The statistical review of cases of Necrotizing enterocolitis in newborns (NEC) at "Muratsan" Clinical Complex' ICU of YSMU for period 2011 (VII) - 2016 (III).

#### Author:

Arman S. Harutyunyan, MD

(Professor Assistant of Chair of Pediatric Surgery of Yerevan State Medical University, Pediatric Surgeon at Department of Surgery of "Muratsan" Clinical Complex, YSMU).

### Supervisors:

Bagrat A. Baveyan (The head of clinical complex "Muratsan", YSMU).

Hrant Z. Kalenteryan (The head of newborns' intensive care unit of clinical complex "Muratsan", YSMU).

Avet A. Aslanyan, (The head of pediatric surgery clinic of complex "Muratsan", YSMU).

## *Key-words:*

Necrotizing enterocolitis in newborns, NEC – lethalis, newborn's peritoneal dreanaging, neonates' intestinal perforation, neonates' intensive care unit.

#### Abbreviations:

NEC - Necrotizing enterocolitis in newborns (ICD - p.77)

ICU - intensive care unit

NICU – neonates' intensive care unit

YSMU - Yerevan State Medical University aft. M. Heratsi (www.ysmu.am)

#### Abstract:

During 5 years in neonates' intensive care unit of "Muratsan" clinical complex of YSMU there were 3028 newborns with 213 cases of NEC (7%). 77 (36.2%) — patients died. 136 (63.8%) — patients discharged or transferred to other departments. Age of majority cases: 1-4 days old — mortality maximum 1-3 days old. Weight range of majority (78.4%) cases 500 - 2000 grams — mort. max — 1000-1500 gr.

12 newborns (5.6 %) – were operated – with 83.3% of mortality.

22 newborns (10.3%) – were drainaged – with 90.9% of mortality.

187 newborns (87.8%) – were treated conservative – with 29.4% of mortality.

The results leads to change the strategy and use the new approaches for NEC diagnose and treatment. Moreover we think that it is better to use the NEC prevention strategy combining well known strategies to one concept including enteral administration of antibiotics, antifungal agent, probiotics, plus early trophic feeding with human breast milk, resulting in a low NEC incidence within a neonatal intensive care unit.

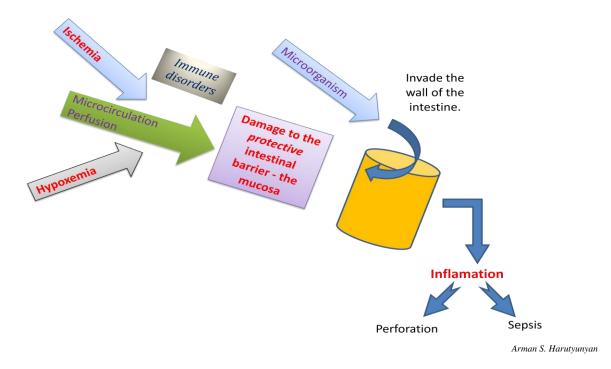
#### Introduction:

**Necrotizing enterocolitis (NEC)** - an acquired multifactorial nonspecific inflammatory condition - is characterized by variable damage to the newborns' intestinal tract, ranging from mucosal injury to full-thickness necrosis and perforation [1]. NEC remains a major cause of death for neonates undergoing surgery. The incidence of NEC has increased in the past decades, as the advantages in neonatology and the modern neonatal intensive care unit have led to the increased survival of infants of even smaller birth weight and younger gestational age [2].

NEC occurs in one to three in 1,000 live births [3, 4], equally often in female and male [4]. NEC most commonly affects babies born between 30 and 32 weeks and is often diagnosed during the second week of life [5, 6]. The mortality from NEC has been cited as 10–50% of all affected infants [7]. The surgical mortality has decreased over the last several decades from 70% to numbers between 20 and 50% [7].

NEC has a multifactorial etiology and the pathogenesis has not fully been elucidated. The classic histological finding is coagulation necrosis present in over 90% of specimens [8]. This finding suggests the importance of ischemia in the pathogenesis of NEC [7]. Inflammation and bacterial overgrowth are also present [8]. There is an assumption that NEC occurs by the interaction of three events: Initially a mucosal injury occurs due to intestinal ischemia, followed by inflammation of the disturbed mucosal integrity with subsequent necrosis of the affected area. The further steps are colonization by pathogenic bacteria and excess protein substrate in the intestinal lumen. Furthermore, the immunologic immaturity of the neonatal gut has been implicated in the development of NEC [3].

