fungemie la pacienții tratați cu probiotice (25) Cercetările arată că este posibilă o mixtură de probiotice (*B. Infantis*, *B. bifidum* și *B. scidophilus*) care pot determina scăderea incidenței EUN în stadiile 2 și 3. Autorii arată că nu s-au semnalat cazuri de sepsis secundare probioticelor. Nu există o formulă de probiotice specifică pentru prematuri, doza sau tipul de probiotice nu e stabilit. Studiile cercetate privind implicarea probioticelor în prevenirea EUN au constatat o scădere a deceselor prin EUN cu 15% față de 12,8% în grupul de control. Nu s-a observat o modificare semnificativă a vârstei de debut a EUN. Câteva preparate probiotice se arată a fi promițătoare în prevenirea și tratamentul diverselor afecțiuni. Totuși majoritatea studiilor au fost mici, iar multe au limitări metodologice importante făcând dificilă extragerea unor concluzii fără echivoc privind eficacitatea, în special atunci când se compară cu terapii dovedite. În plus, existe diferențe considerabile în compoziția, dozele și activitatea biologică a variatelor preparate comerciale, astfel încât, rezultatele cu un preparat nu pot fi extrapolate la restul probioticelor. Cercetările viitoare trebuie să identifice care probiotice pot fi protective și cum acestea găsesc bacteria și inhibă multiplicarea și răspunsul inflamator al acesteia. Un studiu randomizat dublu orb, folosind un proces de placebo-controlat cu un amestec triplu de probiotice (*B*

infantis 0,35 x 10⁹ organisme/zi, *B bifidus* 0,35 x 10⁹ organisme/zi și *S thermophilus* 0,35 x 10⁹ organisme/zi) a fost efectuată în Ierusalim. Acest supliment sau placebo a fost dat la prima alimentație a nou născutului și a continuat până la o vârstă corectată de 36 săptămâni. Studiul a fost realizat pentru a permite detectarea unei modificări a incidenței de EUN. Grupurile s-au potrivit în mod adecvat cu greutatea la naștere, vârsta gestațională și problemele alimentare. O diferență semnificativă a fost găsită în incidența afecțiunii în stadiile 2 sau 3 de EUN, în lotul cu supliment față de martor (1% v 14%; p = 0.013). În plus, grupul de probiotice avut în mod semnificativ mai puțin forme de EUN severe. Nu s-a constatat nici o diferență semnificativă a incidenței de sepsis (43% v 33%; p = 0.28) în lotul cu probiotice comparative cu lotul martor.

Intrebarea pe care ne-o punem este: suntem pregătiți pentru tratamentul cu probiotice la nou-născutul prematur?

Probioticele pot oferi beneficii potențiale pentru nou-născuții prematuri. Sunt încă incipiente stadiile de înțelegerea a numeroaselor interacțiuni care au loc între microflora intestinală, nutrienții care ajung în lumen și interacțiunea în timp cu micromediul intestinal. Cu toate acestea, tratamentul probiotic oferă o strategie promițătoare pentru a preveni NEC la nou-născuții prematuri. Bell (17) a descris diverse strategii printre care utilizarea de probiotice. Modalitatea de amestec optim de probiotice nu este clară. Se pare că tulpini probiotice duble sau triple oferă protecție mai mare. Doza și frecvența de administrare trebuie să fie discutate. O problemă a organismelor probiotice este că au o rată variabilă de colonizare. De exemplu, rata de colonizare cu *Lactobacillus* atunci când se administrează ca un probiotic este variabilă, variind de la 60% la 80%. În plus, nu este clar dacă colonizarea cu un probiotic special este necesară pentru o anumită perioadă de timp. Nu este clar de asemenea dacă colonizarea intestinală este cel mai eficient factor în prevenirea EUN-ului. Studiile au demonstrat că probiotice pot induce răspunsuri inflamatorii intestinale in vitro (21). Deși aceste rezultate au fost comparate favorabil cu alte strategii pentru prevenirea EUN, prudența trebuie folosită ca aplicație generală a acestor concluzii (25-27). Sepsisul datorat *Lactobacillus GG* a fost raportat la NN prematuri [22], și au fost descrise cazuri de fungemie la pacienții tratați cu probiotice (26). Infecția sistemică, ca urmare a acestui tratament de probiotice, este un lucru posibil (22,23,24). Cu toate acestea, este de remarcat faptul că o reducere marcată a sepsisului la nou născuții tratați cu probiotice s-a găsit în doar unul din trei trialuri.

16 studii randomizate analizează efectele pe termen lung secundar utilizării de probioticelor asupra funcțiile sistemului imunitar și gastro-intestinal. Fiecare probiotic propus pentru administrare trebuie evaluat privind doza, ritmul de administrare etc., pentru

a identifica efectele minime și optime. Pentru a evita problemele cu privire la siguranța nou-născutului prematur bolnav, sunt necesare studii care să demonstreze că **probioticele sau derivate ale acestora pot fi utilizate la această** populație cu risc crescut. După aceste evidențe, mulți cred că administrarea de rutină a probioticelor pentru prevenirea EUN-ului nu este totuși evidentă. Sunt necesare cercetări viitoare care să arate doza optimă, forma și frecvența administrărilor.

