



**MINISTERULUI SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE AL
REPUBLICII MOLDOVA**

Enterocolita ulceronecrotică la nou-născut

Protocol clinic național

PCN - 355

Chișinău, 2019

**Aprobat la ședința Consiliului de Experți din 07.06.2019, proces verbal nr. 2
Aprobat prin Ordinul Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova
nr. 747 din 26.06.2019 Cu privire la aprobarea Protocolului clinic național
„Enterocolita ulceronecrotică la nou-născut”**

Elaborat de colectivul de autori:

Dorina Rotaru	IMSP Spitalul Clinic Municipal Nr.1
Larisa Crivcenscaia	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Eva Gudumac	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Recenzenți oficiali:

Nicolae Bacinschi	Catedra Farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”;
Valentin Gudumac	Catedra Medicină de laborator, USMF „Nicolae Testemițanu”;
Ghenadie Curocichin	Catedra Medicină de familie, USMF „Nicolae Testemițanu”;
Tamara Andrușca	Compania Națională de Asigurări în Medicină;
Vladislav Zara	Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale

Cuprins

A. Partea introductivă		5
A.1.	Diagnosticul. Exemple de formulare a diagnosticului clinic	5
A.2.	Codul bolii (CIM 10)	5
A.3.	Utilizatorii	5
A.4.	Scopul protocolului	5
A.5.	Data elaborării protocolului	5
A.6.	Data revizuirii următoare	5
A.7.	Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor ce au participat la elaborare	5
A.8.	Definiții utilizate în protocol	6
A.9.	Informația epidemiologică	7
B. Partea generală		7
B.1.	Nivelul de asistență medicală spitalicească	7
B.2	Nivel de asistență medicală primară	9
C.1 Algoritmi de conduită		10
C.2 Descrierea metodelor, tehnicilor și procedurilor		11
C.2.1	Factorii de risc a EUN-ului	11
C.2.1.1.	• Factorii de risc generali în dezvoltarea EUN-ului	11
C.2.1.2.	• Factorii de risc materni în dezvoltarea EUN-ului	11
C.2.1.3	• Factorii de risc postanatali în dezvoltarea EUN-ului	12
C.2.2	Patofiziologia EUN	14
C.2.3	Localizarea EUN	14
C.2.4	Anatomie patologică	15
C.2.4.1	• Anatomia patologică. Examenul macroscopic.	15
C.2.4.2	• Anatomia patologică. Examenul microscopic.	15
C.2.5	Semnele clinice a EUN-ului	15
C.2.5.1	• Debutul semnelor clinice a EUN-lui	15
C.2.5.2	• Semnele și simptomele asociate cu EUN	16
C.2.5.3	• Clasificarea stadiilor EUN după Bell	16
C.2.6	Diagnosticul EUN	17
C.2.6.1	• Datele de laborator.	17
C.2.6.2	• Semnele radiologice ale EUN-ului	17
C.2.6.3	• Examenul USG	19
C.2.7	Diagnosticul diferențial	19
C.2.7.1	• Diagnosticul diferențial a EUN	19
C.2.7.2	• Criteriile de diagnostic diferențial a BIND la copii <1250 gr.	20
C.2.7.3	• Criteriile de diagnostic diferențial a BIND la copii >1250 gr.	20
C.2.8	Tratamentul	21
C.2.8.1	• Principiile generale de tratament.	21
C.2.8.2	• Pauza alimentară și alimentația parenterală totală	22
C.2.8.3.	• Faza de recuperare și inițierea AE	22
C.2.8.4	• Managementul terapiei antibacteriene	22
	• Amoxicillinum	23
	• Ampicillinum	23
	• Gentamicinum	24
	• Amikacinum	24
	• Vancomycinum	24

	• Imipenemum	25
	• Meropenemum	25
	• Metronidazolium	25
	• Clindamycinum	25
	• Cefotaximum	25
	• Cefepimum	26
	• Piperacillinum + Tazobactamum	26
C.2.8.5	• Fluidele și suportul cardiovascular	26
C.2.8.6	• Suportul respirator	27
C.2.8.7	• Corecția acidozei	27
C.2.8.8	• Pentoxifilina	27
C.2.9	Managementul chirurgical al EUN-ului	27
C.2.9.1	• Indicațiile pentru intervenție chirurgicală	27
C.2.9.2	• Procedeele chirurgicale în EUN	28
C.2.9.3	• Ingrijirile postoperatorii	28
C.2.10	Complicațiile și prognosticul	28
C.2.10.1	• Complicațiile intestinale ale EUN	28
C.2.10.2	• Prognosticul EUN	29
C.2.11	Profilaxia EUN	29
D. Resursele umane și materialele necesare pentru implementarea prevederilor protocolului		30
E. Indicatorii de monitorizare a implementării protocolului conform scopurilor		33
Anexe		34
Anexa 1.	Ghidul pentru părinți privind EUN	34
Anexa 2.	Fișa standardizată de audit medical	35
Bibliografia		37

Abrevieri utilizate în document

EUN	Enterocolită ulceronecrotică	HPP	Hipertensiunea pulmonară
APT	Alimentare parenterală totală	BMH	Boala membranelor hialine
FCC	Frecvența contracțiilor cardiace	VAP	Ventilare artificială a pulmonilor
TA	Tensiunea arterială	CAP	Canal arterial patent
TAM	Tensiunea arterială medie	i/v	Intravenous
TRC	Timpul de refacere capilară	i/m	Intramuscular
AGS	Analiza generală a sângelui	PPC	Plasmă proaspăt congelată
PCR	Proteina C-reactivă	PPV	Valoare predictivă pozitivă
EAB	Echilibrul acido-bazic	SNC	Sistemul nervos central
BE	Deficitul de baze	COV	Cateter venos ombelical
SpO ₂ /SaO ₂	Saturația periferică a oxigenului	SCID	Sindromul de coagulare intravasculară deosebită
FiO ₂	Concentrația oxigenului livrat spre pacient	RG	Rezid gastric
Follow up	Centru de Supraveghere la distanță	PSI	Perforația spontană izolată a intestinului
AE	Alimentația enterală	BIND	Boli intestinale neonatale dobândite


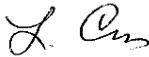


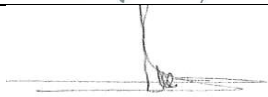
PREFAȚĂ

Protocolul clinic național este elaborat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale privind enterocolita ulceronecrotică la nou-născuți și va servi drept bază pentru elaborarea protocoalelor clinice instituționale, în baza posibilităților reale ale fiecărei instituții în anul curent. La recomandarea MS pentru monitorizarea protocoalelor clinice instituționale pot fi folosite formulare suplimentare, care nu sunt incluse în protocolul clinic național.

- A. **Partea introductivă**
- A.1. **Diagnosticul:** Enterocolita ulceronecrotică la nou-născut
- A.2. **Codul bolii (CIM 10):** P 77
- A.3. **Utilizatorii:** personalul medical din secțiile de nou-născuți, secțiile de reanimare și terapie intensivă neonatală, secțiile de prematuri, secțiile de chirurgie nou-născuți, secțiile reanimare chirurgicală pediatrică.
- A.4. **Scopul protocolului:** Sporirea calității managementului nou-născuților cu enterocolită ulceronecrotică în secțiile de reanimare și terapie intensivă neonatală, secțiile de prematuri, secțiile de patologia nou-născuților și secțiile de chirurgie nou-născuți
- A.5. **Elaborat:** 2019
- A.6. **Revizuire:** 2024
- A.7. **Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor ce au participat la elaborarea protocolului:**

Numele, prenume	Funcția
Dorina Rotaru	manager serviciul neonatal-pediatric, IMSP Spitalul Clinic Municipal Nr.1
Larisa Crivceanscaia	d.h.ș.m., conferențiar universitar, USMF „Nicolae Testemițanu”, Președintele Asociație de Medicină Perinatală din RM, șef secție RTI nou-născuți IMSP Institutul Mamei și Copilului
Eva Gudumac	academician al Asociație de Științe Medicale din RM, d.h.ș.m., profesor universitar, USMF „Nicolae Testemițanu”, șef catedră Chirurgie, Ortopedie, Anesteziologie Pediatrică

Protocolul a fost discutat, aprobat și contrasemnat:

Denumirea instituției	Persoana responsabilă - semnătura
Departamentul de Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”	
Asociația de Medicină Perinatală din RM	
Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale	
Consiliul de Experți al MSMPS	
Compania Națională de Asigurări în Medicină	
Comisia de specialitate a MSMPS in anestezie și terapie intensivă	

A.8.

Definiții utilizate în protocol:

Boli intestinale neonatale dobândite (BIND) - include diferite patologii care afectează tractul gastro-intestinal la copii prematuri și cei născuți la termen. Unele din aceste patologii duc la patologia finală comună de EUN și unele care nu. Aceste boli intestinale neonatale dobândite includ: EUN, PSI, enterite virale și alergia la proteinele din lapte de vacă.

Perforația spontană izolată a intestinului (PSI) - sindrom clinic insuficient definit, cauza PSI fiind nedeterminată, clinica este asemănătoare EUN dar cu implicare sistemică și evoluție clinic mai puțin severă. Institutul National de Sănătate a Copilului și Dezvoltare Umană Rețeaua neonatală (NICHD) definește PSI ca o perforație intestinală fără semne radiologice de pneumatoză.

Enterocolita ulcero-necrotică (EUN) este o inflamație necrozantă a intestinului la copii, fiind o urgență gastro-intestinală caracteristică preponderent copiilor prematuri cu o mortalitate și morbiditate majoră în secțiile de reanimare nou-născuți.

Toleranța alimentară este capacitatea de a îngheri și a digera alimentația enterală prescrisă fără complicații cum este aspirația, infecția și disfuncția gastro-intestinală.

Intoleranța alimentară este incapacitatea de a digera alimentația enterală manifestată prin rezid gastric (RG) mai mult de 50%.

Rezidul gastric (RG) este volumul de alimentare extras din stomac prin intermediul sondei gastrice pentru a determina volumul nedigerat de alimentare enterală înainte de administrarea hranei următoare.

Alimentația enterală minimă (AEM) - este folosită la prematurii < 32 s.g. în scopul stimulării dezvoltării tractului gastro-intestinal imatur. AEM nu oferă suficiente calorii pentru a crește, dar ea este benefică, deoarece exercită un efect trofic asupra mucoasei intestinale. AEM reduce durata de spitalizare și timpul de introducere a AE în volum deplin.

Fortificator al laptelui matern - sunt prafuri sau lichide ce se adaugă în laptele matern pentru a crește cantitatea de proteine și calorii. Fortificatorii laptelui matern sunt utilizați la nou-născuții prematuri și cu greutate mică la naștere, pentru a le ajuta să adauge mai repede în greutate.

Retardul creșterii intrauterine (RCIU) – copii născuți cu greutatea la naștere mai mică de a 10-ea percentilă corespunzător termenului de gestație.

A.9. Situația epidemiologică. EUN este cauza cea mai importantă a afectării tractului gastrointestinal în perioada neonatală (fig.1).

Incidența EUN este estimată la 1-3 cazuri la 1000 nou-născuți vii, din care mai mult de 90% sunt în rândul copiilor prematuri [1]. La copii cu greutatea foarte mică la naștere (≤ 1500 g) EUN se întâlnește în 4%-11% cazuri, frecvența EUN în acest grup de copii este invers proporțională cu termenul de gestație și masa la naștere [2, 3]. Institutul American al Sănătății și Dezvoltării Copilului (NICHD NRN), raportează următoarea incidență a EUN în

raport cu masa de la naștere: 401–750 g –11,5%, 751–1000 g - 9%, 1001–1250 g - 6%, 1251–1500 g - 4% [4]. Incidența EUN variază semnificativ de la o secție de reanimare la alta [5-8]. De și se atestă îmbunătățirea serviciului terapiei intensive neonatale cu creșterea supraviețuirii prematurilor în stări critice, totuși mortalitatea în urma EUN ajunge la 50% [2, 9, 10]. Decesele sunt mai frecvente în rândul prematurilor cu greutate extrem de mică la naștere și evoluție severă și care au necesitat intervenție chirurgicală [2]. Mortalitatea în dependență de stadiul EUN se repartizează astfel: stadiul I - 10-30%, stadiul II– 8-32%, stadiul III - 54-87%.