NEC does not occur in utero.



## Higher risk

- Typically occurs in the second to third week of life in premature (born less than 37 weeks),
- Low birth weight,
- Formula-fed infants (Human milk contains growth factors, antibodies and immune cells which may help prevent the problem),
- Perinatal asphyxia.
- Polycythaemia.
- Respiratory distress.
- Congenital anomalies (myelomeningocele, congenital heart disease and etc.)

NEC affects most commonly the terminal ileum, caecum and ascending colon. Typical clinical signs include abdominal distension, bile- or blood-stained emesis or gastric aspirate, abdominal wall erythema and bloody stools. Diagnosis is based on radiographic evidence as bowel distension, ileus, pneumatosis intestinalis or bowel perforation [9].

Bell Staging continues to be used as the standard of practice to diagnose, stage, and treatment of NEC in the NICU (see the table 1). For descriptive purposes and for disease stratification, the Bell scoring system has been widely utilized, which assesses the degree of NEC severity as mild (Bell stage I), moderate (Bell stage II) or severe (Bell stage III) [10].

Stage	Classification	Systemic signs	Intestinal signs	Radiologic signs
IA	Suspected NEC	Temperature instability, apnea, bradycardia, lethargy	Increased pregavage residuals, mild abdominal distention, emesis, guaiac-positive stool	Normal or intestinal dilation, mild ileus
IB	Suspected NEC	Same as above	Bright red blood from rectum	Same as above
IIA	Proven NEC – mildly ill	Same as above	Same as above, plus absent bowel sounds, with or without abdominal tenderness	Intestinal dilation, ileus, pneumatosis intestinalis
IIB	Proven NEC – moderately ill	Same as above, plus mild metabolic acidosis, mild thrombocytopenia	Same as above, plus absent bowel sounds, definite abdominal tenderness, with or without abdominal cellulitis or right lower quadrant mass	Same as IIA, plus portal venous gas, with or without ascites
IIIA	Advanced NEC – severely ill, bowel intact	Same as IIB, plus hypotension, bradycardia, severe apnea, combined respiratory and metabolic acidosis, disseminated intravascular coagulation, and neutropenia	Same as above, plus signs of generalized peritonitis, marked tenderness, and distention of abdomen	Same as IIB, plus definite ascites
ШВ	Advanced NEC severely ill, bowel perforated	Same as IIIA	Same as IIIA	Same as IIB, plus pneumoperitoneum

Table 1

Management includes parenteral nutrition and antibiotics, or surgical approach with bowel resection [9]. Treatment of NEC depends on the clinical staging.

## The initial course of treatment consists of the following: In cases of suspected NEC, stage I

- Stop enteral feedings "nil per os"
- Perform nasogastric decompression
- Cultures of blood
- Intravenous (IV) fluids, total parenteral nutrition (TPN)
- Initiate broad-spectrum antibiotics (eg, ampicillin, gentamicin, and clindamycin or metronidazole)

Surgical consultation is obtained once NEC is confirmed

## Stage II or III.

- Respiratory support,
- Inotropic (cardiac function) support,
- Fluid resuscitation and correction of acid-base imbalance.
- Require blood product transfusions from develop disseminated intravascular coagulation (DIC)
- All intensive care support



The principal indication for surgical intervention in NEC is a perforated or necrotic intestine.

Other indications include clinical deterioration and severe abdominal distention causing abdominal compartment syndrome (organ dysfunction or failure due to a severe increase in the pressure within the abdomen.)

Two surgical approaches are usually done depending on clinical presentation. Laparotomy with resection (removal) of necrotic bowel and/or primary peritoneal drainage



This article presents the statistical review of NEC cases in NICU of "Muratsan" Clinical Complex of YSMU for period 2011(July) -2016 (March). We performed a retrospective analysis of all cases of NEC - the age, hestation, weight, sex, diagnose and treatment methods with outcome (Table 2).

