

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
CRAIOVA**

ȘCOALA DOCTORALĂ

TEZA DE DOCTORAT

**APORTUL PROTEIC PENTRU RECUPERAREA
NUTRIȚIONALĂ A PREMATURULUI CU GREUTATE MICĂ ȘI
FOARTE MICĂ LA NAȘTERE, ÎN PERIOADA NEONATALĂ**

CONDUCĂTOR DE DOCTORAT

PROF.UNIV.DR.POPESCU FLORICA

STUDENT DOCTORAND:

STOICĂNESCU EUGEN CRISTI

CRAIOVA

2018

CUPRINS

1. STADIUL ACTUAL AL CUNOASTERII	1
1.1 Nou născut prematur: definiție, clasificare și scurtă epidemiologie	1
1.2 Complicații neonatale selectate la n.n. prematur.	1
1.3 Nutriția nou născutului prematur.....	1
1.3.1 Nutriția enterală a nou născutului prematur.....	2
1.3.1.1 Avantajele alimentației enterale minime precoce (trofice sau priming)	2
1.3.1.2 Nevoile nutritive la n.n. prematur.....	2
1.3.2 Nutriția parenterală a nou născutului prematur.....	3
2 CONTRIBUTII PROPRII	4
2.1 Obiectiv	4
2.2 Material si metoda	4
2.3 Rezultate	5
3 DISCUȚII.....	7
4 CONCLUZII	8

LISTA DE ABREVIERI

ELBW - extremely low birth weight

ELBWI - extremely low birth weight infants

PN – parenteral nutrition

TPN - total parenteral nutrition

SPN - standardized parenteral nutrition

IPN - individualized parenteral nutrition

EPN - Early Parenteral Nutrition (EPN)

LPN - Late Parenteral Nutrition

NICU: neonatal intensive care unit

VLBW: very low birth weight

SGA: small for gestational age

AA - amino acid

GA - gestational age

AAP - American Academy of Pediatrics

ASPEN - American Society for Parenteral and Enteral Nutrition

ESPGHAN - The European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition

CSPEN - Pediatrics, Chinese Society of Parenteral and Enteral Nutrition

WHO World Health Organization

DHA - docosahexaenoic acid

RDA - recommended dietary allowance

LCT - long-chain triglycerides

MCT - medium-chain triglycerides

PUFA - polyunsaturated fatty acids

RGO - rate of glucose oxidation

EFA- essential fatty acid

LC-PUFA - long chain PUFA

Gn – greutatea la naștere

Cuvinte cheie.

Prematuritate, prematur cu greutate sub 1500g, prematur cu greutate sub 1000 g, nutriție enterală, nutriție parenterală, aport proteic, program computerizat.

1. STADIUL ACTUAL AL CUNOASTERII

1.1 Nou născut prematur: definiție, clasificare și scurtă epidemiologie

Nașterea prematură reprezintă nașterea care se produce între 22 și 37 săptămâni complete de gestație în urma căreia rezultă un copil prematur cu semne de imaturitate, cu masa corporală de 500-2499 gr și talia 25-45 cm. O naștere prematură poate fi accidentală (prematunitate spontană) sau consecutivă unei decizii medicale (prematunitate provocată).

Prin noțiunea de copil prematur se înțelege orice nou-născut, indiferent de greutatea la naștere, născut înainte de 37 de săptămâni de gestație (mai puțin de 259 zile).

Tabel 1. Clasificarea prematurității - După Clasificarea internațională a bolilor

Nou născut prematur	Vârsta gestațională	Greutatea la naștere
Greutatea mică (LBW)	VG<37 săptămâni	G.N.: 2499 – 1500 g
Greutate foarte mică (VLBW)	VG<32 săptămâni	G.N.: 1499 -1000 gt
Greutate extrem de mică (ELBW)	VG <28 săptămâni	G.N.: 999 – 700 g
Greutate incredibil de mică (ILBW)	VG <24 săptămâni	G.N. <700

Șansa de supraviețuire variază cu vârsta gestațională la naștere: la 23 săptămâni șansa de supraviețuire este de 17%; la 24 săptămâni șansa de supraviețuire este de 39%; la 25 săptămâni șansa de supraviețuire este de 50%; la 26 săptămâni șansa de supraviețuire este de 80%; la 27 săptămâni șansa de supraviețuire este de 90%; la 28-31 săptămâni șansa de supraviețuire este de 90 -95 %; la 32 săptămâni sau mai mult mulți nou născuți pot supraviețui.