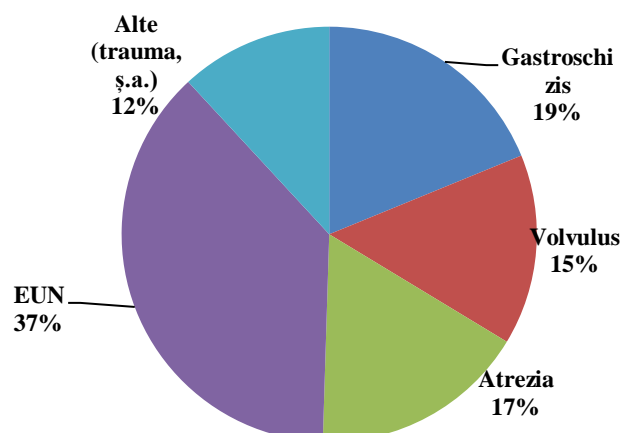


Fig 1. Cauzele afectării tractului intestinal la nou-născuți

Sistemul Oxford de apreciere a nivelului de evidență și gradului de recomandare			
Nivel de evidență		Grad de recomandare	
1	Reviuri sistematice (înalt)	A	studii consecvente de nivelul 1 (<i>puternic</i>)
2	Trialuri randomizate	B	studii de nivelul 2 sau 3 sau extrapolări din studii de nivelul 1
3	Studii de cohortă	C	studii de nivelul 4 sau extrapolări din studii de nivelul 2 sau 3
4	Studii caz – control	D	studii de nivelul 5 sau neconcludente de orice nivel (<i>slab</i>)
5	Raport de caz (<i>jos</i>)		

B. PARTEA GENERALĂ

B.1. Nivel de asistență medicală spitalicească <i>(medicii din secțiile de reanimare și terapie intensivă nou-născuți, neonatologie, pediatrie, neurologie)</i>		
Descriere	Motive	Pași
B.1.1. Secția de reanimare și terapie intensivă		
C.2.1. Factorii de risc a EUN-ului C.2.2. Patofiziologia EUN C.2.5. Semnele clinice a EUN-ului	- Cunoașterea factorilor de risc materni și postnatați, etapele patofiziologice de evoluție și semnele clinice a EUN permit determinarea copiilor din grupul de risc pentru a realiza EUN. - Evaluarea continuă a copiilor din grupul de risc și identificarea precoce a semnelor clinice permit inițierea precoce a diagnosticului și tratamentului EUN.	<i>Caseta 1.</i> Factorii de risc generali în dezvoltarea EUN-ului <i>Caseta 2.</i> Factorii de risc materni <i>Caseta 3.</i> Factorii de risc postnatați. <i>Caseta 4.</i> Patofiziologia EUN <i>Caseta 8.</i> Semnele clinice a EUN-ului <i>Caseta 9.</i> Semnele și simptomele asociate cu EUN
C.2.6. Diagnosticul EUN C.2.7. Diagnosticul diferențial a EUN	Diagnosticul de EUN se stabilește în combinație dintre semnele clinice asociate cu semnele radiologice specifice. Un indice ridicat de suspiciune a realizării EUN-ului este crucial în diagnosticarea copiilor cu risc cu debut de EUN	<i>Caseta 10.</i> Diagnosticul EUN. Datele de laborator necesare de efectuat. <i>Caseta 11.</i> Semnele radiologice ale EUN-ului. <i>Caseta 12.</i> Examenul USG al abdomenului <i>Caseta 13.</i> Diagnosticul diferențial a EUN <i>Caseta 14.</i> Criteriile de diagnostic diferențial a BIND la copii <1250 gr. <i>Caseta 15.</i> Criteriile de diagnostic diferențial a BIND la copii >1250 gr.
C.2.8. Tratamentul	În EUN-ul suspect sau evident este necesară inițierea rapidă a tratamentului. Nu există niciun tratament specific stabilit în EUN, prin urmare, tratamentul este îndreptat la îngrijiri de susținere	<i>Caseta 16.</i> Principiile generale de tratament <i>Caseta 17.</i> Pauza alimentară și alimentația parenterală totală <i>Caseta 18.</i> Faza de recuperare și inițierea AE <i>Caseta 19-31.</i> Managementul terapiei antibacteriene. <i>Caseta 32-33.</i> Fluidele și suportul cardiovascular. <i>Caseta 34.</i> Suportul respirator. <i>Caseta 35.</i> Corecția acidozei. <i>Caseta 36.</i> Analgizarea. <i>Caseta 37.</i> Pentoxifilina.
C.2.9. Managementul chirurgical al EUN-ului	Indicațiile pentru intervenție chirurgicală se focusează la prezența semnelor de perforație sau pentru a preîntâmpina perforarea.	<i>Caseta 38.</i> Managementul chirurgical al EUN-ului. <i>Caseta 39.</i> Procedeele chirurgicale în EUN. <i>Caseta 40.</i> Îngrijirile postoperatorii.
C.2.4. Anatomie patologică		<i>Caseta 5.</i> Localizarea EUN <i>Caseta 6.</i> Anatomia patologică. Examenul macroscopic. <i>Caseta 7.</i> Anatomia patologică. Examenul microscopic.

C.2.10. Complicațiile și prognosticul	Copiii care au suportat EUN gradul II-III trebuie să fie incluși în programul de supraveghere a copiilor din grupul de risc pentru realizarea sechelelor neurologice (Follow up neonatal)	Caseta 41. Complicațiile și prognosticul
C.2.11. Profilaxia EUN	Cunoașterea metodelor de profilaxie a EUN va permite reducerea cazurilor de EUN atât și a complicațiilor în urma lui. Toți lucrătorii medicali din secțiile de îngrijire a nou-născuților trebuie să respecte recomandările privind metodele de profilaxie a EUN (nivelul B de evidență). Lucrătorii medicali, pentru reducerea infecțiilor nosocomiale, trebuie să instruiască părinții referitor la tehnicile de igienă a mâinilor . (nivelul B de evidență)	Caseta 42. Profilaxia EUN

**B 2. Nivel de asistență medicală primară
(medicii de familie)**

Descriere	Motive	Pași
C.2.10. Complicațiile și prognosticul	EUN este deosebit de devastatoare la sugari GEMN, precu și necesitatea intervenției chirurgicale crește foarte mult riscul de deces și atât patologia gastrointestinală ulterioară cât și neurodezvoltarea.	<ul style="list-style-type: none"> • Evidența copiilor cu EUN la medicul de familie, gastroenterolog, neurolog, chirurg. • Copiii care au suportat EUN gradul II-III trebuie să fie incluși în programul de supraveghere a copiilor din grupul de risc pentru realizarea sechelelor neurologice (Follow up neonatal)

C.1. ALGORITMI DE CONDUITĂ

C.1.1. ALGORITMUL DE CONDUITĂ ÎN EUN

Criteriile de diagnostic și tratament în EUN în dependență de stadiu.	
<i>Diagnosticul, semnele și simptomele</i>	<i>Strategiile de tratament</i>
EUN SUSPECT	
Distensie abdominală fără semne radiologice de pneumatoză intestinală, lipsa aerului în vena portă sau aer liber intraperitoneal	Evaluarea minuțioasă a distensiei abdominale și a intoleranței alimentare
Debut acut a intoleranței alimentare	Decompresie intestinală, NPO/APT 24 de ore; radiografie abdominală (antero-posterior ± decubit lateral stîng); AGS, numărul de trombocite (descreșterea bruscă indică progresarea maladiei) în primele 3 zile la fiecare 12-24 de ore; PCR; electroliții; hemocultură; terapie antibacteriană curs scurt.
EUN CONFIRMAT CE NECESITĂ TRATAMENT CONSERVATIV	
Distensie abdominală cu pneumatoză intestinală și/sau gaz liber în vena porta. Alte semne radiologice cum sunt: ansa intestinală dilatată, fixată sau semne de ilius nu sunt semne patognomice ale EUN/ului dar trebuie să fie tratate ca atare.	Decompresie intestinală, NPO/APT 7-10 zile, radiografie abdominală în serii (antero-posterior și decubit lateral stîng); AGS, numărul de trombocite (descreșterea bruscă indică progresarea maladiei) în primele 3 zile la fiecare 12-24 de ore; PCR; electroliții, suportul hemodinamic; monitoringul profilului de coagulare și corecția lor hemocultură; terapie antibacteriană 7-10 zile; consultul chirurgului
EUN CONFIRMAT CE NECESITĂ TRATAMENT CHIRURGICAL	
Apariția aerului liber intraperitoneal (radiologic) după tabloul clinic inițial de EUN	Decompresie intestinală, NPO/APT 10-14 zile, radiografie abdominală în serii (antero-posterior și decubit lateral stîng); AGS, numărul de trombocite (descreșterea bruscă indică progresarea maladiei) în primele 3 zile la fiecare 12-24 de ore; PCR; electroliții, suportul hemodinamic; monitoringul profilului de coagulare și corecția lor hemocultură; terapie antibacteriană 7-10 zile; consultul chirurgului Laparatomie exploratorie cu rezecție la necesitate
Semen persistente a iliusului, distensie abdominală, radiologic absența aerului în lumenul intestinal în asociere cu deteriorarea stării clinice, micșorarea numărului de neutrofile, trombocite, acidoză severă progresivă	Decompresie intestinală, NPO/APT 10-14 zile, radiografie abdominală în serii (antero-posterior și decubit lateral stîng); AGS, numărul de trombocite (descreșterea bruscă indică progresarea maladiei) în primele 3 zile la fiecare 12-24 de ore; PCR; electroliții, suportul hemodinamic; monitoringul profilului de coagulare și corecția lor hemocultură; terapie antibacteriană 7-10 zile; consultul chirurgului Plasarea drenului

*Adapted from Bell et al.²¹ and Walsh and Kliegman.²²

C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR

C.2.1 Factorii de risc a EUN-ului

C.2.1.1. Caseta 1. Factorii de risc generali în dezvoltarea EUN-ului (fig. 2)

Etiopatogenia EUN rămâne a fi neclară. Evidențele epidemiologice și experimentale curente determină o diversitate a factorilor de risc ce susțin modelul multifactorial al patologiei [11, 12].

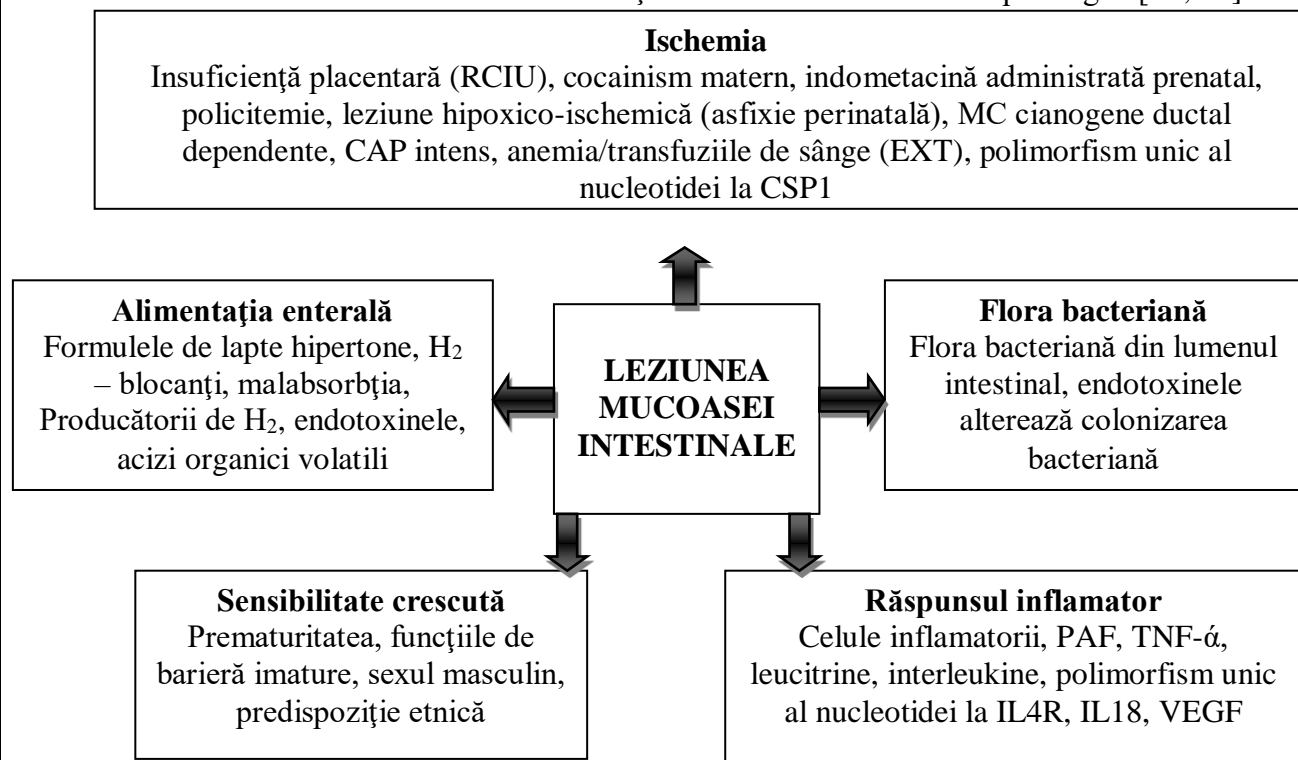


Figura 2. Etiopatogenia EUN-ului

C.2.1.2. Caseta 2. Factorii de risc materni a EUN-ului

1. Preeclampsia/toxemia
2. Hemoragia maternă
3. Dezlipirea de placentă
4. Depistrea antenatală la examenul Doppler pe artera ombilicală a fluxului diastolic nul sau reversibil
5. Corioamnionita
6. RPPA
7. Nașterea prematură
8. Lipsa profilaxiei antenatale cu corticosteroizi
9. Administrarea antenatală a Coamoxiclav în caz de naștere prematură sau RPPA
10. Utilizarea tocolizei cu Indometacină

Factorii de risc 1-4 duc la reducerea fluxului sangvin mezenteric la copil (hipoperfuzie) astfel contribuind la dezvoltarea EUN, pe când factorii de risc 5-7 măresc morbiditatea prin EUN prin mărirea susceptibilității tractului intestinal la mediatorii inflamatori. Citokinele inflamatorii au fost depistate atât la mamă cât și la făt în caz de corioamnionită maternă, în caz de naștere prematură și RPPA. Răspunsul fetal inflamator poate fi responsabil de inducerea nașterii premature și respectiv este responsabil și de morbiditatea neonatală inclusiv prin EUN.

Utilizarea antenatală de corticosteroizi reduce riscul dezvoltării enterocolitei ulceronecrotice.

Administrarea antenatală a Co-amoxiclavului la femeile cu risc de naștere prematură trebuie de evitat, deoarece mărește riscul dezvoltării EUN (RR 4,60, 95% CI 1,98 - 10,72). Administrarea antenatală a indometacinei cu scop tocolitic (cu 48 de ore înainte de naștere) este asociat cu risc de

dezvoltare a EUN (OR, 2,2; 95% CI; 1.1-4.2)

C2.1.3.Caseta 3. Factorii de risc postnatali.

1. Prematuritatea. Imaturitatea tractului intestinal în contextul motilității, digestiei, perfuziei, funcției de barieră, funcției de apărare sunt factorii majori ce predispun la dezvoltarea EUN-ului (fig.3).

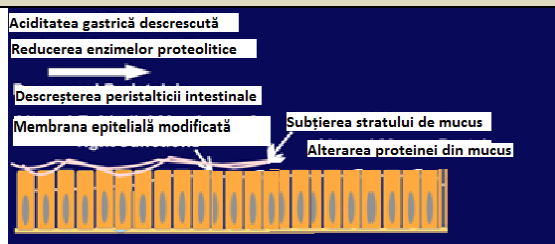


Fig 3. Funcția barierei intestinale la prematuri

2. Alimentația enterală Cu toate că EUN-ul poate apărea și la copii ce nu au fost alimentați enteral, 90-95% de cazuri apar după avansarea alimentației enterale sau reinițierea ei [13, 14]. Pe lângă efectul osmotic lezant direct asupra mucoasei intestinale, alimentația enterală poate afecta fluxul sangvin mezenterial și crește riscul ischemiei mucoasei cu creșterea necesităților locale în oxigen în zonele cu hipoperfuzie. Copiii alimentați cu formulă de lapte comparativ cu copii ce sunt alimentați cu lapte matern au risc crescut de a dezvolta EUN [15-22].