Concluzii

Fiziopatologia și etiologia EUN este multifactorială și are multe necunoscute. Metodele de tratament rămân insuficiente și fără a avea un succes deosebit în a scădea morbiditatea și mortalitatea, astfel încât, prevenția rămâne singura opțiune. Utilizarea probioticelor nu conferă strategii sigure de prevenție în EUN și sunt necesare studii aprofundate pentru a vedea siguranța lor. Deși datele obținute au arătat că terapia cu probiotice, aparent reduce riscul de EUN. Noi sugerăm să nu fie administrare de rutină pentru prevenția EUN la nou-născuții prematuri. Eforturile curente pentru a diminua frecvența sau severitatea EUN sunt îndreptate tot mai mult spre reducerea expunerii la factorii de risc și la încurajarea alimentației precoce cu lapte matern. Laptele matern în comparație cu formulele de lapte este asociat cu un risc scăzut de EUN. La prematurii care prezintă risc de a dezvolta EUN, recomandăm inițierea alimentației enterale cu lapte matern, dacă este disponibil (Grade 1A). În instituția noastră, alimentația enterală cu lapte matern nefortificat a fost inițiată în primele 2-3 zile de viață pentru a pregăti tractul gastrointestinal la ELBW (<1000g) și la 1-2 zile la VLBW (<1500g). Ca urmare a implementării acestui protocol incidența EUN este de 2,3%.

Bibliografie

1. Hsueh W, Caplan MS, Qu XW, Tan XD, De Plaen IG, Gonzalez-Crussi F. Neonatal necrotizing enterocolitis: clinical considerations and pathogenic concepts. *Paediatric and Developmental Pathology*. 2002;6:6-23.
2. Guthrie SO, Gordon PV, Thomas V, Thorp JA, Peabody J, Clark RH. Necrotizing enterocolitis among neonates in the United States. *J Perinatology*. 2003;23:278-285.
3. Neu J. Neonatal necrotizing enterocolitis: An update. *Acta Paediatrica*. 2005;94 (Supp 449):100-105.
4. Pellegrini M, Lagrasta N, Garcia CG, Serna JC, Zicari E, Marzocca G. Neonatal necrotizing enterocolitis: a focus on. *Euro Rev Med Pharmacol Sci*. 2002;6:19-25.
5. Schanler RJ. Probiotics and necrotizing enterocolitis in premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2006;91:395-397.
6. Kafetzis DA, Skevaki C, Costalos C. Neonatal necrotizing enterocolitis: an overview. *Curr Opin Infect Dis*. 2003;16:349-355.
7. Lin HC, Su BH, Chen AC, Lin TW, Tsai CH, Yeh TF et al. Oral probiotics reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infant. *Pediatrics*. 2005;115 (1):1-4.

8. Hunter CJ, Podd B, Ford HR, Camerini V. Evidence vs. experience in neonatal practices in necrotizing enterocolitis. *J Perinatology*. 2008;28:9-13.

9. Patole S. Strategies for prevention of feed intolerance in preterm neonates: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2005;18:67-76.

10. Claud EC, Walker WA. Hypothesis: inappropriate colonization of the premature intestine can cause neonatal necrotizing enterocolitis.

11. FASEB J. 2001;15:1398-1403. 10. Weizman Z, Asli G, Alsheikh A. Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centers: comparison of two probiotic agents. *Pediatrics* 2005. 1155-9.9. [PubMed]

12. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Annals of Surgery*. 1978;187 (1):1-7.

13. Kliegman, RM, Willoughby, RE. Prevention of necrotizing enterocolitis with probiotics. *Pediatrics* 2005; 115:171.

14. Bell, EF. Preventing necrotizing enterocolitis: what works and how safe?. *Pediatrics* 2005; 115:173.

15. Harmsen, H.J et al., Analysis of intestinal flora development in breast-fed and formula-fed infants by using molecular identification and detection methods. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2000;30 (1):617.

16. Schwiertz, A et al., Development of the intestinal bacterial composition in hospitalized preterm infants in comparison with breast-fed, full-term infants. *Pediatr Res*, 2003;54 (3):3939.

17. Fanaro, S et al., Fecal flora measurements of breastfed infants using an integrated transport and culturing system. *Acta Paediatr*, 2003;92 (5): 634-5.

18. Sakata, H., H. Yoshioka, and K. Fujita. Development of the intestinal flora in very low birth weight infants compared to normal full-term newborns. *Eur J Pediatr*, 1985;144 (2):18690.