Mortalitate ridicată (măsurată prin nr. de decese la 1000 de nașteri cu n.n. vii) se întâlnește în: Angola 180; Sierra Leone 154; Afganistan 152; Liberia 138; Nigeria 116. Mortalitate neonatală scăzută s-a înregistrat în: Singapore 2,31; Bermude 2,46; Suedia 2,75; Japonia 2,79; Hong Kong 2,92; SUA 6,30. Global în 2016 au murit 2,6 milioane de copii în prima lună de viață, 7000 n.n. decedați pe zi, mulți fiind în prima săptămână de viață (1 milion decese erau în prima zi de viață și încă 1 milion în următoarele 6 zile)

În 2011, rata mortalității infantile înregistrată în România (conform Institutului Național de Statistică) a fost din nou cea mai ridicată din Europa (9,4 la 1.000 de copii născuți vii) cauza principală fiind nașterile premature. În România peste 20.000 de copii se nasc anual prematur și cu greutate mică, prematuritatea fiind una din principalele cauze de mortalitate neonatală.

1.2 Complicații neonatale selectate la n.n. prematur.

Sindromul de detresă respiratorie; boală cronică pulmonară; hemoragia intracerebrală; vulnerabilitatea la infecție/sepsis; hiperbilirubinemia; reflux gastroesofagian; apneea prematurului; anemia prematurului; persistența canalului arterial; enterocolită necrozantă; convulsii neonatale; retinopatia prematurului.

1.3 Nutriția nou născutului prematur.

Conform multor experți în nutriția neonatală, obiectivul pentru alimentația sugarului prematur ar trebui să fie atingerea unei rate de creștere postnatală apropiată de cea a fătului normal din aceeași vârstă gestațională. Restricția de creștere este o problemă semnificativă, deoarece numeroase studii au demonstrat definitiv că subnutriția, în special proteică, în stadiile critice de dezvoltare produce statură mică pe termen lung, insuficiență de creștere a organelor și deficite neuronale ale numărului și conexiunilor dendritice cu rezultatele cognitive negative.

Produsele nutritive folosite în nutriția nou născutului prematur sunt un amalgam complex de mai mulți de 40 macronutrienți și micronutrienți, fiecare fiind necesari în cantitate adecvată pentru a exista o creștere a

organismului sănătoasă. Deficiențele sau excesul unui macronutrient, ca proteinele, sau micronutrient, ca zincul, poate diminua creșterea.

1.3.1 Nutriția enterală a nou născutului prematur.

Academia Americană de Pediatrie (AAP) și Comitetul pentru Nutriție al Societății Europene de Pediatrie, Gastroenterologie, Hepatologie și Nutriție (ESPGHAN) a recomandat un aport de energie de 105-130 kcal / kg / zi și respectiv 110-135 kcal / kg / zi pentru sugarii prematuri. Sugarii, uneori, necesită un aport caloric crescut datorită unei creșteri mai mari a consumului de energie în timpul unei boli. Astfel, aceste cerințe de energie recomandate pot să nu fie suficiente. Eșecul de a furniza proteine adecvate poate avea efecte negative pe termen lung la sugarii prematuri. Fiecare gram suplimentar de aport proteic pentru ELBW este asociat cu creșterea în greutate cu 6,5 g / zi și creșterea circumferinței capului cu 0,4 cm / wk.

Deși alimentația enterală poate fi administrată prin sondă orogastrică sau transpilorică, imaturitatea golirii gastrice și tranzitul intestinal încetinit de multe ori exclud utilizarea alimentației enterale în primele zile de viață ale prematurului.

1.3.1.1 Avantajele alimentației enterale minime precoce (trofice sau priming)

Producerea hormonilor digestive; cinetica digestivă este modificată de aporturi reduse per os; reducerea numărului de zile necesare pentru atingerea alimentației complete per os; reducerea semnelor de intoleranță digestivă; o creștere mai bună în greutate cu scăderea duratei spitalizării; o mai bună mineralizare a osului; riscurile colestazei asociate nutriției parenterale; micsorează riscul sepsisului. Societatea Americană pentru Nutriție Parenterală și Enterală sugera în 2009 că ELBW și VLBW pot beneficia de alimentație enterală minimală începând de la 0,5-1 ml/kgc/zi și crescând foarte lent la 20 ml/kgc/zi. Datele actuale susțin că nutriția minimă precoce trebuie inițiată în primele 2 zile de viață și a avansat cu 30 ml / kg / zi la sugari $\geq 1,000$ g . Cantitatea de hrană crește treptat indiferent de reziduurile gastrice sau dacă se îmbunătățește golirea gastrică.

1.3.1.2 Nevoile nutritive ale n.n. prematur.

Necesarul caloric variază între 95-165 cal/Kgc/zi conform *Societății Europene de Gastroenterologie și Nutriție*. Majoritatea caloriilor provin din metabolismul proteinelor, carbohidraților și lipidelor. Ghidul CSPEN recomandă în cazul n.n. prematuri 110 -135 cal/Kgc/zi prin nutriția enterală, iar la prematurii cu greutate extrem de mică 150 cal/Kgc/zi.