3. Leziunea mucoasei intestinale. Cel mai precoce eveniment poate fi anume leziunea mucoasei intestinale. Distrugerea barierei epiteliale presupune migrarea bacteriilor prin translocare, fiind un factor trigger pentru declanșarea răspunsului inflamator local [23, 24, 25] (fig.4).

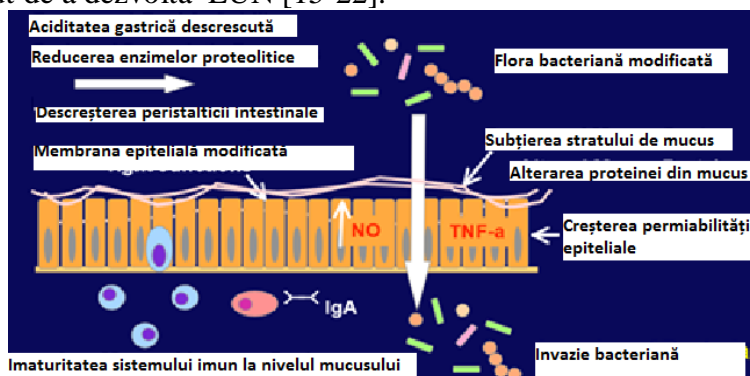


Fig. 4. Invasia bacteriană induce declanșarea cascadei inflamatorii și afectarea barierei intestinale

4. Ischemia. Necroza coagulativă, care de obicei este asociată cu ischemia este semnul histopatologic evident [26–28]. Predilecția pentru regiunea iliocecală, zonă curbă vascularizată de sectoarele finale ale arterelor, indica faptul ca ischemia poate fi un eveniment fiziopatologic important în EUN. EUN-ul este caracterizat de un răspuns inflamator sever necontrolat. Acesta este caracterizat de prezența unui infiltrat leucocitar vădit compus din macrofage activate și neutrofile. În experimentele pe animale, încercările de a reglementa răspunsul inflamator prin supresarea neutrofilelor sau prin utilizarea anticorpilor anti TNF a redus cu succes severitatea lezării țesutului [30, 31].

5. Bacteriile. Datele care sugerează despre importanța florei în patogenia EUN:

- EUN apare doar după colonizarea postnatală a intestinului;
- Lezarea intestinului anterior colonizării provoacă atrezie sau stricturi, dar nu EUN [32];
- Pneumatoza intestinală, semnul patognomonic al EUN-ului, reflectă pătrunderea gazelor - produselor de fermentație a bacteriilor în țesutul afectat [33];
- Administrarea enterală a aminoglicozidelor poate reduce incidența EUN-ului [34]

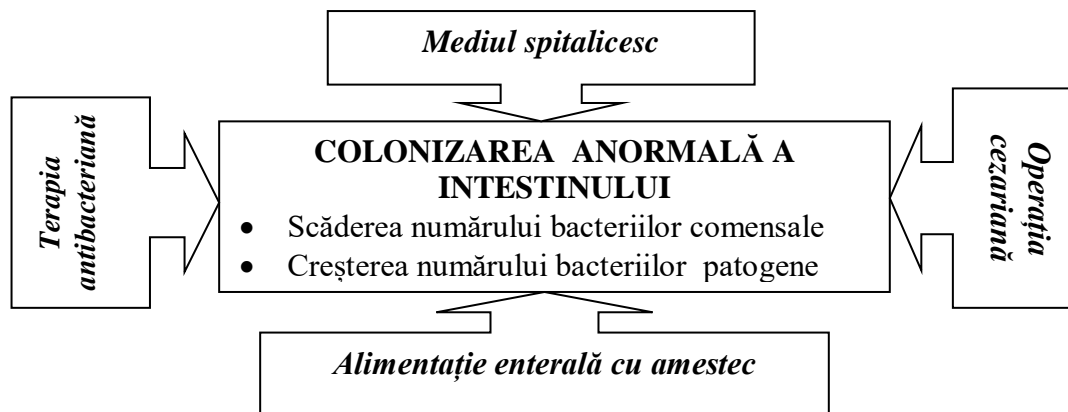


Fig. 5. Factorii care influențează asupra colonizării anormale a intestinului la prematuri

Bacteriile joacă un rol-cheie în dezvoltarea EUN-ului prin activarea sistemului imunitar al mucoasei și dezvoltarea leziunii inflamatorii a mucoasei [25]. Unele studii recente sugerează că colonizarea duodenului precoce cu *Enterobacteriaceae* și *Clostridii* poate anticipa ulterior dezvoltarea EUN-ului [35, 36]. Oligoclonalitatea microbiotiei intestinale și reprezentarea disproporționată a bacililor gram-negativi pot fi legate de administrarea de antibiotice cu spectru larg de acțiune, alimentația enterală amânată sau nimic per os, precum și expunerea la flora multidrog rezistentă din secțiile de reanimare [37, 38]. Achiziția întârziată sau modificată a microbiotiei intestinale prin administrarea precoce și de lungă durată a antibioticelor crește riscul EUN (fig.5).

6. Imaturitatea funcției de barieră a intestinului poate promova translocarea bacteriană și crește riscul EUN-ului. Anticorpii IgA secretorii (SigA) reprezintă un mecanism important de apărare a gazdei, prevenind pătrunderea luminală a antigenilor și microorganismelor în mucoasă. Nou-născuții la naștere nu au imunocite ce secretă IgA. Acest deficit parțial poate fi compensat prin alimentație naturală cu IgA secretorie prezentă în colostru / lapte [39]; fiind o sursă de imunitate pasivă împotriva antigenilor observată în cuplul mamă - copil [40]. În formulele de lapte pentru copiii prematuri lipsește IgA secretorie ceea ce este un dezavantaj imunologic semnificativ și contribuie probabil la un risc crescut al EUN-ului [22] (fig.6)

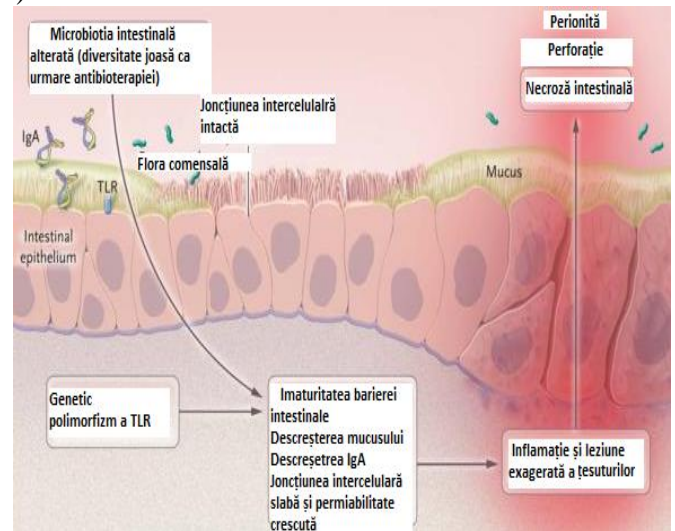
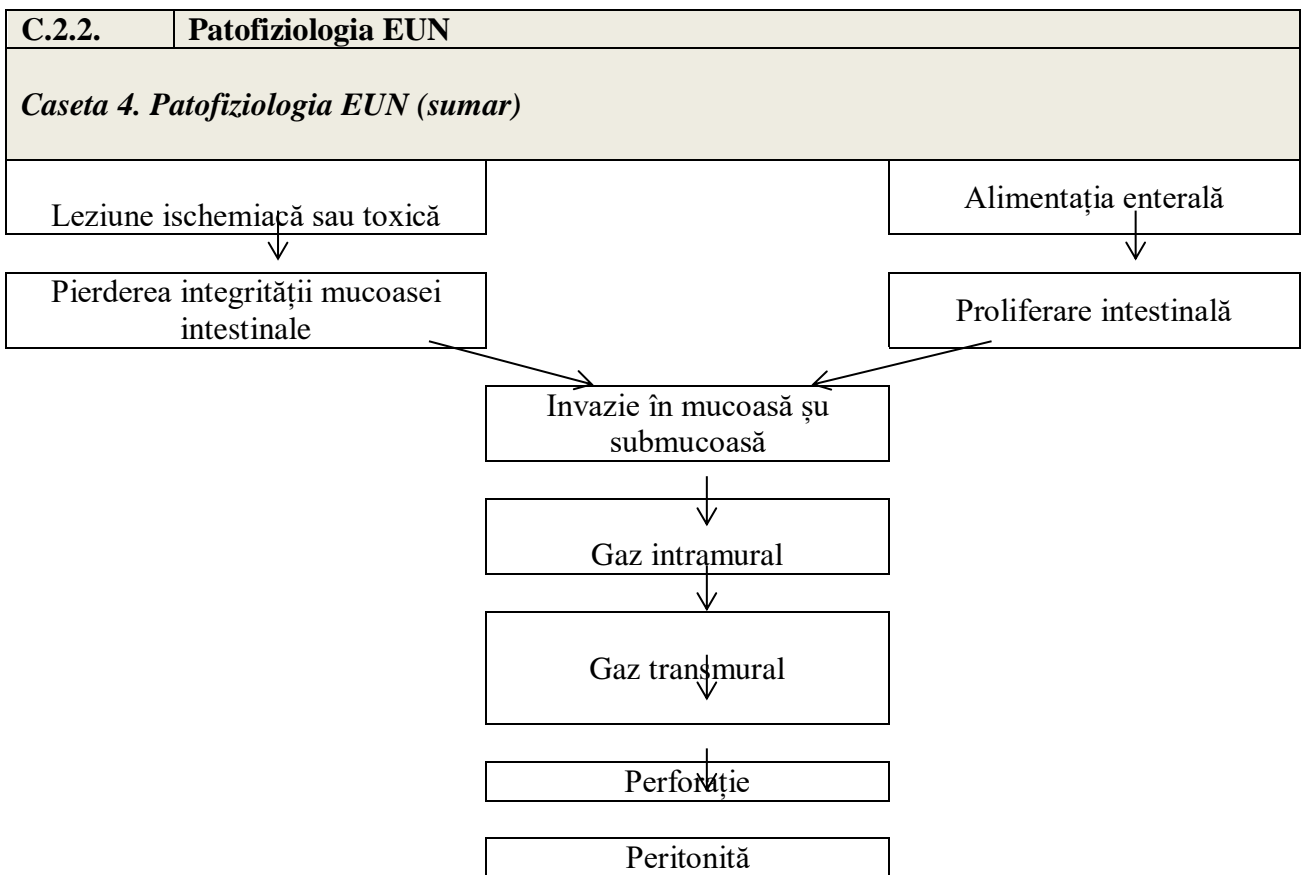



Fig. 6. Imaturitatea funcției de barieră a intestinului

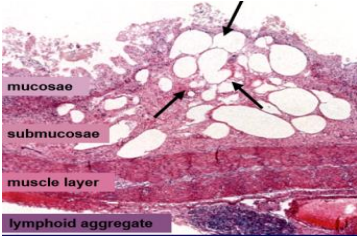
- 7. Transfuzia de concentrat eritrocitar.** Copiilor cu risc crescut de EUN se recomandă precauție în cazul transfuziilor, deoarece probabilitatea apariției EUN este mult mai mare în rândul copiilor ce sunt alimentați în volum deplin cu 24 ore anterior transfuziei, preponderent la cei alimentați cu formulă de lapte, acești copii au probabilitate mai mare de a necesita intervenție chirurgicală ca rezultat a EUN-unului.
- 8. H2-Blocatorii** Guillet și coautorii, într-un studiu vast, caz-control utilizând datele NICHD (Neonatal Research Network), a determinat că utilizarea H2-blocatorilor a fost asociată cu creșterea incidenței EUN-ului (OR 1.71, 95% CI 1.34-2.19, $P < .0001$) (nivelul A de evidență).
- 9. Dexametazonul** Paquetteet a demonstrat că utilizarea combinată a indometacinei și dexametazonului crește riscul PSI la copiii GFMN.
- 10. CAP hemodinamic semnificativ** a fost demonstrat a fi un factor de risc pentru dezvoltarea EUN-ului. Managementul medicamentos cu Ibuprofen comparativ cu Indometacina pentru închiderea CAP este o alegere farmacologică mai bună pentru a reduce riscul dezvoltării EUN-ului.

- 11. Cateterul venos ombilical.** Butler-O'Hara și coautorii au comparat durata lungă de poziționare a COV (<28 zile) vs durata scurtă (7-10 zile) la copii prematuri cu masa <1251gr. Rezultatul studiului a demonstrat că nu este nici o diferență în timpul stabilirii volumului deplin de alimentație enterală, în vîrsta restabilirii greutății de la naștere, a incidenței EUN și a mortalității.
- 12. Corelația dintre termenul de gestație și factorii de risc pentru realizarea EUN-unului.** A fost emisă o ipoteză că modelul susceptibilității pentru dezvoltarea EUN-ului este diferit la copii născuți la termen și la cei prematuri. Copiii născuți >35s.g. au mai multe șanse de a dezvolta EUN dacă au următorii factori de risc: scor Apgar mic, naștere în asfixie, sepsis sau defecte congenitale (în special malformații cardiace sau gastro-intestinale), cauza fiind ischemia mezenterială. Deși EUN predominant se dezvoltă la nou-născuții prematuri, aproximativ 10% din cazuri sunt determinate la copiii născuți după 36 s.g. Pentru marea prematur factorii de risc pentru a realiza EUN sunt următorii: RCIU, policitemie, hipoglicemie, septicemie, transfuzii de schimb, prezența cateterelor ombilicale, diabetul gestațional matern, corioamnionita maternă.