№	Jr. №	СН№	Age	Age hest	Sex	Weig ht	Diagnosis + NEC	Oper atio	Drenag ing	Conser vative	Outco me
50	660	10017	3 days	28 w	F	1250	I/ut infection, RDS, RI (resp. insuff.)			+	let
51	662	10043	1 day	27 w	M		RDS- severe form, RI			+	let
54	686	10462	1 day	26 w	М	950	RDS – severe form, extremely low birth weight			+	let
							2015				
1	44	464	3days	30 w	М	1500	I/ut infection, RDS, RI			+	discharge
2	45	465	3 days	30 w	F	1400	I/ut infection, RDS, RI			+	discharge
3	49	608	8 days	26 w	F		RDS – severe form, extremely low birth weight, CNS- hemorrhage, intrauterinegrowth retardation (IUGR)			+	let
4	58	737	5 days	33 w	М	1960	Intestinal perforations, peritonitis		4 day		let
5	62	822	1 day	34 w	F	1900	RDS – severe form, IUGR			+	discharge
6	67	873	1 day	32 w	F	1500	I/ut infection, RDS, RI			+	Pat
7	68	874	1 day	32 w	F		I/ut infection, RDS, RI			+	Pat
8	69	924	1 day	36 w	М	3100	I/ut sepsis, Intestinal perforations, peritonitis	5 day, 10 day	4 day		let
9	83	1313	1 day	28 w	F	1100	I/ut infection, Intestinal perforations, peritonitis		17 day		let
10	102	1818	1 day	34 w	M		I/ut sepsis, I/ut pneumonia, two sides pneumothorax, Intestinal perforations, peritonitis.		3 day		let

Table 2

During 5 years in "Muratsan" clinical complex' NICU there were 3028 newborns patients with 213 cases of NEC (7%). (Table 3)

Year	Sum	NEC %	NEC ∑	%
<b>2011</b> (July)	306	6,5	20	9.4%
2012	569	3,5	20	9.4%
2013	615	7,6	47	22.1%
2014	699	7,7	54	25.4%
2015	689	9,1	63	29.6%
<b>2016</b> (March)	150	6	9	4.1%
	3028		213 (7%)	100%
	Number of all patients at age 0-28 days	Percent of patients with NEC in a given year	Number of patients with NEC	Percent of patients with NEC by years

Table 3

Patients with NEC, sorted by age.					
Age (days)	Sum	Age (days)	Sum		
1	98	11	1		
2	24	12	3		
3	28	13	1		
4	16	14	3		
5	8	15	2		
6	6	18	1		
7	8	20	1		
8	5	21	1		
9	4	22	1		
10	1	26	1		
213 NEC cases					
Most cases in <i>first 4 days</i> of life.					

Patients with NEC, sorted by weight.					
Weight	% of sum	Number			
≤ 500	0.5 %	1			
≤ 1000	16.4 %	35			
≤ 1500	35.2 %	75			
≤ 2000	26.8 %	57			
≤ 2500	7.5 %	16			
≤ 3000	5.6 %	12			
≤ 3500	6.6 %	14			
≤ 4000	0.9 %	2			
≤ 4500	0.5 %	1			
	100%	213			
Majori	ty cases of w	eight range			

Majority cases of weight range of 500 to 2000 grams 78.4%

Patients w (see Chart		sorted by a	ge with letha	l data.	
Age days	Sum	Let	Age days	Sum	Let
1	98	36	11	1	1
2	24	12	12	3	2
3	28	10	13	1	0
4	16	6	14	3	1
5	8	1	15	2	0
6	6	1	18	1	0
7	8	3	20	1	0
8	5	2	21	1	0
9	4	1	22	1	0
10	1	1	26	1	0
	213 – NEC	number days of life.	7	7 – Lethalis	

Patients with NEC, *sorted* by **weight with lethal** data. (see Chart 2)