Necesar de proteine: este de 3 – 3,5 g /Kgc/zi (15% din necesarul caloric). Sursa de proteine pentru nou-născutul prematur este laptele propriei mame care este mai bogat în proteine decât la nou-născutul la termen în care predomină proteinele din zer. Conține mai multă cisteină și taurină folosite la dezvoltarea neurologică și a retinei. După vârsta gestațională la naștere necesarul de proteine este de 4.4. g/kg/zi la o GA de 26 – 30 de săptămâni, 3,6 – 4 g/kg/zi la o GA de 30 – 36 de săptămâni și 3,0 – 3,4 g/kg/zi la o GA de 36 – 40 săptămâni.

Tabel 2. Recomandarea actuală a nutrienților pentru nutriția enterală a n.n. prematuri.

	Greutatea la naștere	Consumul de proteine (g/kg/zi)	Rația de energie (kcal/kg/zi)
American Academy of Pediatrics 1985	800-1200 g	4,0	105-130
	1200-1800 g	3,5	105-130
Canadian Pediatric Society 1995	<1000 g	3,5-4,0	105-135
	>1000 g	3,0-3,6	105-135
"Creștere" - stabilă din punct de vedere clinic și câștig de greutate -2005	ELBW	3,8-4,4	130-150
	VLBW	3,4-4,2	110-130
European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition	<1000 g	4,0-4,5	110-135
	1000-1800 g	3,5-4,0	110-135
From "Protein requirements of very low birth weight infants,"	500-700 g	4,0	105
	700-900 g	4,0	118
	900 -1200 g	4,0	119
	1200 -1500 g	3,9	127
	1500 – 1800 g	3,6	128

	1800 -2200 g	3,4	131
Ghidul CSPEN /2013	<1000g	4 -4,5	150
	1000-1800g	3,5 – 4,0	Raport proteine/energie 3,2-4,1g/100 kcal

1.3.2 Nutriția parenterală a nou născutului prematur

Nutriția parenterală este indicată la: n.n. prematuri cu greutatea la naștere mai mica de 1000 g; greutatea la naștere de 1000-1500 g și se așteaptă să nu fie alimentat semnificativ în următoarele 3 sau mai multe zile; greutatea la naștere mai mare de 1500 g și se anticipează că nu se află pe alimentație semnificativă 5 sau mai multe zile; condiții chirurgicale la nou-născuți: enterocolită necrotizantă, gastroschizis, omfalocel, fistula traheo-esofagiană, atrezia intestinală, mal rotația intestinului, sindromul intestinului scurt și ileus meconial.

Mod de administrare a nutriției parenterale: PN poate fi realizată prin venă periferică și/sau centrală. Prin vena periferică se realizează PN de scurtă durată, iar prin cea centrală de lungă durată.

Vena periferică - cateterul de silastic introdus percutan prin vena periferică tolerează osmolaritatea soluțiilor de la 700 la 1000 mOsm/l. Concentrația maximă a glucozei ce poate fi administrată pe vena periferică este de 12,5%, iar pe vena centrală 25%. Concentrația de aminoacizi nu trebuie să depășească 3,5% datorită riscului de tromboflebită. Soluția de perfuzat nu trebuie să conțină calciu datorită riscului de extravazare cu complicații grave, necroză cutanată. Uzual această cale este folosită pentru suport nutrițional de scurtă durată. Necesită schimbare frecventă a vasului (maxim la 2 -3 zile).

Vena centrală (confirmare radiologică): prin cateter de silastic radioopac cu diametrul de 1,3 mm plasat în vena cavă superioară, plasat chirurgical prin jugulara internă sau externă; această cale de administrare este folosită la pacienții care necesită suport nutrițional de lungă durată, uzual TPN. Soluțiile hiperosmolare sunt mai bine tolerate. Risc infecțios mai mare, măsuri de asepzie mai dure (mănuși sterile, mască). Complicații: tromboze, embolii, sepsis.

Nutriția parenterală poate fi întreruptă când sugarul suportă $\geq 100 - 120$ cc/kg de alimentație enterală sau când necesită mai puțin de 25 cc/kg/zi de PN.

Early Parenteral Nutrition (EPN – nutriție parenterală precoce) și *Late Parenteral Nutrition* (LPN – nutriție parenterală tardivă). EPN sunt definite prin administrarea de proteine în primele 24 ore (EPN) și LPN după 24 ore.

Pentru majoritatea nou-născuților prematuri, administrarea PN în primele 24 de ore de la naștere și cu creștere treptată în timpul primei săptămâni de viață, inclusiv a cantităților sugerate de 3,5-4 g / kg / zi de proteine, 3-4 g / kg / zi de lipide și 90-110 kcal /kg / zi de calorii, poate încetini pierderea în greutate după nașterea și ridică limitele de creștere.

Sunt recomandate soluțiile pediatrice de aminoacizi. În prima zi de viață se administrează 1,5 – 2 g/kg/zi (n.n. fără funcție renală anormală) și se crește la 3 g/kg/zi la n.n. la termen și 3,5 -4 g/kg/zi la prematuri. Azotul/caloria neproteică este de 1 g/100 -200 kcal.