19. Garland S, Tombin JM, Pirota M et al. The Pro-Prem Trial: Investigating the effects of probiotics on late onset sepsis in very preterm infants. *BMC Infectious Diseases*. 2011;11:210.

20. Soll RF. Probiotics: Are we ready for routine use? *Pediatrics*. 2010;125:1071-1072.

21. Deshpande G, Rao S, Patole S, Bulsara M. Updated Meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing Enterocolitis in preterm neonates. *Paediatrics*. 2010;125:921-930.

22. Deshpande GC, Rao SC, Keil AD, Paole SK. Evidence based guidelines for use of probiotics in preterm neonates. *BMC Medicine*. 2011;9:92.23.

23. Salminen S, Isolauri E. Intestinal colonisation, microbiota and probiotics. *J Pediatr*. 2006;149:S115-S120.

24. Mshvildadze M, Neu J. Probiotics and prevention of necrotizing enterocolitis. *Early Hum Dev*. 2009;85 (Suppl 10):S71-74.

25. Ohashi Y, Ushida K. Health-beneficial effects of probiotics: Its mode of action. *Animal Science Journal*. 2009;80:361–371.
26. Rautava S, Walker WA. Probiotics. In *Nutrition and Health, Probiotics in Pediatric Medicine*, Edited by Michail S, Sherman MC, Humana Press NJ USA. 2009;41-52.
27. Hunter CJ, Upperman JS, Ford HR, Camerini V. Understanding the susceptibility of the premature infant to Necrotizing Enterocolitis (NEC). *Pediatr Res*. 2008;63:117-123.
28. Kosin B, Rakshit S. Microbial and processing criteria for production of probiotics: a review. *Food Technol Biotechnol* 2006, 44:371–379.
29. Gardiner GE, Casey PG, Casey G et al. Relative ability of orally administered *Lactobacillus murinus* to predominate and persist in the porcine gastrointestinal tract. *Appl Environ Microbiol*. 2004;70:1895–1906.
30. Current level of consensus on probiotic science- Report of an expert meeting -London, 23 November 2009. http://www.isapp.net/docs/Report_of_an_expert_meeting-V7MES.pdf Accessed on April 20, 2011.
31. Galdeano CM, Perdigon G. Role of viability of probiotic strains in their persistence in the gut and in mucosal immune stimulation. *J Appl Microbiol*. 2004;97:673–681.
32. Shah NP, Ali JF, Ravula RK: Populations of *L. acidophilus*, *Bifidobacterium* spp., and *Lactobacillus casei* in commercial fermented milk products. *Biosci Microflora*. 2000;19:3539.
33. Patole S. Strategies for prevention of feed intolerance in preterm neonates: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2005;18:67-76.
34. Conroy ME, Shi HN, Walker WA. The long-term health effects of neonatal microbial flora. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009;9:197-201.
35. Leaf A, Dorling J, Kempley S, McCormick K, Mannix P, Brocklehurst P: ADEPT - Abnormal Doppler Enteral Prescription Trial. *BMC Pediatr*. 2009;9:63.

© P. Stratulat, Dorina Rotaru, Alina Svinarciuc

P. Stratulat¹, Dorina Rotaru¹, Alina Svinarciuc²
**SUPPORTUL NUTRIȚIONAL ȘI INDICIILE ANTROPOMETRICE LA PREMATURI
 PE PERIOADA AFLĂRII LOR ÎN SECȚIILE DE ÎNGRIJIRI**

¹ IMSP Institutul Mamei și Copilului (director Șt. Gașcan, dr. med., conf. univ.)

² Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”

SUMMARY

**NUTRITIONAL SUPPORT AND ANTHROPOMETRIC INDICES
 IN PREMATURE INFANTS DURING THEIR HOSPITAL CARE WARDS**

Key words: *premature baby, growth curves, extrauterine growth restriction (EUGR).*

Background: *growth is a sensitive indicator of postnatal health. Premature infants with EUGR is common in preterm with SGA.*

Aim of the study *Assessment of nutritional status in preterm babies with GA < 36⁺⁷ w.g. and birth weight ≤2500g, with using growth curves Fenton.*

Results. *In both groups of the study (group I vs group II) were mostly premature babies with gestational age of 28-31 w.g.- 120 children (56,1%) vs 104 (41,2%) (p<0.01). The mean hospital stay is shorter in groups II by 3,2 days- 34,5±20.64 days (p=0.068). Children with AGA at birth who had normal weight at the discharge was 55,5% in group II (140 babies)- compared to group I- 41,1% cases (88 babies) (p<0.01). EUGR of children with AGA was significant in group I - 37,4% babies (80 cases) (p< 0,01).*

Conclusions. *Using the Fenton growth curves in premature babies allow to assess growth parameters. SGA can be positively influenced by an adequate nutritional support. Despite of aggressive nutritional support of premature have a tendency to extrauterine growth retardation especially in the parameter of body weight (< 10th percentile).*