Weight	% of sum	Quant	Let	Let %
≤ 500	0.5 %	1	1	1.3 %
≤ 1000	16.4 %	35	21	27.3 %
≤ 1500	35.2 %	75	36	46.7 %
≤ <b>2</b> 000	26.8 %	57	12	15.6 %
≤ <b>25</b> 00	7.5 %	16	2	2.6 %
≤ 3000	5.6 %	12	1	1.3 %
≤ 3500	6.6 %	14	3	3.9 %
≤ <b>4</b> 000	0.9 %	2	1	1.3 %
≤ 4500	0.5 %	1	0	0
	100%	213	77	100%

More cases in 1500 gr. of weight. Average max lethal range of 1000 to 2000 grams

*89.6%* 

Patients with NEC, sorted by hestation weeks with lethal data.					
(see Chart 3)			1		
Hestation	Sum	%	Let	%	
24-25 w	4	1.9 %	3	3.9 %	
26-27 w	20	9.4 %	15	19.5 %	
28-29 w	43	20.2 %	28	36.4 %	
30-31 w	44	20.7 %	12	15.6 %	
32-33 w	54	25.4 %	11	14.3 %	
34-35 w	29	13.6 %	5	6.5 %	
36-37 w	10	4.7 %	2	2.6 %	
38 w	1	0.5 %	0	0	
? weeks	8	3.8 %	1	1,30%	
Total	213	100%	77	100%	

Majority cases in gestation range of 32-33 weeks, with lethal maximum cases of 28-29 weeks.

Patients with NEC, sorted by NOSOLOGY data.				
Perforatio intestini, Peritonitis	24			
Intrauterine Infection	37			
Intrauterine Sepsis	24			
Intrauterine Pneumonia	25			
Respiratory insufficiency	53			
Respiratory distress syndrome	30			
Pneumothorax	14			
Low weight	7			
Disseminated intravascular coagulation	9			
Intrauterine growth retardation 6				
CNS - hemorrhage	4			

Patients with NEC, sorted by outcome data.						
	NEC	Lethal	Discharge	Pathology	Surgery	
		77	51	82	3	
2011	20	8 (40%)				
2012	20	10 (50%)				
2013	47	16 (34%)				
2014	54	20 (37%)				
2015	63	18 (28%)				
2016	9	5 (55,6%)				
		36.2 %		63.8%		
Number		77		136		

Patients with NEC, <i>sorted</i> by surgical method of treatment.				
Operated	Operated Lethalis			
12 10 (83.3%)		2 (16.7%)		

Patients with peritoneal dra	NEC, sorted by inage.	treatment with
Drainaged Lethalis		Survival
22	20 (90.9%)	2 (9.1%)
22	20 (90.9%)	2 (9.1%)

Patients with NEC, sorted by treatment.		conservative
Conservative	Lethalis	Survival
187	55 (29.4%)	132 (70.6%)

#### *The results:*

During 5 years in NICU of "Muratsan" clinical complex of YSMU there were 3028 newborns with 213 cases of NEC (7%).

77 (36.2%) – patients died.

136 (63.8%) – patients discharged or transferred to other departments.

Age of majority cases: 1-4 days old – mortality maximum 1-3 days old. Weight range of majority (78.4%) cases 500 – 2000 grams – mort. max – 1000-1500 gr.

- 12 newborns (5.6 %) were **operated** with 83.3% of mortality.
- 22 newborns (10.3%) were **drainaged** with 90.9% of mortality.
- 187 newborns (87.8%) were treated **conservative** with 29.4% of mortality.

#### The conclusion:

- There is a visible tendency of increase of cases number of NEC.
- ➤ High rate of mortality.
- > Difficulty in diagnostic
- > Further deep research is needed

The results lead to change the strategy and use the new approaches for NEC diagnose and treatment. Moreover, we think that it is better to use the NEC prevention strategy combining well known strategies to one concept including enteral administration of antibiotics, antifungal agent, probiotics, plus early trophic feeding with human breast milk, resulting in a low NEC incidence within a neonatal intensive care unit [9], as it shown in practical works of prof. B. Urlesberger in "Multi-modal approach to prophylaxis of necrotizing enterocolitis" work. It takes us to start NEC prophylaxis to high risk newborns. And we think that the NEC prophylaxis scheme will be used in newborns with NEC diagnosed too. The results will be shown in next research works.