Ibrahim et al arată că sugarii prematuri tolerează 3,5 g/kg/zi cu o balanță de azot pozitivă în prima zi de viață. Administrarea unor doze de 3,3 g/kg / zi până la 3,9 g/kg/zi este de asemenea bine tolerată.

Nutriția parenterală totală agresivă: Nutriția parenterală totală agresivă precoce (PN) este definită atunci când totalul de 4g / kg / zi de aminoacizi este administrat prin PN standardizată la nou-născuți în prima săptămână de viață. Actualmente se discută despre nutriția agresivă a n.n. prematur nu numai prin administrarea timpurie a NP ci a întregii nutriții.

Complicațiile întâlnite în cursul NP sunt: hiper/hipoglicemie; tulburări electrolitice (Na, K, Cl, Ca, P, Mg) (hipo- sau hiper-); acidoză; hipercloremie; azotemie : hiperamoniemie, aminoacidemia; tulburări lipidice (hiperlipidemie, deficit în acizi grași esențiali); deficit de oligoelemente; deficit de vitamine; colestază intrahepatică; *Infecțioase* – septicemie; endocardită; osteomieliță; embolie septic; nefrită; infecție la inserția cateterului. *Tehnice* - Cateter : deconectarea tubulaturii, malpoziție, tromboembolism, infecție, perfuzie paravenoasă cu necroză; Cord : aritmie (pentru cateterul central); Venoase : embolie, tromboflebită, perforație.

În concluzie principiile practicii nutriționale trebuie să includă:

1. Inițierea timpurie a alimentației enterale cu lapte de mamă 0,5 -1 ml/oră la start și creșterea gradată după toleranță
2. PN agresivă cât mai devreme posibil după naștere;
3. Introducerea timpurie a emulsiei de lipide iv 0,5 – 1 g/kg/zi, crescând gradat la 2 – 3 g/kg/zi; creșterea alimentației enterale mai de grabă decât NP

2 CONTRIBUTII PROPRII

2.1 Obiectiv

Determinarea necesarului proteic pentru recuperarea prematurilor cu Gn sub 1500, și realizarea unui model matematic predictiv al acestui necesar printr-un program original pe calculator.

2.2 Material si metoda

Studiul statistic retrospectiv, pe un număr de 50 de prematuri din perioada 2015-2016, internați în Maternitatea Râmnicu Vâlcea și Maternitatea Sibiu.

Criteriile de includere au presupus absența afecțiunilor care inevitabil evoluează spre deces, sau care necesitau transfer în alte secții (ex chirurgie), sau mari consumatoare de energie, astfel încât factorul comun al subiecților, să fie prematuritatea și complicațiile de prematuritate care pot fi controlate medical. Din punct de vedere al nutriției, ca și criterii de includere, s-a urmărit ca factor comun: inițierea alimentației precoce (încă din prima zi) cu lapte matern și menținerea acestuia pe toată perioada spitalizării. La toate cazurile, s-a apelat la gavaj intermitent, cu o frecvență de 8 mese/zi. Formule de lapte praf utilizate: Alfare (o singură masă/zi), fortifiant – FM 85, supliment proteic – Aptamil PS.

Pentru nutriția parenterală, au fost utilizate ca preparate comune: Aminoven Infant 10%, Smoflipid 20%, Glucoză sol 10% și 5%, electroliți (NaCl 5,85%, Calciu gluconic 10%). Calea de administrare – cateter venos ombilical.

În baza de date, s-a introdus cantitatea zilnică de proteine administrată pe cale enterală și parenterală, cu calculul aportului total zilnic și al necesarului. Din ziua a 14-a, introducerea datelor s-a efectuat pe intervale de 14 zile (datorită stabilității nutriționale, prematurii la această vârstă fiind fără nici o excepție, alimentați exclusiv enteral). Au fost contorizate transfuziile, durata ventilației mecanice, complicațiile prematurității (Retinopatia de prematuritate, Anemia, Hemoragiile și Leziunile ischemice cerebrale, Sepsisul, Enterocolita ulceronecrotică).

Pentru analiza statistică a datelor Software-ul folosit a fost SPSS vers 13. Ca instrumente de analiză statistică, s-a utilizat – analiza descriptivă (media, deviația standard, minimumul și maximumul intervalelor), analiza

clusterilor, testele de semnificație ANOVA și student, corelațiile Pearson, Regresiile liniare multiple. Au fost cercetate diferențele evolutive la diferite grupuri de prematuri, diferențele privind toleranța la nutriția cu proteine, efectul nutriției enterale și parenterale asupra dezvoltării prematurilor și consecințele asupra complicațiilor de prematuritate.

2.3 Rezultate

Au fost înrolați 50 de nou-născuți prematuri, având greutatea la naștere sub 1500g. Media generală a masei corporale, la naștere, a fost de 1086,52g ±247,94g, cu extreme la 660 și 1495g.