C.2.3 Localizarea EUN	
<i>Caseta 5. Localizarea EUN</i>	
<p>Patologia este frecvent localizată în regiunea ileocecală (ileonul terminal), deși la copii la termen mai frecvent poate fi implicat colonul (colonul ascendent) [41].</p> <p>Unii copii cu morbidități severe pot dezvolta necroză totală a intestinului (EUN totalis), de la stomac pînă la partea distală a colonului (EUN totalis). EUN-ul asociat de infecția rotavirală implică mai frecvent colonul.</p>	

C.2.4 Anatomie patologică	
C2.4.1. Caseta 6. Anatomia patologică. Examenul macroscopic.	
<p>Examenul macroscopic în stadiul inițial se determină anse intestinale destinse, cu edem al seroasei, hemoragii și lichid peritoneal. Seroasa este acoperită cu un exudat fibrinos. Pe măsura ce boala progresează survin ulcerări ale mucoasei și necroza transmurală. La nivelul seroasei și în mezenter pot fi uneori detectate bule de gaz (săgeată) (fig. 7). Unele zone ale intestinului apar extrem de destinse (acesta ar fi un semn de perforație iminentă). Zonele de necroză transmurală și hemoragie care apar pe măsura progresiei bolii și se prezintă ca niște pete neregulate de culoare gri sau negricioase, alternind cu segmente relativ normale de intestine (fig. săgeată) (fig.8). Procesul de necroză, care este în mod obișnuit segmentar și circumferențial, poate fi și plasat doar pe marginea antimezostenica a intestinului. Perforațiile pot fi unice sau multiple, observate mai ales în regiunea ileo-cecală, unde peretele intestinal este extrem de subțire.</p>	 <p>Fig. 7. Prezența bulelor de gaz la nivelul seroasei.</p>
 <p>Fig. 8. Zonele de necroză transmurală și hemoragie.</p>	

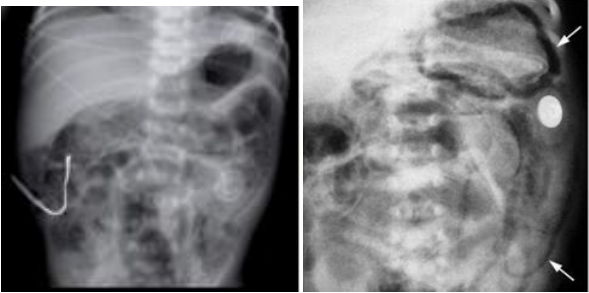
C.2.4.2. Caseta 7. Anatomia patologică. Examenul microscopic.	
<p>Examenul microscopic arată aspecte variabile odată cu progresia bolii. Semnele histopatologice majore în EUN sunt: necroza de coagulare, suprainfecția bacteriană, pneumatoza intestinală, edem, hemoragii și ulcerări ale mucoasei.</p> <p>Modificările reparatorii ale țesutului, cum ar fi regenerarea epitelială, formarea țesutului de granulație și fibroza se găsesc în două treimi din cazuri și furnizează dovezi că durată de reparație a țesutului este de cel puțin de câteva zile (44, 45). Afectarea tractului intestinal poate varia de la leziuni ale mucoasei până la afectarea tuturor straturilor cu necroză și perforație focală. Bulele de gaz (pneumatoza intestinală) poate fi văzută la suprafața de mucoasei, submucoasei și seroasei.(fig.9)</p>	 <p>Fig. 9. Examenul microscopic a intestinului în EUN</p> <ul style="list-style-type: none"> • Distrucția stratului epitelial • Colecția de aer în stratul submucos • Invazie bacteriană • Infiltrate acute și cronice a celulelor inflamatorii • Agregate lumfoide extinse

C.2.5 Semnele clinice a EUN-ului								
C.2.5.1. Caseta 8. Debutul semnelor clinice a EUN-ului								
<p>Indicele de suspexie clinică a enterocolitei necrotizante trebuie să fie elevat în timpul evaluării fiecărui copil, deoarece la debut simptomatologia EUN poate fi nespecifică.</p> <p>Semnele clinice ale EUN-ului pot fi variate, cu debut insidios sau brusc și catastrofal.</p> <p>De obicei EUN-ul apare la a 2-4-a săptămână după naștere, deși debutul poate fi și la 3 luni [9, 29, 42]</p> <p>Vârsta de debut a EUN este invers proporțională cu termenul de gestație (relație non-lineară) [43,44].</p>								
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Termenul de gestație</th> <th>Zi de viață de debut a EUN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≤30sg</td> <td>20,2</td> </tr> <tr> <td>31-33sg</td> <td>13,8</td> </tr> <tr> <td>≥34sg</td> <td>5,4</td> </tr> </tbody> </table>	Termenul de gestație	Zi de viață de debut a EUN	≤30sg	20,2	31-33sg	13,8	≥34sg	5,4
Termenul de gestație	Zi de viață de debut a EUN							
≤30sg	20,2							
31-33sg	13,8							
≥34sg	5,4							
<p>Date după: StollBJ, Glass RI, și coaut. J Pediatr. 96:447, 1980</p> <p>Progresia semnelor clinice ale EUN are loc după stadii, de obicei sunt evidențiate pe baza unor criterii modificate de Bell (tab.1) [125]. Inițial apare stadiul precoce al răspunsului inflamator sistemic, urmat de o peritonită localizată, și în cele din urmă, de stadiu avansat de peritonită generalizată.</p>								

C.2.5.2. Caseta 9. Semnele și simptomele asociate cu EUN	
Semne și simptome gastrointestinale	Semne și simptome sistemice.
<ul style="list-style-type: none"> • Distensie abdominală • Sensibilitate și încordarea abdomenului la palpate • Creșterea perimetrului abdominal • Intoleranță alimentară • Evacuarea întârziată a conținutului stomacal (reprezentată prin volum sporit a rezidului gastric anterior de următoarea alimentație) • Vomă • Sânge în scaun ocult sau vizibil • Schimbarea caracterului scaunului: diaree, constipație • Eritema peretelui abdominal anterior • Masă palpabilă în abdomen • Ileus cu sunete intestinale reduse 	<ul style="list-style-type: none"> • Letargie, • Tahicardie • Apnee sau detresă respiratorie • Instabilitate termică. • Copilul aparent "arată rău" • Acidoză (metabolică și/sau respiratorie) • Instabilitatea nivelului glucozei • Dereglări de perfuzie sau stare de șoc • Sindromul CID • Hemocultura poate fi pozitivă
<p>Deși perforația intestinală poate apărea în câteva ore până la a 8-a zi de la debutul EUN-ului [48] mai mult de două treimi din toate perforațiile au loc în termen de 30-48 ore [49]. La unii copii, care prezintă scaune cu sânge, dar cu semne sistemice minime, pneumatoză poate fi limitată la nivelul colonului și poate indica o evoluție relativ benignă [50].</p>	

C.2.5.3. Caseta 10. Clasificarea stadiilor EUN după Bell (tab 1.)				
Stadiul	Clasificarea	Semne sistemice	Semne abdominale	Semne radiologice
I A	EUN SUSPECT	<ul style="list-style-type: none"> • Instabilitate termică • Apnee • Bradicardie • Letargie 	<ul style="list-style-type: none"> • Rezid gastric preprandial crescut • Distensie abdominală moderată • Sânge ocult în scaun 	<ul style="list-style-type: none"> • Aspect normal • Dilatare moderată a anselor intestinale • Pareză intestinală moderată
I B	EUN SUSPECT	Aceleași	Sânge proaspăt în scaun	Tablou similar
II A	EUN CONFIRMAT - ILEUS UȘOR	Aceleași	Aceleași, plus <ul style="list-style-type: none"> • Lipsa sunetelor abdominale • +/- sensibilitate la palpate a abdomenului 	<ul style="list-style-type: none"> • Dilatarea anselor intestinale • Ileus • Pneumatoză intestinală
II B	EUN CONFIRMAT - ILEUS MODERAT	Aceleași, plus <ul style="list-style-type: none"> • Acidoză metabolică moderată • Trombocitopenie ușoară 	Aceleași, plus <ul style="list-style-type: none"> • Lipsa sunetelor abdominale • Sensibilitate • +/- celulită abdominală • Prezența unui conglomerat în fosa iliacă dreaptă 	La fel, plus <ul style="list-style-type: none"> • Gaz în vena portă • +/- ascită
III A	EUN AVANSAT - ILIUS SEVER, intestinul intact	Aceleași, plus <ul style="list-style-type: none"> • Hipotensiune • Bradicardie • Apnei sevre 	Aceleași, plus <ul style="list-style-type: none"> • Semne de peritonită generalizată • Sensibilitate marcată • Distensie generalizată 	La fel, plus <ul style="list-style-type: none"> • Ascită
III B	EUN AVANSAT - ILIUS SEVER, perforația intestinului	Aceleași	Aceleași	La fel, plus <ul style="list-style-type: none"> • Pneumoperitoneum

C.2.6. Diagnosticul EUN	
C.2.6.1. Caseta 11. Datele de laborator	
<p>Diagnosticul de EUN se stabilește în combinație dintre semnele clinice asociate cu semnele radiologice specifice. Un indice ridicat de suspiciune a realizării EUN-ului este crucial în diagnosticarea copiilor cu risc cu debut de EUN. La moment lipsește un singur semn specific de laborator caracteristic pentru EUN.</p>	
<p>Datele de laborator necesare de efectuat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Examenul radiologic a cavității abdominale antero-posterior în poziție pe spate, în caz de suspecție de perforație în poziție laterală pe decubitul stîng. • USG • HLG desfășurată. • PCR • Urea și electroliții • EAB, lactatul • Glicemia • Testele de coagulare • Hemocultura • Cultura lichidului peritoneal (în caz de tratament chirurgical) 	<p>Semnele de laborator depistate :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leucopenie (mai frecvent)/leucocitoză • Neutropenie • Trombocitopenie • Hiponatremie • Hipokalemie • Acidoză metabolică • Instabilitatea nivelului de glucoză (hipo-/hiperglicemie) • Acidoză metabolică (BE < -10), lactatul >2,5mmol • Dereglări de coagulare (SCID) • Proteina C-reactivă pozitivă • Hemocultura pozitivă 1/3 cazuri
<ul style="list-style-type: none"> • Micșorarea progresivă a numărului absolut de granulocite, trombocitopenia, asociată de acidoză, dereglări electrolitice denotă despre progresarea procesului. Pe cînd normalizarea rapidă a leucocitelor, neutrofilelor și trombocitelor denotă un prognostic favorabil. • Cei mai mulți pacienți cu EUN dezvoltă leucocitoză și neutrofilie, deși neutropenia poate apărea în stadiile avansate ca urmare a migrației de neutrofile în cavitatea peritoneală [51]. • În hemocultura pot crește organisme de obicei asociate cu sepsis cu debut tardiv. • Trombocitopenia poate să apară în stadiile II și III ale EUN-ului cu semne de SCID. • Determinarea importanței nivelurilor crescute a proteinei C-reactive (în afara radiografiilor cavității abdominale) s-a determinat creșterea ei în stadiul II-III a EUN-ului. În cazurile de EUN suspectat (stadiul I EUN), valorile normale a PCR în dinamică pot fi criteriile pentru anularea terapiei antibacteriene și inițierea alimentației enterale. • Menținerea valorilor înalte a PCR la copii cu EUN, după inițierea terapiei antibacteriene, ne denotă prezența unor complicații care necesită investigații diagnostice și/sau intervenție chirurgicală. 	

C.2.6.2. Caseta 12. Semnele radiologice ale EUN-ului	
<ul style="list-style-type: none"> • Semnele patognomonice ale EUN-lui sunt: pneumatoza intestinală și prezența gazelor în vena portă. Ele pot apărea anterior de apariția semnelor clinice. Absența acestor semne radiografice nu exclude prezența EUN-ului. 	
<p>1. Pneumatoza intestinală (incidența 91%) se datorează prezenței gazului în peretele intestinului. La examenul radiologic se poate vizualiza linear (cum ar fi șinele de cale ferată) sau circular în cazul în care gazul este în stratul subseros sau submucos (fig. 10). Lučența bulelor de gaz ar putea indica, de asemenea, prezența aerului în materiile fecale intraluminale. Cel mai frecvent pneumatoza intestinală poate fi observată în cadranul de jos pe dreapta al abdomenului, dar se poate vedea oriunde</p>	
<p>Fig. 10. Pneumatoza intestinală Răspîndirea și intensitatea pneumatozei intestinale</p>	

deoarece necroza poate implica orice parte a intestinului și se poate extinde de la stomac pînă la la rect.

2. Prezenta **gazului liber în vena porta** (incidența 23%) reprezintă alt semn caracteristic EUN (fig.11). Poate fi detectat mai ușor datorită proiecției sale peste opacitatea hepatică în incidența laterală. Ecografia este mai sensibilă în detectarea gazului liber portal, existînd astfel posibilitatea unui diagnostic și tratament mai precoce. Detectarea radiologică a gazului portal liber este considerată ca un semn amenințator, dar s-au raportat cazuri de supraviețuire în urma unui tratament medical agresiv

3. **Pneumoperitoneul** (incidența 17%) este un semn radiografic important, indicînd existența unei perforații intestinale. În cazul unor pacienți cu proces localizat poate fi o manifestare precoce, dar în cazul copiilor în stadiu preterminal cu necroza intestinală extensivă reprezintă o manifestare tardivă. Este detectabil pe radiografiile efectuate în ortostatism, antero-posterior, decubit lateral stîng, cînd se remarcă benzi de aer liber sub cupolele diafragmatice. Semnul Rigler – vizualizarea dublă a peretelui intestinal pe contul prezenței aerului intraluminal în cavitatea intestinală și prezența aerului în cavitatea peritoneală (fig.12). Semnul "mingii de fotbal" – caracteristic pentru un pneumoperitoneum masiv cu vizualizarea ligamentului falciform și/sau ligamentul medial ombilical (fig 13). Pentru PSI este caracteristică prezența pneumoperitoneului în absența pneumotozei intestinale

4. **Ansa intestinală dilatată fixată persistent** (incidența 33%). O ansă intestinală dilatată fixată persistent poate indica o ansă a intestinului necrotic. Ansa dilatată umplută cu gaz situată și vizualizată central în abdomen poate indica prezența ascitei sau a lichidului peritoneal liber, deoarece ansele intestinale dilatate flotează și migrează în regiunea cel mai puțin dependentă a abdomenului.