#### References

- 1. Shelley C Springer, JD, MD, MSc, MBA, FAAP, (Necrotizing enterocolitis; Pediatrics: Cardiac Disease and Critical Care Medicine; Medscape, 2016).
- 2. Holman RC, Stoll BJ, Clarke MJ, Glass RI (1997). The epidemiology of necrotizing enterocolitis infant mortality in the United States. Am J Public Health 87(12):2026–2031
- 3. Kosloske AM (1984) Pathogenesis and prevention of necrotizing enterocolitis: a hypothesis based on personal observation and a review of the literature (Review). Pediatrics 74(6):1086–1092
- 4. Noerr B (2003) Current controversies in the understanding of necrotizing enterocolitis. Part 1 (Review). Adv Neonatal Care 3(3):107–120
- 5. Kliegman RM, Fanaroff AA (1981) Neonatal necrotizing enterocolitis: a nine-year experience. Am J Dis Child 135(7):603–607
- 6. Ladd AP, Rescorla FJ, West KW, Scherer LR III, Engum SA, Grosfeld JL (1998) Long-term follow-up after bowel resection for necrotizing enterocolitis: factors affecting outcome. J Pediatr Surg 33(7):967–972
- 7. Henry MC, Moss RL (2004) Current issues in the management of necrotizing enterocolitis (Review). Semin Perinatol 28(3):221–233
- 8. Ballance WA, Dahms BB, Shenker N, Kliegman RM (1990) Pathology of neonatal necrotizing enterocolitis: a ten-year experience. J Pediatr 117(1 Pt 2):S6–S13
- 9. G. Schmolzer, B. Urlesberger, Michaela Haim, J. Kutschera, G. Pichler, E. Ritschl, B. Resch, F. Reiterer, W. Müller; Multi-modal approach to prophylaxis of necrotizing enterocolitis: clinical report and review of literature; Ped Surgery Int (2006) 22:573–580 DOI 10.1007/s00383-006-1709-5 Published online: 15 June 2006 Springer-Verlag 2006
- 10. Diego F. Niño, Chhinder P. Sodhi, David J. Hackam; Necrotizing enterocolitis: new insights into pathogenesis and mechanisms; 13, 590-600 (2016) doi:10.1038/nrgastro.2016 119

## Attachments:

Chart 1 **Patients with NEC,** *sorted* **by age with lethal data.** 

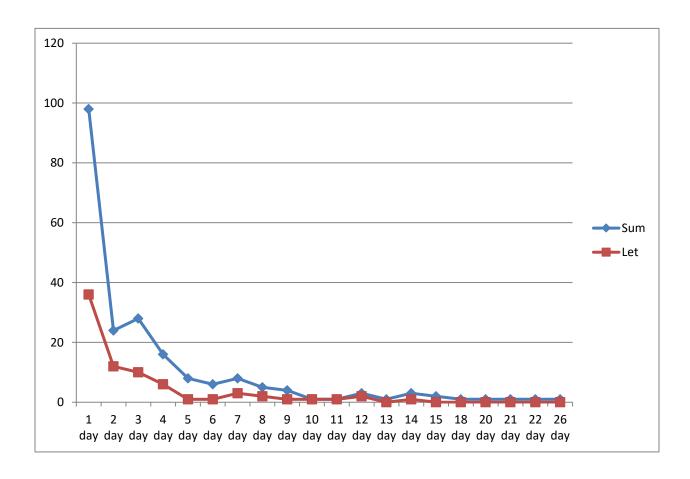


Chart 2 Patients with NEC, *sorted* by **weight with lethal** data.