Analiza clusterilor pentru subgrupuri populationale din cadrul lotului, identifică inițial 2 categorii de prematuri cu caractere comune pe baza parametrilor: greutatea la naștere, scăderea maximă în greutate, durata în care se atinge cea mai mare valoare a pierderii în greutate după naștere, ziua în care prematurul a început să crească din nou, ziua în care a recuperat greutatea de la naștere și ziua în care viteza de creștere extrauterină devine egală cu viteza de creștere intrauterină. Însă clasificarea pe grupuri este diferită dacă se utilizează ca parametru de definire greutatea la naștere – se identifică 3 grupuri distincte. Datorită acestei dileme, s-a preferat analiza statistică utilizând clasificarea cu 3 grupuri: grupul 1 cu medie a Gn de 809±82g și cuprinde 16 prematuri – respectiv 32% din lot; grupul 2 cu Gn medie de 110,59±97,55g format din 22 prematuri, și reprezintă majoritatea – respectiv 44% din lot și grupul 3 cu greutate medie la naștere de 1430,4±72,4g format din 12 prematuri, care reprezintă 24% din lot.

Aportul mediu total de proteine, susceptibil de a induce creșterea, a fost de 3g/kg/zi la toate cele trei grupuri (grupul 1 – 3,13±0,24; grupul 2- 3,11±0,1; grupul 3 – 3,2±0,1) și 100kcal/kg/zi pt grupul 1 și 2, respectiv 80kcal/kg/zi pentru grupul 3. Inițierea creșterii la grupul 1 și 2, a avut loc în medie la 7 zile după naștere, iar la grupul 3, în a 4-a zi postnatal.

Nutriția parenterală a fost necesară, în medie în primele 9,82±1,68 zile la grupul 1; la grupul 2 9,73±0,46 zile și la grupul 3, de 8,35±0,8 zile. La nici unul din grupuri, aportul parenteral nu a fost la nivelul recomandărilor pentru nutriția minimă parenterală (în medie 57% pt gr1, 68% pt grupul 2 și 65% pt grupul 3, din minimul recomandărilor în nutriția parenterală).

Aportul enteral de proteine, asigură o cantitate echivalentă cu cea a aportului parenteral, în ziua a 7-a la grupul 1 și 2 și în ziua a 5-6-a la grupul 3.

Aportul total de proteine, rămâne subliminal recomandărilor, până în ziua a 14-a la grupul 1; la grupul 2 – între zilele 7-14, și ziua a 6-a la grupul 3.

Aportul de proteine la $\Delta L=0$ (momentul de timp la care greutatea postnatală a avut repere echivalente pe curbele Lubchenco ca în viața intrauterină), a fost: 4,12±0,44g/kg/zi pentru grupul 1, 3,96±0,12g/kg/zi pentru grupul 2, și 3,8±0,15g/kg/zi pentru grupul 3.

Aportul enteral a atins volumul impus pentru inițierea fortifierii, în medie la 10 zile postnatal pentru grupul 1 și 2, și la 7 zile postnatal pentru grupul 3.

Analiza influenței aportului proteic asupra dezvoltării prematurului.

❖ La primul grup câștigul în greutate a fost în medie de 2227g, cu o rată medie de creștere, de 29,04 g/zi. Pierderea ponderală a atins un maxim în ziua 4- 5. În medie prematurii încep să crească din ziua 7, greutatea atinge valoarea de la naștere în ziua 12. Prin nașterea prematură se tulbură ritmul de creștere după 12 zile. Ei vor avea același ritm de creștere ca în viața intrauterină (aceleași coordonate carteziene pe curbele de creștere fetală – notat în teză cu $\Delta L=0$), abia după 7 săptămâni.

Analiza datelor sugerează că un aport de 3 g/kg și 100 kcal/kg pe zi, este susceptibil de a produce creșterea prematurului cu Gn sub 1000 g. Ritmul de creștere devine identic cu cel din viața intrauterină, după 49 zile de la naștere când sunt hrăniți exclusiv enteral.

Utilizând regresiiile liniare multiple pentru factorii de predicție, se stabilește că aportul total de proteine este corelat cu pierderea în greutate, momentul recuperării greutății, momentul inițierii creșterii, durata spitalizării, greutatea la externare, talia la externare, câștigul în greutate la externare, cu momentul în care ritmul de creștere echivalează cu cel din viața intrauterină și indicele ponderal la externare.

❖ Pentru al 2-lea grup zilele de spitalizare au fost de $51,55 \pm 8,1$, cu un spor ponderal mediu pe zi 29,66 g/zi. Momentul în care ritmul de creștere devine asemănător cu cel din viața intrauterină, a fost în ziua 40. Nutriția din primele 7 zile de viață, se corelează puternic cu toți parametrii care definesc recuperarea nutrițională a prematurilor. Cu ajutorul regresiiilor liniare multiple autorul s-a stabilit asocieri predictive utilizând ca predictorii anumite momente ale nutriției din prima săptămână de viață. Pentru scăderea în greutate, valorile aportului de proteine din ziua 1, 4 și 5 ar putea fi predictive.