5. **Semne nespecifice**, dar comune prezente la examenul radiologic al abdomenului sunt: îngroșarea pereților intestinali, dilatarea anșelor intestinale (fig. 15), cantitate mică de gaz în lumenul intestinal, ascită. Cantitatea mică de gaze în lumenul intestinal poate fi asociată cu ileus și decompresie abdominală. Prezența semnelor nespecifice mărește suspecția la EUN, justificînd astfel de inițierea precoce a tratamentelor, îngroșarea peretelui abdominal prezintă semn caracteristic pentru celulită.

nu întotdeauna corelează cu severitatea bolii și dispariția acesteia nu presupune neapărat ameliorarea stării clinice sau patologice.



Fig.11. Gaz liber în vena portă (săgețile negre), pneumatoza intestinală (săgețile albe).



Fig.12. Pneumoperitoneum (săgeata albă) și semnul Rigler.

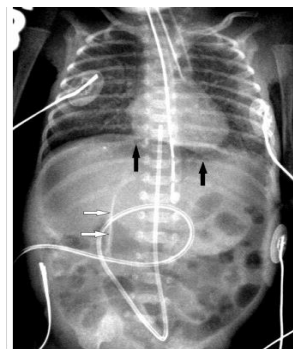


Fig.13. Semnul "mingii de fotbal" – aer liber sub diafragm (săgeata neagră) și vizualizarea ligamentului falciform (săgeata albă)

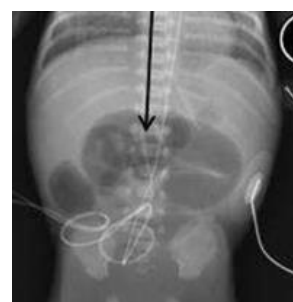


Fig. 14. Ansa intestinală dilatată fixată persistent

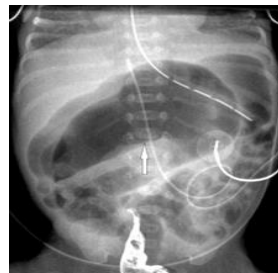


Fig. 15. Dilatarea anșelor intestinale

C.2.6.3. Caseta 13. Examenul USG al abdomenului

Dacă semnele radiologice sunt nespecifice, ecografia abdominală este o altă modalitate de diagnostic care poate identifica chiar și volume mici de gaz liber cu vizualizarea lichidului abdominal și ascitei. Grosimea și ecogenitatea peretelui intestinului și evaluarea calitativă a peristaltismului poate fi, de asemenea, vizualizată prin USG Doppler color cu evaluarea perfuziei arteriale a peretelui intestinului (fig. 16). La examenul USG cel mai precoce semn este prezența aerului în vena portă (specificitatea 86%, sensibilitatea 45% în EUN stadiul II) [46]. **Detectarea ecografică a lichidului liber și subțierea peretelui intestinal pot fi, de asemenea, semne mult mai sensibile pentru perforația intestinală decât la o radiografie simplă [47].**

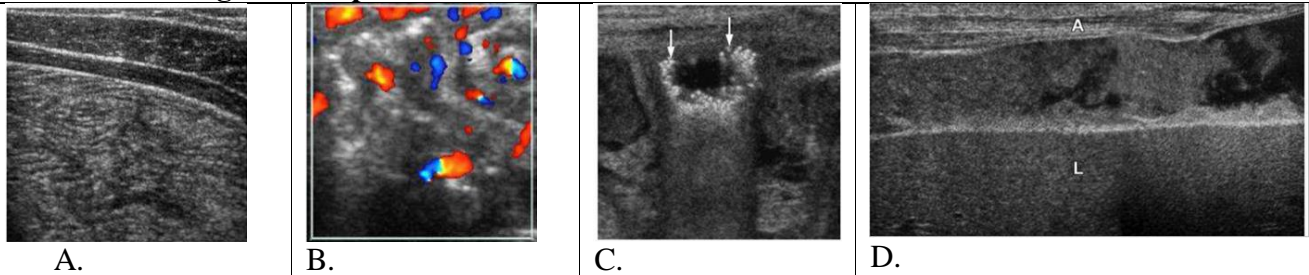


Fig 16. Ultrasonografia intestinului normal (A, B). **A.** Ansă intestinală nedilatată, ecografic se vizualizează interfața între mucoasa și lumenul intestinal și banda lineară hipoecogenică care prezintă stratul muscular a intestinului. **B.** Imaginea Dopplerografică coloră determină anse intestinale nedilate cu flux sanguin normal. **C.** Ultrasonografic se determină ansele intestinale dilatate, cu semne de pneumatoză intestinală (bulele de aer sunt hiperecogene – săgeata albă). **D.** Lichid liber intraperitoneal în caz de EUN cu perforație. Lichidul este între peretele abdominal (A) și ficat (L) cu semne de detrit care indică perforarea intestinală. *Adaptat de Epelman M. și coaut. Radiographics 2007; 27: 285-305;*

C.2.7 Diagnosticul diferențial a EUN

C.2.7.1. Caseta 14. Diagnosticul diferențial a EUN

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Intoleranță alimentară • Infecții (sistemice sau intestinale) • Obstrucție gastrointestinală anatomică (malrotație, volvulus, membrană, inel, boala Hirschsprung) sau funcțională (ilius meconial, motilitate imatură) | <ul style="list-style-type: none"> • Candidoză sistemică: semnele sunt similar EUN-ului cu distensiune abdominală, dereglări metabolice, hipotensiune și trombocitopenie. • Perforație intestinală spontană (izolată) (PIS). |
|--|--|

C.2.7.2. Caseta 15. Criteriile de diagnostic diferențial a BIND la copii <1250 g

(P V Gordon, J R Swanson, J T Attridge and R Clark)

Criterii	Intoleranță alimentară	EUN la prematur	Enterita virală	PSI
Debut (vârsta)	Primele 2 săpt	>2 săptămîină	>2 săptămîină	Primele 2 săptămîină
Pneumatoză	Nu	Da	Deseori	Nu
Pneumoperitoneum	Nu	20–30%	30–40%	100%
Scaun cu sînge	Nu	Mai puțin frecvent	Da	Nu
Ileus	Nu	Da	Nu inițial	Variabil
AE (ml/kg/zi)	<80	>80	>120	<40
Izbucniri	Nu	Nu	Da	Nu
Coagulopatie	Nu	In dependență de severitate	In dependență de severitate	Nu

Agentul patogen	Nu	In hemocultură se pot depista Enterobacterii în caz de aministrare a H2blocatorilor	Rotavirus sau enterovirus în sacun. Flora enterală în sânge și urină sunt secundare	<i>St. epidermidis</i> și <i>Candida</i> sunt cei mai des agenți patogeni determinați în lichidul peritoneal (nefiind agenți cauzali)
Tabloul macroscopic în caz de intervenție chirurgicală	Nu	Pneumatoză cu necronă murală	Ascită, necrosa intestinului, pneumatoză distală	Perforație focală a ileumului sau jejunului
Histologia	Nu	Obliterare mucosală, ischemia/ necrosă hemoragică, edem, inflamație	Obliterare mucosală, ischemia/ necrosă hemoragică, edem, inflamație	Mucoasa neafectată, la locul perforației absență focală a musculariei sau necroză sterilă inflamație minimală

C.2.7.3. Caseta 16. Criteriile de diagnostic diferențial a BIND la copii >1250 g

(P V Gordon, J R Swanson, J T Attridge and R Clark)

Criterii	EUN ischemic	Enteritele virale	Alergia la laptele de vacă	PSI
Debut (vârsta)	I sapt de viață	>2 săptămână	>6 săptămîni	I săptămînă de viață
Pneumatoză	Da	Poate apărea	Posibil	Nu
Pneumoperitoneum	Mai puțin caracteristic	Nu este caracteristic	Rar	Da
Scaun cu sânge	Da	Da	Da	Nu
Ileus	Da	Nu	Nu	Ocazional
AE (ml/kg/zi)	>80	>120	Odată cu AE cu formule pe bază de lapte de vacă	Nu au legătură cu AE
Izbucniri	No	Da	Nu	Nu
Coagulopatie	In dependență de severitate	In dependență de severitate	Nu	Nu
Agentul patogen	Nu sunt cunoscuți agenții patogeni definitivi	Rotavirus sau enterovirus în scaun. Flora enterală în sânge și urină sunt secundare	Nu	<i>St.epidermidis</i> și <i>Candida</i> sunt cei mai des agenți patogeni determinați în lichidul peritoneal (nefiind agenți cauzali)
Tabloul macroscopic în caz de intervenție chirurgicală	Pneumatoză cu necronă murală	Ascită, necrosa intestinului, pneumatoză distală	Ascită, necrosa intestinului, pneumatoză distală	Perforație focală a ileumului sau jejunului
Histologia	Obliterare mucosală, ischemia/necrosă hemoragică, edem, inflamație	Obliterare mucosală, ischemia/necrosă hemoragică, edem, inflamație	Obliterare mucosală, inflamație eosinofilică, edema, necroză	Mucoasa neafectată, la locul perforației absență focală a musculariei sau necroză sterilă inflamație minimală

C.2.8. Tratamentul

C.2.8.1. Caseta 17. Principiile generale de tratament (algoritmul C.1.1.)

În EUN-ul suspect sau evident este necesară inițierea rapidă a tratamentului. Nu există niciun tratament specific stabilit în EUN, prin urmare, tratamentul este îndreptat la îngrijiri de susținere și de:

- Transferul copilului în terapie intensivă
- NPO – repaos digestiv, prevenirea lezării în continuare prin stoparea alimentației enterale (pentru o perioadă variabilă de timp, în funcție de gravitatea bolii) (III, B)
- Plasarea SG pentru decompresie cu aspirare gastrică continua prin sondă gastrică (8 Fr)
- Alimentație parenterală totală- necesarul fiziologic de lichide $\leq 150\text{ml/kg}$ g, aportul caloric de 110-150 kcal/kg/zi,
- EUN-ul este des asociat cu transferarea lichidului în cavitatea peritoneală, poate necesita resuscitare volemică
- Colectarea hemoculturii (pînă la administrarea terapiei antibacteriene).
- Plasarea cateterului central cînd bacteriemia/septicemia este exclusă
- Terapie antibacteriană ghidată de rezultatul culturilor și profilul microbiologic local (II, C). Se recomandă terapie antibacteriană triplă pentru acoperirea florei gram pozitive, negative și anaerobii: penicilin/amoxicilină și gentamicină și metronidazole. În caz de suspecție la stadiul III al EUN-ului trebuie indicate antibiotice ce acoperă spectrul anaerobic.
- Dacă sunt prezente dereglările respiratorii și acidoza progresează – intubare și transfer la VAP
- Dacă copilul anterior se afla la suport nazal CPAP – intubare, pentru a promova decompresia intestinală. Regimul de NCPAP este contraindicat în EUN. Transfer la VAP în caz de apnei frecvente, progresarea acidozei și creșterea necesităților în O_2 .
- Șocul este cauza cea mai frecventă a hipotensiunii arteriale la nou-născuții cu EUN. Dacă copilul se află în stare de șoc – resuscitare volemică cu sol. Natrii chloridum 0,9% 10 mL/kg (de repetat la necesitate). Dacă copilul de reacționează la administrare de volum expanderi administrați Dopamin 10mcg/kg/min apoi urmat de dobutamină 10mcg/kg/min mărind pînă la 20mcg/kg/min.
- Dacă sunt prezente semne de dereglări de coagulare PPC -10ml/kg
- În caz de trombocitopenie și sau anemie – transfuzie de masă trombocitară (<30) și/sau eritrocitară 15ml/kg
- Analgizare: morfină 10 - 20 microgram/kg/oră sau fentanil 1-3mcg/kg
- Monitoringul AGS desfășurate, numărului trombocitelor, PCR, EAB și electroliților
- Corecția dereglărilor electrolitice și a EAB.
- Managementul trombocitopeniei și dereglărilor de coagulare, risc de hemoragii cerebrale
- Radiografia de ansamblu a cavității abdominale în serii. Examenul radiologic trebuie efectuat anteroposterior în decubit dorsal, dacă se suspectează perforație și nu este vizualizată la clișeu anteroposterior se recomandă decubit lateral sting. Monitoringul frecvent și reevaluarea tabloului radiologic la copii în perioada acută se efectuează pentru depistarea pneumoperitoneului (fiecare 6-8 ore sau la necesitate în dependență de tabloul clinic)
- Consultația chirurgilor pentru a decide tactica de tratament
- Stadiul III EUN AVANSAT (EUN fulminant cu sau fără perforație intestinală)
- De continuat tratamentul Stadiul II EUN și transfer în secția de chirurgie, dacă copilul nu este stabil pentru transfer în secție specializată se indică drenaj peritoneal .

C.2.8.2. Caseta 18. Pauza alimentară și alimentația parenterală totală

- Asigurați îngrijiri de suport pentru a preveni leziunea ulterioară a mucoasei, prin amînarea alimentației, decompresiune gastrică, alimentație parenterală totală. NPO de la 3-5 zile în EUN stadiul I, 10-14 zile în stadiile II-III (IIIB)
- NPO
- Plasarea SG pentru decompresie (8 Fr) cu aspirare gastrică continuă sau intermitentă cu presiune

joasă. Volumul aspirat zilnic (ml) trebuie adăugat la necesitatea fiziologică de lichide.

- APT trebuie început dacă nu există acidoza severă– necesarul fiziologic de lichide $\leq 150\text{ml/kg}$, aportul caloric de 110-150 kcal/kg/zi
- Corecția dereglărilor hidroelectrolitice

C.2.8.3. Caseta 19. Faza de recuperare și inițierea AE

- Reinițierea alimentației se face gradual, ideal cu lapte matern.
- Mai mult de 10% din copii manifestă rezid gastric crescut și distesie abdominală.
- EUN stadiul I – ameliorarea stării după 48 -72 de ore de la debutul bolii, reinițiați AE după 3-4 zile de la debutul bolii, gradual, lent, excludeți administrarea de antibiotice.
- EUN stadiul II– ameliorarea stării după 7-10 zi de la debutul bolii, dacă examenul abdomenului este normal, reinițiați AE după 7-10 zi de la debutul bolii, gradual, lent, durata administrării a terapiei antibacteriene 7-10 zile. Unii copii pot necesita pauză alimentară mai de lungă durată.
- EUN stadiul III– ameliorarea stării după 10-14 zile de la debutul bolii, reinițiați AE după 10-14 zile de la debutul bolii, dacă examenul radiologic și clinic al abdomenului este normal. Dar unii copii pot necesita pauză alimentară mai de lungă durată. AE se inițiază gradual, lent, durata administrării a terapiei antibacteriene 10-14 zile.