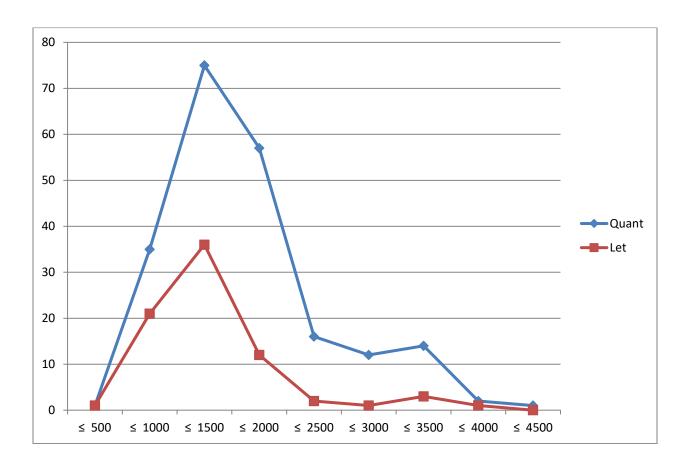
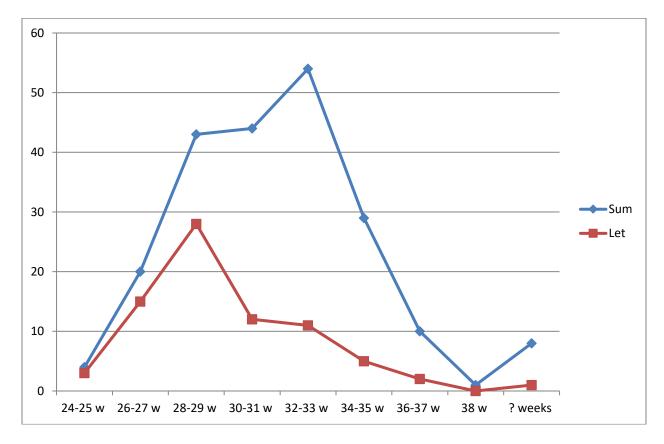


Chart 3 Patients with NEC, *sorted* by **hestation weeks** with lethal data.



Статистический обзор случаев некротического энтероколита новорожденных (НЭК) в Клиническом Комплексе «Мурацан» Ереванского Государственного Медицинского Университета им. М. Гераци за период 2011-2016 гг.

### Автор:

Арутюнян А. С. (Кафедра детской хирургии ЕГМУ; Отделение детской хирургии клинического комплекса «Мурацан» ЕГМУ)

## Руководители:

Бавеян Б.А. (Главврач клинического комплекса «Мурацан» ЕГМУ).

Калентерян Г.З. (Отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных клинического комплекса «Мурацан» ЕГМУ).

Асланян А.А. (Заведующий отделением детской хирургии клинического комплекса «Мурацан» ЕГМУ)

**Некротизирующий энтероколит (НЭК)-** приобретенное, многофакторное, неспецифическое, воспалительное заболевание - характеризующееся значительным повреждением кишечного тракта новорожденных, от повреждения слизистой до полного некроза всех слоёв с перфорацией.

В течении 5 лет в отделении интенсивной терапии клинического комплекса «Мурацан» получило лечение **3028 новорожденных** с **213 случаями НЭК (7%)**:

- ▶ 77 (36.2%) с летальным исходом
- ▶ 136 (63.8%) выписаны или переведены в другие отделения

Возраст бол-ва случаев: 1-4 дня - максимальная смертность - 1-3 дня.

Диапазон веса в бол-ве (78.4%) случаев 500 - 2000 гр. – макс. смертность – 1000-1500 гр.

- 12 новорожденных (5.6 %) прооперированы с 83.3% смертностью.
- 22 новорожденных (10.3%) дренированы с 90.9% смертностью.
- 187 новорожденных (87.8%) получили консервативное лечение с 29.4% смертностью.

## Результаты и Заключение:

- Видимая тенденция к увеличению числа НЭК
- Высокая частота смертности
- > Затруднения в диагностике
- Необходимость дальнейшего исследования

Результаты приводят к необходимости изменения стратегии и использованию новых подходов в диагностике и лечении НЭК. Более того, мы считаем, что лучше использовать стратегию профилактики НЭК, сочетающую хорошо известные стратегии с одной концепцией, включая энтеральное введение антибиотиков, противогрибкового агента, пробиотиков и раннее вскармливание человеческим грудным молоком, что приводит к низкой частоте развития НЭК, как показано в практических работах ряда авторов. Нам нужно начать профилактику НЭК для новорожденных с высоким риском. И мы считаем, что схема профилактики НЭК будет использоваться у новорожденных с уже диагностированным НЭК. Результаты будут показаны в следующих исследовательских работах.