Primul model explică 88% din variația pierderii în greutate și are ca factor predictiv doar aportul parenteral total din prima zi de viață. Acest lucru subliniază importanța inițierii aportului de proteine încă din prima zi de viață. Modelul al doilea explică 99,7% din variația pierderii în greutate, și utilizează ca asociere de predictorii aportul total de proteine din prima zi și aportul enteral din ziua a 5-a (media scăderii în greutate a fost de 4,55 zile, deci în primele 4-5 zile). Încă odată reiese importanța inițierii nutriției enterale precoce și progresia agresivă a acesteia. Modelul 3 este complet și se bazează pe aportul total de proteine din ziua 1, aportul enteral de proteine din ziua a 4-a și aportul enteral de proteine din ziua a 5-a. De altfel, chiar din ziua 1, în ecuația de regresie apare aportul total nu cel parenteral. Acest lucru deja obligă la inițierea nutriției enterale încă din prima zi.

Modelul matematic predictiv pentru momentul reluării creșterii, a găsit ca predictorii: aportul total de proteine din ziua a 2-a, aportul enteral de proteine din ziua 3 și 7.

Aportul de proteine din prima săptămână de viață, influențează durata spitalizării. Modelul predictiv este dependent de aportul enteral din ziua a 6-a, aportul parenteral din ziua a 5-a și aportul total de proteine din ziua a 5-a.

Greutatea la externare, este dependentă de aportul de proteine din prima săptămână de viață.

❖ Pentru grupul 3 cu aproximație, putem spune că pentru a induce creșterea prematurului cu Gn 1200-1500 g, sunt suficiente 3 g/kg și 80 kcal/kg. Durata spitalizării a fost de $38 \pm 7,12$ zile. ritmul de creștere din viața intrauterină s-a reluat în ziua 24. Sporul ponderal a fost în medie 38 g/zi.

Modelele subliniază importanța inițierii nutriției enterale precoce.

Modelele matematice pentru predicția greutății la externare, indică dependența acesteia de aportul proteic din prima săptămână de viață – zilele 2, 3, 6 și 7, cu sursă nutriția parenterală și enterală.

Toate cele trei grupuri de prematuri, au inițiat creșterea la momentul în care aportul de proteine a fost de peste 3 g/kg, diferența constă în faptul că prematurii din grupul cu Gn 1200-1500 g, au ajuns mai repede postnatal la acest aport (ziua a 5-a), pe când grupul 1 și 2 (sub 1200 g) au ajuns mai târziu să aibă acest aport de proteine (în medie ziua a 7-a). Acest fapt se datorează și toleranței alimentare mai bune la prematurii cu Gn peste 1200g.

Aportul energetic în ziua a 7-a (pentru prematurii cu greutatea sub 1200 g la naștere) și ziua a 4-a (pt prematurii cu Gn 1200-1500g), vârstă la care s-a reluat creșterea ponderală, a fost diferit.

Bilanțul biologic al prematurilor

Pe toată perioada nutriției parenterale pentru cele trei grupuri, s-au înregistrat valori crescute ale ureei, cu maxime în zilele a 6-7-a și revenire la valorile normale după oprirea aportului parenteral de proteine.

Valorile medii ale creatininei serice, deși în creștere, nu depășesc limita maxim admisă.

În majoritatea zilelor, valorile medii ale proteinemiei s-au menținut peste limita minim admisă (4 mg/dl), însă grupul 3 a avut valori mai mari.

Complicațiile prematurității

Un singur caz de hemoragie intraventriculară de gradul 3 /4 la un prematur din grupul 1; 8 cazuri de boală pulmonară cronică (grupul 1). Nu au necesitat suport respirator 6% dintre prematurii din grupul 3. Ventilați mecanic au fost 27,3% din prematurii cu Gn sub 1000 g, 18,2% din prematurii cu Gn 1000-1200 g, după ventilație continuându-se suportul respirator în regim CPAP. Anemia prematurului s-a întâlnit la 100% dintre cei cu greutate sub 1200g și la 64,7% la cei peste 1200 g. 18% dintre prematurii sub 1000 g au necesitat 3-4 transfuzii cu masă eritrocitară. Retinopatia prematurului stadiul 3 s-a înregistrat la 18% din grupul 1, stadiul 2 la 27,3% din grupul 2 și 23.5% stadiul I din grupul 3.

3 DISCUȚII

Aportul parenteral de proteine a fost menținut sub limita minimă a recomandărilor din ghidurile de nutriție. Acest lucru a fost necesar, din mai multe motive. În primul rând s-a încercat minimalizarea reacțiilor adverse ale nutriției parenterale. În al doilea rând, în mod invariabil, au existat motive de restricție – creșterea valorilor ureei și creatininei plasmatice către limita sau chiar peste limita maxim admisă, creșteri ale valorilor transaminazelor și fosfatazei alcaline, care traduc afectare hepatică. În al treilea rând și cel mai important motiv, s-a încercat salvarea de volum de lichid, pentru a crea o rezervă pentru creșterea aportului enteral.