C.2.8.3. Caseta 20. Managementul terapiei antibacteriene

- Din momentul stabilirii diagnosticului de EUN, după colectarea hemoculturii, este necesar de inițiat cât mai rapid terapia antibacteriană cu spectru larg de acțiune, modul de administrare intravenos. Terapia antibacteriană adecvată îmbunătățește rezultatele și supravețuirea copiilor cu EUN (II, C).
- La moment sunt insuficiente date referitor la alegerea specifică a regimului sau duratei terapiei antibacteriene. Se recomandă ca terapia antibacteriană să fie indicată conform rezultatelor rezistenței locale a secțiilor de terapie intensivă.
- Spectrul de acțiune a terapiei antibacteriene indicate trebuie să acopere agenții gram-pozitivi și negativi, deoarece în proces este implicată și flora anaerobă se sugerează și indicarea preparatelor ce acționează asupra florei anaerobe.

Regimurile antibioterapiei recomandate în EUN

- Ampicillinum/Amoxicillinum + Ghentamicinum \pm Metronidazolium (peritonită, perforație)
- Ampicillinum /Amoxicillinum + Cefotaximum/Cefepimum \pm Metronidazolium (peritonită, perforație)
- Vancomycinum + Gentamicină \pm Metronidazolium/Piperacilinum-Tazobactamum.
- Cefotaximum + Vancomycinum
- Meropenem \pm Metronidazolium
- Vancomicina se indică în loc de Ampicillinum în caz de enterococi Ampicillinum rezistenți sau MRSA (Stafilococul aureus metilicilinoresistent)
- Amicacinum se indică în caz de rezistență la alte aminoglicozide cum este Ghentamicinum
- Alternativă la Metronidazolium se poate de utilizat Clindamycinum* (crește riscul stricturilor)

Durata terapiei antibacteriene

- EUN stadiul I – ameliorarea stării după 48 -72 de ore de la debutul bolii, excludeți administrarea de antibiotic la 72 de ore.
- EUN stadiul II– ameliorarea stării după 7-10 zi de la debutul bolii, durata administrării a terapiei antibacteriene 7-10 zile.
- EUN stadiul III– ameliorarea stării după 10-14 zile de la debutul bolii, durata administrării a terapiei antibacteriene 10-14 zile.
- Dacă starea generală este cu ameliorare și copilul tolerează AE puteți stopa terapia antibacteriană.
- Dacă în culturile colectate la examenul bacterioscopic se depistează fungi –Fluconazol 12-6mg/kg

*La momentul actual nu este înregistrată în Nomenclatorul de stat al medicamentelor din Republica Moldova.

Caseta 21.	AMOXACILLINUM																					
Doza și modul de administrare	<p>Dozarea și administrarea: 25-50 mg/kg per doză i/v lent, sau i/m. Alți experți recomandă 100 mg/kg doză pentru tratarea meningitei și sepsisului cauzat st. Gr. B.</p> <p>Intervalul de dozare</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>SG</th> <th>Postnatal(zile)</th> <th>Interval(ore)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2"><29</td> <td>0-28</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>>28</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">30-36</td> <td>0-14</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>>14</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">37-44</td> <td>0-7</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>>7</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>>45</td> <td>toate</td> <td>6</td> </tr> </tbody> </table>	SG	Postnatal(zile)	Interval(ore)	<29	0-28	12	>28	8	30-36	0-14	12	>14	8	37-44	0-7	12	>7	8	>45	toate	6
SG	Postnatal(zile)	Interval(ore)																				
<29	0-28	12																				
	>28	8																				
30-36	0-14	12																				
	>14	8																				
37-44	0-7	12																				
	>7	8																				
>45	toate	6																				
Comentarii	Indicații: antibiotic cu spectru larg util împotriva streptococcus grupa B, Listeria monocytogenes și specii sensibile de E.coli.																					

Caseta 22.	AMPICILLINUM																					
Doza și modul de administrare	<p>Dozarea și administrarea: 25-50 mg/kg/ doză i/v lent sau i/m. Infecțiile moderate/ medii: 100mg/kg/doza i/v. Alți experți recomandă 400 mg/kg doză la 8-12 ore i/v pentru tratarea meningitei și sepsisului cauzat streptococi grupaB.</p> <p>Intervalul de dozare</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>SG</th> <th>Postnatal(zile)</th> <th>Interval(ore)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2"><29</td> <td>0-28</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>>28</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">30-36</td> <td>0-14</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>>14</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">37-44</td> <td>0-7</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>>7</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>>45</td> <td>toate</td> <td>6</td> </tr> </tbody> </table>	SG	Postnatal(zile)	Interval(ore)	<29	0-28	12	>28	8	30-36	0-14	12	>14	8	37-44	0-7	12	>7	8	>45	toate	6
SG	Postnatal(zile)	Interval(ore)																				
<29	0-28	12																				
	>28	8																				
30-36	0-14	12																				
	>14	8																				
37-44	0-7	12																				
	>7	8																				
>45	toate	6																				
Comentarii	Indicații: antibiotic cu spectru larg util împotriva streptococcus grupa B, Listeria monocytogenes și specii sensibile de E.coli.																					

Casetat 23.	GENTAMICINUM																									
Doza și modul de administrare	<p>Doza si administrare: Infuzie i/v sau cu seringă timp de 30 min.Se administrează separat de la compușii penicilini.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>SG</th> <th>Postnatal(zile)</th> <th>Doza (mg/kg)</th> <th>Interval(ore)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3"><29*</td> <td>0-7</td> <td>5</td> <td>48</td> </tr> <tr> <td>8-28</td> <td>4</td> <td>36</td> </tr> <tr> <td>>29</td> <td>4</td> <td>24</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">30-34</td> <td>0-7</td> <td>4.5</td> <td>36</td> </tr> <tr> <td>>8</td> <td>4</td> <td>24</td> </tr> <tr> <td>>35</td> <td>tote</td> <td>4</td> <td>24</td> </tr> </tbody> </table>	SG	Postnatal(zile)	Doza (mg/kg)	Interval(ore)	<29*	0-7	5	48	8-28	4	36	>29	4	24	30-34	0-7	4.5	36	>8	4	24	>35	tote	4	24
SG	Postnatal(zile)	Doza (mg/kg)	Interval(ore)																							
<29*	0-7	5	48																							
	8-28	4	36																							
	>29	4	24																							
30-34	0-7	4.5	36																							
	>8	4	24																							
>35	tote	4	24																							
Comentarii	Utilizarea: în tratamentul infecțiilor cauzate de bacterii gram-negative (Pseudomonas, Klebsiella, E.Coli, Folosit de obicei în combinație cu antibiotic b-lactamice. Efectele ototoxice sinergice cu Lazix. Necesitatea de a monitoriza nivelurile serice: Minim: < 2, ideal între 0,5 și 1,0; Maxim: 5-12 mg / l																									

Caseta 24.	AMICACINUM
Doza și modul de administrare	<p>Dozarea și administrarea:</p> <p>Perfuzie i/v cu seringă pompă timp de 30 minute, administrarea în infuzie separat de alți componenți ce conțin penicilină.</p>

	Dozarea			
	SG	Postnatal(zile)	Doza (mg/kg)	Interval(ore)
	<29*	0-7	18	48
		8-28	15	36
		>29	15	24
30-34	0-7	18	36	
	>8	15	24	
>35	tote	15	24	

Comentarii Indicații: utilizare limitată în infecțiile cauzate de bacterii Gram negative rezistente la alte aminoglicozide. De obicei se utilizează în combinație cu antibiotice B-lactame

Caseta 25.	VANCOMICYNUM		
Doza și modul de administrare	Doză si administrare: Infuzie i/v cu dozator timp de 90 min. În meningite : 15 mg/kg/doza Bacteriemie: 10 mg/kg/doza		
	Termen de gestație (săp)	Postnatal (zile)	Intervale (ore)
	≤29	0-14	18
		>14	12
	30-36	0-14	12
		>14	8
	37-44	0-7	12
		>7	8
	≥45	toate	6
Comentarii	Utilizari: Medicamentul de electie pentru infectii grave cauzate de stafilococi meticilin-rezistente (S. aureus și S. Epidermidis) și Pneumococi penicillin-rezistente. Monitorizarea functiei renale.		
Caseta 26.	IMPENEMUM + CILASTATINUM		
Doza și modul de administrare	Doza si administrare: 20-25 mg/kg doza interval 12 ore,infuzie i/v timp de 30 min.		
Comentarii	Limitat in tratamentul infectiilor non-SNC, cauzat in primul rind de bacteria enterobacee si anaeroba ,rezistent la alte antibiotic. Monitoring: periodic AGS si transaminazele hepatice. A evalua locul injectiei i/v pentru semne de flebită.		

Caseta 27.	MEROPENEMUM		
Doza și modul de administrare	Doza si administrare: 20 mg/kg doza interval 12 ore,infuzie i/v timp de 30 min. Meningita si infectie cu Pseudomonas: 40mg/kg/doza la 8ore , infuzie i/v 30min		
	Termen de gestație (săpt.)	Postnatal (zile)	Intervale (ore)
	≤32	0-14	12
		>14	8
	≥32	0-7	12
		>7	8
Comentarii	Utilizarea: Rezervat în tratamentul meningitei pneumococice și alte infectii cauzate de bateriile gram-negative rezistente la alte antibiotice, beta-lactamice cu spectru larg de actiune produse de Kl. Pneumoniae.		

Caseta 28.	METRONIDAZOLUM		
Doza și modul de administrare	Doză de încărcare:15 mg/kg în infuzie i/v cu seringă timp de 60 min. Doza de întreținere:7.5 mg/kg în infuzie i/v cu seringă timp de 60 min.		
	SG	Postnatal(zile)	Interval(ore)

	<29	0-28	48
		>28	24
	30-36	0-14	24
		>14	12
	37-44	0-7	24
		>7	12
	>45	toate	8

Caseta 29.	CLINDAMYCINUM*		
Doza și modul de administrare	Doza și administrare: 5-7.5 mg/kg doza i/v cu seringă timp de 30 min		
	SG	Postnatal(zile)	Interval(ore)
	<29*	0-28	12
		>28	8
	30-36	0-14	12
		>14	8
37-44	0-7	12	
	>7	8	
>45	tote	6	
Comentarii	Cresterea intervalului de dozare la pacienti cu disfuncție hepatică semnificativă. Utilizarea: AB bacteriostatic utilizat pentru tratamentul bacterimiei și infecțiilor pulmonare severe, cauzate de bacterii anaerobe și unii coci Gram(+). *La momentul actual nu este înregistrată în Nomenclatorul de stat al medicamentelor din Republica Moldova.		

Caseta 30.	CEFOTAXIMUM		
Doza și modul de administrare	Dozarea și administrarea: 50 mg/kg per doză i/v în perfuzie cu seringă pompă, timp de 30 minute, sau i/m. Infecția gonococică: 25 mg/kg per doză i/v în perfuzie cu seringă pompă, timp de 30 minute, sau i/m.		
	Intervalul de dozare		
	SG	Postnatal(zile)	Interval(ore)
	<29	0-28	12
		>28	8
	30-36	0-14	12
>14		8	
37-44	0-7	12	
	>7	8	
>45	toate	6	
Comentarii	Indicații: tratamentul meningitei neonatale și sepsisului cauzate de microorganisme Gram negative sensibile la cefotaxim (E.coli, Pseudomonas, Klebsiella, H.influenzae). Tratamentul infecției gonococice diseminate.		

Caseta 31.	CEFEPIMUM		
Doza și modul de administrare	Dozarea și administrarea: ≤28 zile: 30 mg/kg/doza la 12ore i/v sau i/m >28zile: 50 mg/kg/doza la 12 ore i/v sau i/m Meningita și infecțiile severe: 50 mg/kg/doză la 8 ore i/v timp de 30 min. sau i/m. Tratamentul pneumoniei, infecții ale tractului urinar și pielii administrarea se efectuează la fiecare 12 ore. În infecții severe ca meningita, mai ales determinată de P.aeruginosa sau Enterobacter spp., administrarea se va efectua fiecare 8 ore.		
	Comentarii	Indicații: tratamentul infecțiilor grave cauzate de Gram negative sensibile la	

	cefepim (E.coli, Enterobacter, Pseudomonas, Klebsiella, H.influenzae, Morganella, Neisseria, Serratia și specii de Proteus) în special infecții cu Ps. aeruginosa rezistent la generația a III de cefalosporine. Tratamentul infecțiilor grave cauzate de microorganisme Gram pozitive sensibile (St.pneumoniae, St.pyogenes, St.agalactiae, Staph.aureus).
--	---

Caseta 32.	PIPERACILLINUM-TAZOBACTAMUM		
Doza și modul de administrare	Doză și administrare: 50-100 mg/kg/doza i/v infuzie mai mult de 30 min dozat.		
	Termen de gestație (săpt)	Postnatal (zile)	Intervale (ore)
	≤29	0-28 >28	12 8
	30-36	0-14 >14	12 8
	37-44	0-7 >7	12 8
	≥45	toate	8
Comentarii	Utilizari: Tratament a infecțiilor non SNC cauzate de bacterii producătoare βeta lactamice, incluzind multe tulpini de E. Coli, Enterobacter, Klebsiella, H. Influenzae, Pr. Mirabilis, Pseudomonas spp., S.aureus și alte grupuri receptive din βeta Streptococcus.		