Մ. Հերացու անվան Երևանի Պետական Բժշկական Համալսարանի «Մուրացան» Հիվանդանոցային Համալիրում 2011 – 2016թթ. ժամանակահատվածում նորածինների մեռուկային (նեկրոտիկ) էնտերոկոլիտի դեպքերի վիձակագրական վերլուծությունը։

## Հեղինակ՝

Ա.Ս. Հարությունյան (ԵՊԲՀ մանկական վիրաբուժության ամբիոն; ԵՊԲՀ «Մուրացան» Հիվանդանոցային Համալիրի մանկական վիրաբուժության բաժանմունք)։

## Ղեկավարներ՝

Բ.Ա.Բավեյան (ԵՊԲՀ «Մուրացան» Հիվանդանոցային Համալիրի գլխավոր բժիշկ)։ Հ.Զ. Կալենտերյան (ԵՊԲՀ «Մուրացան» Հիվանդանոցային Համալիրի նորածինների վերակենդանացման և ինտենսիվ թերապիայի բաժանմունքի վարիչ)։ Ա.Ավ. Ասլանյան (ԵՊԲՀ «Մուրացան» Հիվանդանոցային Համալիրի մանկական վիրաբուժության բաժանմունքի վարիչ)։

Նորածինների մեռուկային (նեկրոտիկ) էնտերոկոլիտը (ՆԷԿ) – ձեռքբերովի, բազմապատձառային, ոչ սպեցիֆիկ, բորբոքային հիվանդություն է, որը բնութագրվում է նորածինների աղեստամոքսային ուղու արտահայտված ախտահարմամբ՝ լորձաթաղանթի վնասումից մինչև բոլոր շերտերի նեկրոզ և թափածակում։

ԵՊԲՀ «Մուրացան» Հիվանդանոցային Համալիրում 5 տարիների ընթացքում բուժում են ստացել **3028 նորածին՝ որոնցից 213 (7%)-ի** մոտ ախտորոշվել է ՆԷԿ։

- 77 (36.2%) մահվան ելքով;
- ➤ 136 (63.8%) դուրս գրված կամ տեղափոխված այլ բաժանմունքներ։ Դեպքերի մեծամասնությունում տարիքը՝ 1-4 օրեկան , մաքսիմալ մահացությունը ՝ 1-3 օրեկան։

Մարմնի քաշի դիապազոնը մեծամասնության (78.4%) դեպքերում 500 – 2000 գր , մաքսիմալ մահացությունը 1000-1500գր։

- 12 նորածիններ (5.6 %) վիրահատվել են 83.3% մահացությամբ։
- 22 նորածիններ (10.3%) դրենավորվել են 90.9% մահացությամբ։
- 187 նորածիններ (87.8%) ստացել են կոնսերվատիվ բուժում 29.4% մահացությամբ։

# Արդյունքները և Եզրակացություն՝

- 🗲 ՆԷԿ-ի դեպքերի քանակի տեսանելի աձի տենդենց։
- Մահացության բարձր հաձախականություն։
- > Դժվարություններ ախտորոշման ժամանակ։
- Հետագա հետազոտությունների անհրաժեշտություն։

են ՆԷԿ-ի Արդյունքները հանգեցնում ախտորոշման lı բուժման ռազմավարության փոփոխման և նոր մոտեցումների մշակման անհրաժեշտությանը։ Ավելին, մենք գտնում ենք, որ ավելի արդյունավետ է կիրառել ՆԷԿ-ի կանխարգելման մոտեցումը՝ կառուցված մեկ կոնցեպցիալով, որը ներառում է հակաբիոտիկների, հակասնկային դեղամիջոցների և պրոբիոտիկների էնտերալ ներմուծումը և կրծքի զարգացման համախականության վաղ կիրառումը՝ բերելով ՆԷԿ-ի նվազեցմանը,ինչը նկարագրված է մի շարք հեղինակների պրակտիկ աշխատանքներում։ Մենք պետք է կիրառենք ՆԷԿ-ի կանխարգելումը բարձր ռիսկի նորածինների խմբում։ Եվ մենք կարծում ենք, որ ՆԷԿ-ի կանխարգելման սխեման կկիրառվի նաև ՆԷԿ ախտորոշված նորածինների մոտ։ Արդյունքների մասին կտեղեկացնենք հաջորդ աշխատանքներում։