Aportul enteral precoce cu lapte matern, furnizează o cantitate mică de proteine în comparație cu formulele artificiale sau alimentația parenterală, în primele 7-10 de viață. Din acest motiv, aportul total de proteine este relativ mic dacă îl raportăm la recomandări.

Totuși, "handicapul" relativ de aport proteic, dat de această strategie din prima săptămână, aduce beneficii enorme în săptămâna a doua de viață. Întrucât s-a inițiat din prima zi, în săptămâna a 2-a, progresia aportului de lapte matern, atinge cote care permite fortifierea și adaosul de supliment proteic. Fortifierea și adaosul suplimentului proteic îmbogățesc laptele matern nu numai cu extrase proteice, ci și energetic, cu oligo și micronutrient, vitamine, etc. Acest lucru face ca necesarul în nutriția parenterală să scadă dramatic și să fie scurtată foarte mult durata aportului parenteral.

Eliminarea cât mai rapidă din schemă, a aportului parenteral, este un obiectiv important. Pe lângă reacțiile adverse date de nutriția parenterală *per se* (acidoză metabolică, embolii cu grăsimi, reacții alergice, afectare hepatică, BPC, hemoragii cerebrale, diselectrolitemii, dezechilibre metabolice, etc), scade riscul de sepsis (infecția cateterului, creșterea riscului de septicemie în nutriția cu lipide).

Nutriția enterală aduce în plus față de nutriția parenterală, oligoelemente și vitamine care au rol de biocatalizatori. Unele dintre acestea nici nu sunt disponibile în nutriția parenterală (cromul, cupru, manganul, molibdenul).

Rezultatele cercetării indică faptul că nutriția enterală precoce (ziua 2-3) are rol protector privind apariția sau durata unor complicații ale prematurității.

4 CONCLUZII

1. Nutriția joacă un rol extrem de important în recuperarea nou-născutului prematur, dar și prevenirea sau minimalizarea complicațiilor pe termen scurt și la distanță.
2. Nutriția parenterală este indispensabilă la prematurul cu Gn sub 32 săptămâni și 1500g.
3. Proteinele joacă un rol cheie indiferent de tipul de nutriție. În cazul nutriției parenterale, aportul de proteine este bine de început încă din primele ore de la naștere.
4. Sursa enterală este cheia. Studiul a evidențiat importanța nutriției cu lapte matern, încă din prima zi de naștere. Volumul de lapte de mamă administrat, trebuie crescut zilnic până la limita de toleranță digestivă. Recomandarea noastră este să se forțeze toleranța digestivă prin creșterea numărului de mese (8-10 mese) cu administrare lentă prin gavaj discontinuu.
5. În aparență se obține un aport de proteine dezamăgitor de mic la un total de lichide care tinde să depășească recomandările. Nu trebuie să se renunțe la creșterea volumului de lapte matern. Primul obiectiv ce trebuie avut în vedere, este să se ajungă cât mai repede la un volum de 100ml/kg/zi, pentru a fi posibilă fortifierea. Odată atins acest obiectiv, se constată că necesarul calculat în nutriția parenterală scade dramatic.
6. Rezultatele studiului sugerează că anumite complicații ale prematurității pot fi minime sau absente atunci când nutriția enterală este inițiată precoce. Rolul protector al nutriției enterale cu lapte matern, s-ar putea exercita prin complexitatea nutrienților care sunt prezenți în acesta – vitamine, antioxidanți, hormoni de creștere, bacterii cu rol probiotic, calitatea proteinelor și lipidelor, un raport optim între nutrienți, oligoelemente cu rol de biocatalizatori. Nu în ultimul rând, este o cale naturală de a face nutriție, cu un aliment specific vârstei.
7. Din studiu se mai menționează că ureea și creatinina au tendința de a crește în prima săptămână postnatal, cu revenire la valori minimale după oprirea nutriției parenterale. Este posibil ca imaturitatea rinichiului să aibă un rol cheie, însă coincidența în care valorile se normalizează după oprirea nutriției parenterale, sugerează toxicitatea acesteia. Evident, nu trebuie suspendată nutriția parenterală. Practicienii ar trebui să fie avizați că acest incident este inevitabil, nutriția parenterală trebuie scăzută corespunzător, iar nutriția enterală crescută în continuare.
8. Teza subliniază rolul de "suport" al nutriției parenterale iar obiectivul principal este nutriția enterală.
9. Indiferent de tipul de nutriție, ne așteptăm să inducem creșterea prematurului, la un aport proteic de peste 3g/kg/zi, indiferent de greutatea de la naștere. Nu este singura condiție pentru a declanșa creșterea. Un aport caloric de 100kcal/kg/zi este un catalizator excelent pentru a declanșa creșterea.