C.2.8.4. Caseta 33. Fluidele și suportul cardiovascular
<ul style="list-style-type: none"> • Șocul este cauza cea mai frecventă a hipotensiunii arteriale la nou-născuții cu EUN. Dacă copilul se află în stare de șoc – resuscitare volemică cu Natrii chloridum 0,9% 10 mL/kg (de repetat la necesitate). • Dacă copilul nu reacționează la administrare de volum expanderi administrați Dopamin 10mcg/kg/min apoi urmat de dobutamină 10mcg/kg/min măbind până la 20mcg/kg/min. • Corecția dereglărilor electrolitice și a EAB. • Managementul trombocitopeniei și dereglărilor de coagulare, risc de hemoragii cerebrale • Dacă sunt prezente semne de dereglări de coagulare PPC -10ml/kg • În caz de trombocitopenie (<30) – transfuzie de masă trombocitară 10-20ml/kg • În caz de anemie - masă eritocitară 15ml/kg

C.2.8.5. Caseta 34. Suportul respirator
<ul style="list-style-type: none"> • Dacă sunt prezente dereglările respiratorii și acidoza progresează – intubare și transfer la VAP • Dacă copilul anterior se afla la suport nazal CPAP – intubare, pentru a promova decompresia intestinală. Regimul de NCPAP este contraindicat în EUN. • Transferul la VAP în caz de apnei frecvente, progresarea acidozei și creșterea necesităților în O₂.

C.2.8.6. Caseta 35. Corecția acidozei.
<p>În EUN de obicei acidoza este mixtă, componentul respirator se corectează prin modificarea parametrilor VAP</p> <ul style="list-style-type: none"> • Componentul metabolic – prin îmbunătățirea perfuziei tisulare cu administrare de volum expanderi Natrii chloridum 0,9% - 10ml/kg. • În acidoza metabolică persistentă - corecție cu sol. Natrii hydrocarbonatis 4,2% la un pH < 7,15, cu condiția unei ventilații adecvate, prin infuzie continuă cu viteza nu mai mare de 0,5 mmol/min • Formula de calcul a necesarului de Natrii hydrocarbonatis 4%: (BE-5) x masa x 0,3 = ml NaHCO₃ 4,2%

C.2.8.7. Caseta 36. Analgizarea.

- Morphinum 0,05-0,2mg/kg/doză timp de 5 minute (i/v, i/m sau s/c) la 4 ore sau infuzie continua: doza de încărcare - 0,1-0,15 mg/kg timp de 1 oră, urmat de infuzie continua 10 - 20 microgram/kg/oră.
- Fentanylum 1-3mcg/kg (la 2-4 ore) sau infuzie continuă 1-5mcg/kg/oră.

Caseta 37. Pentoxifyllinum

- **Pentoxifyllinum** (PTX) este un derivat de xantină, fiind un inhibitor al fosfodiesterazei care suprime producția de TNF- α prin activarea adenilciclazei și concentrarea crescută de AMP ciclic celular.
- PTX îmbunătățește reologia și vâscozitatea sângelui prin inhibarea agregării plachetare și creșterea flexibilității celulelor sanguine
- Dozele de administrare 5mg/kg/oră timp de 12 ore în primele 2 zile, urmat de 5mg/kg/oră timp de 6 ore pe o durată de 4 zile (sau 5 mg/kg/oră, timp de 6 ore, durata 6 zile).
- Reacțiile adverse – trombocitopenie, hemoragii.
- Contraindicat- în HIV, dereglări hepatice, dereglări renale
- Monitoringul – numărul de trombocite, timpul protrombinic (norma 10"-16") și timpul parțial de tromboplastină (norma 25"-60" la nou-născuții la termen, 26"-80" la prematuri)

C.2.9 Managementul chirurgical al EUN-ului

C.2.9.1. Caseta 38. Indicațiile pentru intervenție chirurgicală

Aproximativ 20 % - 40 % dintre pacienții cu pneumatoză intestinală vor necesita un management chirurgical și 50 % din acești copii pot deceda în perioada postoperatorie.

Indicațiile pentru intervenție chirurgicală se focusează la prezența semnelor de perforație sau pentru a preveni perforarea. În mod ideal, intervenția chirurgicală trebuie efectuată după dezvoltarea necrozei intestinale, dar înainte de perforare și peritonită .

Indicațiile absolute pentru intervenție chirurgicală includ dovezi de perforare sau de aer portal determinate pe radiografiile abdominale sau paracenteza abdominală pozitivă (prezența scaunului sau microorganismelor în lichidul peritoneal).

Indicații relative pentru intervenție chirurgicală este eșecul tratamentului conservator (acidoză metabolică persistentă, trombocitopenie persistentă, hipovolemie, oligurie, leucopenie/citoză), prezența unei anse intestinale suspendate (fixate) la radiografie, eritemul/celulita peretelui abdominal, paracenteza pozitivă, și prezența unui conglomerat palpabil. În cazuri rare, când este implicat tot intestinul, intervenția chirurgicală nu se efectuează.

Cu excepția cazurilor de pneumoperitoneum, timpul optim și modul de intervenție chirurgicală trebuie să se facă individual pentru fiecare caz clinic.

C.2.9.2. Caseta 39. Procedeele chirurgicale în EUN

Procedee chirurgicale - tratamentul chirurgical general standard al EUN cuprinde :

- rezecția tuturor segmentelor necrozate de intestin sau a celor cu perforații;
- prezervarea a cât mai mult din intestinul viabil pentru a preveni dezvoltarea sindromului de intestin scurt;
- prezervarea, în măsura posibilului, a valvei ileo-cecale;
- exteriorizarea capetelor de intestin viabil fie împreună, fie prin incizii separate; după ce starea copilului se ameliorează se face anastomoza celor două capete printr-o nouă operație.
 - Rezecția intestinului cu enterostomie proximală sau
 - Rezecție intestinului cu anastomoză sau
 - Tehnica "clip and drop" și tehnica "patch and wait"

În cazul nou-născuților cu stare generală instabilă, cu greutatea <1000g, instituirea unui drenaj

peritoneal cu anestezie locala poate constitui o alternativa la interventia chirurgicala de amploare mai mare. Prin această metodă se capătă evacuarea aerului prin abord supraumbilical sau fosa iliacă dreaptă sau bilateral cu montarea tubului de dren. Aceasta tehnica s-a dovedit un adjuvant pretios în resuscitarea preoperatorie a copiilor cu EUN avansata (I, C).

Dacă starea generală nu se ameliorează pe parcurs de 24-48 ore de la montarea drenului se practică laparotomia clasică urmată de rezecția de intestin.

Supravețuirea este dependentă de abordul chirurgical utilizat (drenaj peritoneal vs laparotomie) ce este invers proporțional cu numărul de comorbidități asociate.

C.2.9.3. Caseta 40. Ingrijirile postoperatorii

- Suport ventilator
- Alimentație parenterală totală
- Antibioticoterapie
- Controlul durerii
- Alimentatia enterală se reia treptat, la aproximativ 5 zile postoperator.

La copiii cu ileostomii se pierde capacitatea colonului de a absorbi apa și saruri, aceasta conducând la o pierdere cronică de apă și sare care nu poate fi normalizată pînă cînd nu se restabilește continuitatea intestinală. La acești copii survine o întîrziere în creștere, reversibilă la închiderea stomei. De aceea, enterostomia la copil se încheie la 5-6 săptămîni de la montarea ei (dar nu mai curînd de 4 săptămîni de la operația inițială).

C.2.10. Complicațiile și prognosticul

C.2.10.1 Caseta 41. Complicațiile EUN

• Sechele intestinale

La externare mulți copii prezintă sechele intestinale care se pot prezenta prin probleme de nutriție, morbidități recurente, complicații intestinale, spitalizări frecvente și retard de creștere. Aceste sechele sunt asociate cu :

- Stricțiuni - 35% de copii după EUN (complicație frecventă de lungă durată). Localizarea stricțiunilor este joncțiunea colonului descendent și cel sigmoid. Indicatorul potențial a formării stricțiunilor sunt dereglările de creștere, intoleranță alimentară, dereglări a oformării scaunului sau obstrucția intestinală.
- Sindromul de intestin scurt - în 25% cazuri după intervenția chirurgicală.
- Obstrucția intestinului – în 5% cazuri după intervenție chirurgicală.
- Sindrom de colestază – cauzat de APT de lungă durată.

• Alte complicații intestinale – fistulă, abces, EUN repetat, malabsorbție, formațiuni enterocistice.

C.2.10.2. Caseta 42. Prognosticul

- **Sechelele neurodevelopmentale.** EUN-ul independent de alți factori este asociat semnificativ cu morbiditatea neurodevelopmentală, mai frecvent la copiii ce au suportat intervenție chirurgicală din cauza EUN-lui. Copiii care au suportat EUN gradul II-III trebuie să fie incluși în programul de supraveghere a copiilor din grupul de risc pentru realizarea sechelelor neurologice (Follow up neonatal)
- **Creșterea.** Creșterea la copii ce au primit tratament conservativ de cele mai dese ori nu este afectată. Dereglările de creștere sunt mai des observate la copii ce au suportat intervenție chirurgicală în urma EUN-ului (în special în EUN stadiul III), dacă au dezvoltat sindromul de intestin scurt și/sau APT de lungă durată. Copii ce au suportat EUN stadiul III se află sub percentila 50 pentru înălțime și greutate, chiar și în perioada școlară.

C.2.11. Profilaxia EUN			
Caseta 43. Profilaxia EUN			
Intervențiile terapeutice	Statutul curent	Nivelul de evidență	Gradul de recomandare
Administrarea antenatală a corticosteroizilor	Reducerea riscului EUN-ului în urma administrării antenatale a corticosteroizilor are un efect benefic mic.	I	A
Alimentația enterală minimală [trofică]	Copiilor alimentați trofic pentru a tolera volumul enteral total sunt necesare mai puține zile. Ei prezintă o durată mai scurtă de spitalizare. Nu s-a observat nici o legătură cu micșorarea incidenței EUN-ului.	I	C
Avansarea lentă a alimentației enterale	Nu sunt evidențe ce sugerează că avansarea lentă a alimentației enterale micșorează riscul EUN-ului la copiii cu GFMN.	I	D
Laptele matern	Mecanismele de protecție ale laptelui matern nu sunt complet cunoscute, dar evidențele sigure disponibile sugerează că laptele matern reduce riscul EUN-ului la copiii prematuri.	II-2	A
Administrarea orală a imunoglobulinelor	Datele disponibile nu susțin administrarea imunoglobulinelor pentru prevenirea EUN	I	D
Administrarea orală a antibioticelor	Administrarea orală a antibioticelor are un efect în reducerea EUN. Formarea florei rezistente la antibiotice nu susține administrarea de rutină a lor	I	D
Suplinirea intravenoasă cu aminoacizi	La moment sunt puține date pentru a recomanda suplinirea de rutină cu L-arginină sau glutamat pentru reducerea EUN.	I	C
Citochine recombinat și factorul de creștere	Factorul epidermal de creștere este un agent promițător în studiile preclinice. În studiile clinice a fost demonstrat un efect sigur și efectiv în reducerea riscului EUN prin administrarea enterală a lichidului amniotic sintetic cu conținut de eritropetină și factor de stimulare a coloniilor de granulocite .	III	I
Probioticele	Probioticele reduc riscul EUN-ului sever și influențează mortalitatea. Întrebarea importantă rămâne doza și agentul optimal.	I	C
Prebiotecele	Studiile recente pe animale sugerează că oligozaharidele pot fi utile în prevenirea EUN-ului	Date lipsesc	Date lipsesc

D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU IMPLEMENTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI

<p>D.1. Nivel de asistență medicală spitalicească</p> <p><i>(Secțiile de reanimare și terapie intensivă nou-născuți)</i></p>	<p>Personal</p> <ul style="list-style-type: none"> • Medic neonatolog • Medic chirurg pediatru • Medic anesteziolog • Medic imagist • Psiholog • Medici de laborator • Asistente medicale • Felcer laboranți 	
	<p>Echipamentul necesar</p>	
	<p>General</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Măsuță de resuscitare (cu încălzire radiantă și iluminare adecvată) 2. Incubator în regim servocolntrol 3. Stetoscop 4. Pulsoximetru 5. Cardiomonitor 6. Lentă centimetrică
	<p>Pentru permeabilizare a căilor respiratorii</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Aspirator electric și sonde de aspirare (dimensiuni 6F, 8F, 10F, 12F) <p>Echipament pentru intubare:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Laringoscoape cu lame neonatale (dimensiuni 00, 0, 1) • Baterii de schimb și becuri • Mânere de laringoscop compatibile cu lama • Sonde endotraheale (SE) (fără manjetă, dimensiuni diametru interior - 2,5; 3,0; 3,5 și 4,0 mm) • Stilet • Consumabile pentru fixarea SE (foarfece sterile, bandă adezivă) • Detector de dioxid de carbon (CO₂) (pentru confirmarea intubării)
	<p>Pentru suport respirator</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Măști de față capitonate (dimensiuni 0, 1) • Dispozitive de ventilație cu presiune pozitivă: • Resuscitator cu piesă în T (de preferat) sau • Balon flux-umflare (de anestezie) cu valvă de siguranța de presiune și manometru, sau • Balon autogonflabil (240 ml) cu o supapă de eliberare a presiunii și un rezervor de oxigen detașabil • Aparat de ventilare artificială a pulmonilor • Canule nazale • Umedificator cu încălzitor de aer <p>Gaze medicale:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sursă de oxigen medical (ce permite un debit de până la 10 l/min), cu debitmetru și tuburi • Sursă de aer medical, blender aer/oxigen • Tuburi de alimentație pentru decompresiune gastrică (dimensiuni 6F, 8F)
	<p>Pentru suport circulator</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Catetere i/v periferice • Catetere centrale plasate periferic • Soluție pentru dezinfectarea pielii • Benzi adezive/dispozitive pentru a fixa cateterul periferic/central • Seringi și ace (dimensiuni asortate) • Perfuzoare
<p>Laborator clinic standard</p>	<ul style="list-style-type: none"> • EAB, lactatul, ureea, creatinina, ionograma, glicemia, HLG desfășurată, PCR, sumarul de urină, probele hepatice, profilul de 	

		coagulare.
	Laboratorul bacteriologic	<ul style="list-style-type: none"> • Hemocultura, LCR, urina • Oftalmoscop • Audiometru
	Laboratorul imagistic	<ul style="list-style-type: none"> • Aparat de USG cu doppler • Aparat de rentghen • Negatoscop • Calculatoare • Sistem WI-FI
	Medicamente:	<ul style="list-style-type: none"> • Ampicillinum/Amoxicillinum • Gentamicinum • Amicacinum • Cefatoximum • Vancomycinum • Metronidazolium • Meropenemum • Clindamycinum* • Imipenemum + Cilastatinum • sol. Natrii hydrocarbonatis 4,2% • sol. Glucosum 10% • sol. Glucosum 40% • sol. Aminoacizi 10% • sol. Lipide 10% sau 20% • sol. Natrii chloridum 0,9% • sol. KCl 4% • sol. Ca gluconat 10% • sol. Dopaminum și/sau Dobutaminum* • sol. Fentanylum 0,05% • sol. Morphinum • sol. Epinefrinum 0,18% • Volum expanderi – sol. Natrii chloridum 0,9%, • Concentrat eritrocitară • Masă trombocitară • Phytomenadionum • Plasmă proaspăt congelată • Sol. Pentoxifyllinum 20% <p>*La momentul actual nu este înregistrată în Nomenclatorul de stat al medicamentelor din Republica Moldova.</p>
	Documente	<ul style="list-style-type: none"> • Fișa nou-născutului • Extrasul de transfer a nou-născutului
	Centrele perinatale de nivelul I și II, după consultul anterior transportării cu CP de nivelul III, trebuie să stabilizeze copilul cardiorespirator. Transferului copilului în CP nivelul III se face cu ajutorul transporului specializat AVIASAN	
D.2. Instituțiile de asistență medicală primară	Personal:	
	<ul style="list-style-type: none"> • Medic de familie • Medic gastroenterolog • Medic chirurg pediatru • Asistentă medicală de familie 	
	Dispozitive medicale:	
	<ul style="list-style-type: none"> • Fonendoscop 	

	<ul style="list-style-type: none"> • Tonometru • Cântar • Taliometru • Aparat USG • Aparat de Rentghen • Teste de laborator: ionograma, glicemia, HLG desfășurată, probele hepatice.
<p>D.3. Instituțiile de asistență medicală specializată de ambulator și Centrul de supraveghere la distanță Follow up(sau Centrul de Dezvoltare timpurie)</p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Medic neurolog • Medic funcționist • Medic imagist • Medic ocupaționalist și kinetoterapeut • Medic evaluator din centru Follow up (sau Centrul de Dezvoltare timpurie) • Surdolog • Oftalmolog • Logoped • Psiholog <p>Dispozitive medicale:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fonendoscop • Tonometru • Cântar • Taliometru • Aparat pentru efectuarea NSG și USG • Aparat de EEG, aEEG • Oftalmoscop • Audiometru <p>Altele</p> <ul style="list-style-type: none"> • Scorul BINS pentru evaluarea riscului dezvoltării dereglărilor neurologice • Testul screening Bayley (Manualul Screening Test (Tehnică+Administrare), Cartea Screening Stimulus, Formulare de completat, Cartea cu desene, Setul Screening)

E. INDICATORI DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI CONFORM SCOPURILOR

№	Scopurile protocolului	Măsura atingerii scopului	Metoda de calculare a indicatorului	
			Numărător	Numitor
1.	A spori calitatea examinării clinice și paraclinice a nou-născuților cu EUN	1.1. Ponderea de pacienți pe parcursul a 12 luni, care clinic au prezentat sau s-a suspectat EUN, cărora în primele ore a fost efectuată Radiografia de ansamblu a cavității abdominale conform recomandărilor PCN „Enterocolita ulceronecrotică la nou-născut”(în %)	Numărul de pacienți pe parcursul a 12 luni, cărora în primele ore a fost efectuată Radiografia de ansamblu a cavității abdominale conform recomandărilor PCN „Enterocolita ulceronecrotică la nou-născut” X 100	Numărul total de pacienți pe parcursul a 12 luni, care clinic prezintă EUN
2.	Îmbunătățirea calității tratamentului pacienților cu EUN și micșorarea numărului cazurilor de invalidizare	2.1. Ponderea de nou-născuți din grupa de risc pentru realizarea EUN s-au aflat la pauză alimentară timp de 48-72 ore conform recomandărilor PCN „Enterocolita ulceronecrotică la nou-născut”(în %)	Numărul de nou-născuți din grupa de risc pentru realizarea EUN s-au aflat la pauză alimentară timp de 48-72 ore conform recomandărilor PCN „Enterocolita ulceronecrotică la nou-născut X 100	Numărul total de pacienți pe parcursul a 12 luni, cu diagnosticul de EUN
		2.2. Ponderea de nou-născuți odată cu stabilirea diagnosticului de EUN s-a inițiat tratamentul antibiotice conform recomandărilor PCN „Enterocolita ulceronecrotică la nou-născut”(în %)	Numărul de nou-născuți odată cu stabilirea diagnosticului de EUN s-a inițiat tratamentul antibiotice conform recomandărilor PCN „Enterocolita ulceronecrotică la nou-născut” X 100	Numărul total de pacienți pe parcursul a 12 luni, cu diagnosticul de EUN
3.	Micșorarea numărului cazurilor de invalidizare prin EUN	3.1. Ponderea pacienților cu EUN la care a fost aplicat tratamentul chirurgical prin laparatomie conform recomandărilor PCN „Enterocolita ulceronecrotică la nou-născut”(în %)	Numărul de pacienți cu cu EUN la care a fost aplicat tratamentul chirurgical prin laparatomie conform recomandărilor PCN „Enterocolita ulceronecrotică la nou-născut” x 100	Numărul total de pacienți care au avut indicații pentru laparatomie conform recomandărilor PCN „Enterocolita ulceronecrotică la nou-născut”
		3.2. . Ponderea pacienților cu EUN la care a fost aplicat tratamentul chirurgical prin drenaj peritoneal primar conform recomandărilor PCN „Enterocolita ulceronecrotică la nou-născut” (în %)	Numărul de pacienților cu EUN la care a fost aplicat tratamentul chirurgical prin drenaj peritoneal primar conform recomandărilor PCN „Enterocolita ulceronecrotică la nou-născut” x 100	Numărul total de pacienți care au avut indicații pentru drenaj peritoneal conform recomandărilor PCN „Enterocolita ulceronecrotică la nou-născut”

GHIDUL PENTRU PĂRINȚI PRIVIND EUN

Ce este enterocolita ulceronecrotică (EUN)?

Enterocolita ulceronecrotică este o boală gravă, unde țesuturile din intestin devin inflamate și încep să moară. Acest lucru poate fi provocat de o infecție gravă, în intestin poate apărea o gaură (perforație), permițând conținutului din intestinul să se scurgă în abdomen. EUN este cea mai frecventă urgență chirurgicală la nou-născuți și tinde să afecteze mai mulți copii născuți prematur decât cei născuți la termen.

Simptomele.

Enterocolita ulceronecrotică poate fi dificil de diagnosticat, dar simptomele frecvente includ semne generale ale bolii, probleme de alimentație sau vomă și un abdomen umflat/balonat sau dureros la atingere.

Tratamentul.

În cele mai multe cazuri EUN poate fi tratat fără intervenție chirurgicală, pur și simplu prin repaos a intestinului (copilul nu primește nimic prin guriță, nici mâncare, nici medicamente) el se hrănește doar intravenos (prin cateter plasat în venă), la fel el primește antibioticele pentru a trata infecția. Copilul, de asemenea, are un tub ce trece din guriță direct în stomac (sondă gastrică) ca să se scurgă conținutul stomacului.

În cazul în care la copilul se dezvoltă o perforație în intestin sau nu răspunde la tratamentul primit, va fi necesar de o intervenție chirurgicală. Acesta va fi efectuată sub anestezie generală și chirurgul va elimina/scoate orice părță ale intestinului unde tesutul a murit. În timp ce copilul î-și revine de la intervenția chirurgicală, el va continua să fie hrănit intravenos. Acest lucru va fi înlocuită treptat cu lapte matern dat prin sondă gastrică ca copilul să recupereze.

Pentru copiii la care EUN a fost tratat prin odihnă a intestinului (fără operație chirurgicală), perspectivele sunt promițătoare. Dacă bebelușul tău are nevoie de intervenție chirurgicală, perspectivele lui vor depinde de cât de mult din intestinul lui trebuie să fie eliminat și cât de prematur el a fost născut. În cazul în care s-a îndepărtat o cantitate mare de intestin, poate fi necesar ca tău copilul să fie hrănit intravenos pentru o perioadă mai lungă, până când intestinului poate absorbi nutrienți suficienți pentru o creștere și dezvoltare normală.

FIȘA STANDARDIZATĂ DE AUDIT BAZAT PE CRITERII PENTRU PROTOCOLUL CLINIC NAȚIONAL „ENTEROCOLITA ULCERO-NECROTICĂ LA NOU-NĂSCUT”

	Domeniul Prompt	Definiții și note
1	Denumirea instituției medico-sanitare evaluată prin audit	
2	Persoana responsabilă de completarea Fișei	Nume, prenume, telefon de contact
3	Perioada de audit	DD-LL-AAAA
4	Numărul FM a bolnavului staționar f.300/e	
5	Mediul de reședință a pacientului	0 = urban; 1 = rural; 9 = nu se cunoaște
6	Data de naștere a pacientului	DD-LL-AAAA sau 9 = necunoscută
7	Genul/sexul pacientului	0 = masculin 1 = feminin 9 = nu este specificat
8	Numele medicului curant	
	Patologia	Enterocolita ulceronecrotică la nou-născut
	INTERNAREA	
9	Data și ora internării în REA nou-nascuți	DD-LL-AAAA sau 9 = necunoscut
10	Transportat AVIASAN	nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
	Greutatea la naștere (gr)	
	Termenul de gestație (sg)	
11	Zi de viață de debut AE	ZZ
12	Inițierea AE cu LMS	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
	AEM	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
13	Ziua de viață AE în volum deplin	ZZ
14	AE cu LMS	nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
	AE cu LMS fortificat	nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
15	AE cu amestec pentru prematuri	nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
16	Zi de viață debut EUN	ZZ
17	EUN stadiul	I A -1 ; I B - 2, IIA - 3 ; II b - 4 III A- 5 ; III B -6
18	CAP funcțional clinic	nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
19	Sepsis tardiv	nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
	DIAGNOSTICUL	
20	Teste de laborator (glicemia, AGS, trombocite)	Au fost efectuate: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
	Hemocultura colectată	Au fost efectuate: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
21	Radiografia abdomenului	Au fost efectuate: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
22	USG organelor interne	A fost efectuată după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
23		În cazul răspunsului afirmativ indicați rezultatul obținut: negativ = 0; pozitiv = 1; rezultatul nu se cunoaște = 9
	TRATAMENTUL	
24	NPO	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
25	Tratamentul medicamentos antibacterial	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
26	Pentoxifilin	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
	Tratament chirurgical	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
27	Răspuns terapeutic	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9

28		În cazul răspunsului negativ , tratamentul efectuat a fost în conformitate cu protocol: nu = 0; da = 1
EXTERNAREA ȘI MEDICAȚIA		
29	Data externării sau decesului	Data externării (ZZ: LL: AAAA) sau 9 = necunoscută
30		
31		Data decesului (ZZ: LL: AAAA) sau 9 = necunoscută
32	Durata spitalizării/zi de viață	ZZ
33	Implimentarea criteriilor de externare	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
34	Prescrierea recomandărilor la externare	Externat din spital cu indicarea recomandărilor: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
DECESUL PACIENTULUI		
35	Decesul în spital	Nu = 0; Decesul cauzat de EUN = 1; Alte cauze de deces = 2; Nu se cunoaște = 9

BIBLIOGRAFIE

1. Henry MC, Moss RL. Necrotizing enterocolitis. *Annu Rev Med.* 2009;60:111–124.
2. Lee JS, Polin RA. Treatment and prevention of necrotizing enterocolitis. *Semin Neonatol.* 2003;8[6]:449–459.
3. Holman RC, Stoll BJ, Clarke MJ, Glass RI. The epidemiology of necrotizing enterocolitis infant mortality în the United States. *Am J Public Health.* 1997;87[12]:2026–2031.
4. Guillet R, Stoll BJ, Cotten CM, et al. Association of H2-blocker therapy and higher incidence of necrotizing enterocolitis în very low birth weight infants. *Pediatrics.* 2006;117[2]:e137–e142.
5. Krishnan MohanKumar, Kopperuncholan Namachivayam, Thao T.B. Ho, Benjamin A. Torres, Robin K. Ohls, Akhil Maheshwari. Cytokines and growth factors in the developing intestine and during necrotizing enterocolitis. *S Perinatol.* 2017; 41(1): 52–60.
6. Gonzalez-Rivera R, Culverhouse RC, Hamvas A, Tarr PI, Warner BB. The age of necrotizing enterocolitis onset: an application of Sartwell's incubation period model. *J Perinatol.* 2015;31:519–523.
7. Yahamanyam PK, Rasiah SV, Ewer AK. Necrotizing Enterocolitis: Current perspectives. *Research and Reports in Neonatology.* 2014; 4: 31-42.
8. Marker TA, Engelstad H, Poindexter BB. Predicting disease severity of Necrotizing Enterocolitis. How to identify infants for future novel therapies. *J Clin Neonatol.* 2014; 3 (1): 1-9.
9. Stamatin M., Avasiloaiei A., Moscalu M. et al. Enterocolitaulceronecrotica- factori de risc, interventii terapeutice. *Buletin de Perinatologie* 2014; 2(62): 90-100.
10. Dilli D, Suna Oguz S, Erol R, Ozkan-Ulu H, Dumanli H, Dilmen U. Does abdominal sonography provide additional information over abdominal plain radiography for diagnosis of necrotizing enterocolitis in neonates? *Pediatr Surg Int.* 2014;27[3]:321–327.
11. Gane B, Bhat BV, Adhisivam B, Joy R, Prasadkumar P, et al. (2014) Risk factors and outcome in neonatal necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 81: 425-428.
12. Terrin G., Scipione A., De Curtis M, Update in pathogenesis and prospective in treatment of necrotizing enterocolitis. *Biomed Res Int.* 2014;2014:543765.
13. Kimak K.S. et al. Influence of Enteral Nutrition on Occurrences of Necrotizing Enterocolitis in Very-Low-Birth-Weight Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;61(4) :445-450.
14. Brower-Sinning R, et al. Mucosa-associated bacterial diversity in necrotizing enterocolitis. *PLoS ONE* 2014;9(9):e105046.