10. Pentru a obține o recuperare în timp record a prematurului, este absolut necesar să diminuăm scăderea ponderală și durata pe care se desfășoară aceasta.
11. Nutriția enterală intervine în diminuarea pierderii în greutate postnatal, scurtarea perioadei de recuperare a greutății de la naștere, dar mai ales, în recuperarea ritmului de creștere fetal, într-un timp record. Condiția esențială este ca nutriția enterală să fie inițiată din prima zi de naștere, și crescută rapid, astfel încât în ziua a 9-10-a alimentația să devină exclusiv enterală. Deși formulele aduc un aport proteic superior nutriției cu lapte de mamă, acestea sunt de evitat, întrucât nu sunt atât de bine tolerate și vor produce reacții la încercarea de progresie rapidă. Noi am administrat o singură masă cu formulă la o oră la care mama nu este disponibilă pentru alăptare (ora 3am). Dacă este necesar să utilizăm formule de lapte, recomandarea noastră ar fi să folosim formule intens hidrolizate în primele 2-3 săptămâni, apoi înlocuirea cu o formulă pentru prematuri corespunzător specificațiilor producătorului.
12. Întrucât nutriția presupune calcule sofisticate, cu condiționări multiple, cu transformări (mEq în mg sau în UI, grame și calorii/kg/zi), dar și interacțiuni sofisticate între principiile nutritive administrate parenteral (raportul de kcal/1gr proteine, cantitatea de calorii furnizată de glucoză, cantitatea de proteine/100kcal), aportul fiecărui principiu nutritiv (tipul de formulă, suplimentul proteic, laptele matern, colostrul, etc), condițiile de limitare date de statusul clinic al prematurului (hemoragia cerebrală, boala pulmonară cronică, insuficiența renală sau hepatică, etc), statusul biologic (creșterea ureei, creatininei, transaminazelor, acidoza metabolică cu gap anionic peste 16, etc), unele condiții externe care interferă cu necesarul de lichide sau nutrienți (fototerapia, ventilația mecanică, etc), progresia necesarului odată cu vârsta sau greutatea prematurului - aceste calcule presupun timp și predispon la erori (prin omiterea unor condiții). Pentru a elimina aceste neajunsuri, am dezvoltat o aplicație computerizată menită să ușureze calculele, să reducă erorile de omisie și să creeze o imagine cât mai detaliată a necesarului, progresiei, progresului, să ajute practicianul să se orienteze mai bine cu indicațiile în raport cu recomandările.
13. Aplicația în format Excel, sperăm să fie primul pas în realizarea unui program computerizat disponibil în format web, care să permită realizarea unui registru național de nutriție a prematurului.
14. Metoda de studiu prezentată în teză, intenționăm să o includem în acest program. Astfel, odată cu colectarea datelor introduse de practicieni, să aducă repere statistice noi în timp real. Acest lucru ar funcționa ca un reper dinamic pentru medicul practician, dincolo de recomandările rigide ale ghidurilor naționale. De asemenea, cred că ar permite enunțarea de noi standarde în nutriția prematurului prin adunarea de evidențe clinice, fără a fi necesare studii experimentale pe un teren atât de fragil.

ANEXA 1

SINTEZA PARAMETRILOR ANALIZAȚI (media și deviația standard)

PARAMETRU	GRUPUL 1 (Gn<1000g)	GRUPUL 2 (Gn 1000-1200g)	GRUPUL 3 (Gn 1200-1500g)
Gn (g)	875±105	1105±58	1371±112
Scăderea în greutate	118±44	119±15	119±14
Scaderea procentuala in G	13,9±5%	10,8±1,5%	8,7±1%
Durata scăderii în G (zile)	4,55±0,9	4,55±0,5	3,29±0,4
Inițierea creșterii (ziua)	7±1,5	6,55±1,2	4,35±0,6
Recuperarea Gn (ziua)	11,9±2,7	12±0,77	7±1,4
Diferența în percentile la externare	19,7±19	12,7±6	3,5±7
Momentul la care Δ L=0 (zile)	49,55±17	39,4±12	24±9,6
Vârsta de gestație (săptămâni)	26,5	29,4±0,7	29,88±0,69
Aportul de proteine la momentul reluării creșterii (g/kg/zi)	3,13±0,24	3,11±0,1	3,2±0,1
Aportul energetic la reluarea creșterii (Kcal/kg/zi)	102,23,7	96,2±17	76,05±8,64
Aportul de proteine la momentul Δ L=0 (g/kg/zi)	4.12±0.44	3.96±0.12	3.8±0.15
Indicele ponderal la naștere	1,97±0,18	2,15±0,12	2,25±0,09
Indicele ponderal la externare	2,69±0,21	2,61±0,08	2,44±0,15
Durata spitalizării (zile)	76±13	51±7,9	38±7,12
Talia la naștere (cm)	35±1,9	37,23±0,8	39,32±0,91
Talia la externare (cm)	48,55±1,5	46,45±0,9	47±1
Durata nutriției parenterale (zile)	9,82±1,68	9,73±0,46	8,35±0,8