

ԵՐԵՎԱՆԻ ՄԽԻԹԱՐ ՀԵՐԱՑՈՒ ԱՆՎԱՆ ՊԵՏԱԿԱՆ ԲԺՇԿԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆ

**Հարությունյան Արման Սերգեյի**

**ՆՈՐԱԾԻՆՆԵՐԻ ՄԵՌՈՒԿԱՅԻՆ ԷՆՏԵՐՈԿՈՒՏԻ ՀԻՎԱՆԴԱՑՈՒԹՅԱՆ,  
ՎԻՐԱԲՈՒԺԱԿԱՆ ԲԱՐԴՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԵՎ ՄԱՀԱՑՈՒԹՅԱՆ ՆՎԱԶՄԱՆԸ ԲԵՐՈՂ  
ԲԱԶՄԱՍՈՂԱԼ ԷՆՏԵՐԱԼ ԴԵՂՈՐԱՅՔԱՅԻՆ ՄԽԵՄԱՅԻ ԿԻՐԱՌՄԱՆ  
ԱՐԴՑՈՒՆԱՎԵՏՈՒԹՅՈՒՆԸ**

ԺԴ.00.06 - «Մանկաբուժություն» մասնագիտությամբ

բժշկական գիտությունների թեկնածուի զիտական

աստիճանի հայցման ատենախոսության

**ՍԵՂՄԱԳԻՐ**

Երևան – 2021

---

ЕРЕВАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

ИМЕНИ МХИТАРА ГЕРАЦИ

**Арутюнян Арман Сергеевич**

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ МУЛЬТИМОДАЛЬНОЙ ЭНТЕРАЛЬНОЙ СХЕМЫ В СНИЖЕНИИ  
ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ, ХИРУРГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ И СМЕРТНОСТИ У  
НОВОРОЖДЕННЫХ С НЕКРОТИЧЕСКИМ ЭНТЕРОКОЛИТОМ.**

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по  
специальности 14.00.06 – «Педиатрия»

Երևան – 2021

Ատենախոսության թեման հաստատվել է Մ. Հերացու անվ. Երևանի Պետական Բժշկական Համալսարանի Գիտակոորդինացիոն խորհրդի նիստում 04.10.2018թ:

Գիտական ղեկավար՝ Բ.Գ.Պ., պրոֆեսոր Արա Սահնի Բարլոյան  
Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝ Բ.Գ.Պ., պրոֆեսոր Պավել Արտյոմի Մազմանյան  
Բ.Գ.Պ., պրոֆեսոր Կարինե Հրանտի Սիմոնյան  
Առաջատար կազմակերպություն՝ «Արաբկիր» Բժշկական Համալիր Երեխաների և Դեռահասների Առողջության Ինստիտուտ

Պաշտպանությունը կայանալու է 2021 թ. դեկտեմբերի 28-ին ժ. 15<sup>00</sup>-ին Երևանի Մխիթար Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանում գործող ՀՀ ԲՈԿ-ի 028 - «Թերապիա» մասնագիտական խորհրդի նիստում:  
Հասցե՝ 0025, ք. Երևան, Կորյունի 2:

Ատենախոսությանը կարելի է ծանոթանալ Մ.Հերացու անվան ԵՊԲՀ գրադարանում:

Սեղմագիրը առաքված է 2021թ. նոյեմբերի 15-ին:

Մասնագիտական խորհրդի  
գիտական ղեկավար՝



Բ.Գ.Պ. Թունյան Լ.Գ.

---

Тема диссертации утверждена на заседании Научно-координационного совета  
ЕГМУ им. М. Гераци 04.10.2018 г.

Научный руководитель: д-р мед. наук, профессор Ара Саснович Баблоян  
Официальные оппоненты: д-р мед. наук, профессор Павел Артемович Мазманян  
д-р мед. наук, профессор Карине Грантовна Симонян

Ведущая организация: Медицинский комплекс «Арабкир» - институт  
здоровья детей и подростков

Защита диссертации состоится 28 декабря 2021 г. в 15<sup>00</sup> на заседании  
Специализированного совета ВАК РА 028 - «Терапия» при Ереванском Государственном  
Медицинском Университете им. М. Гераци  
Адрес: 0025, Ереван, ул. Корюна 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ЕГМУ им. М. Гераци  
Автореферат разослан 15 ноября 2021г.

Ученый секретарь  
специализированного совета



д-р мед. наук Л.Г. Тунян

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы.

Несмотря на то, что история болезни насчитывает около 200 лет, некротический энтероколит новорожденных по-прежнему остается серьезной проблемой для неонатологов, детских хирургов и гастроэнтерологов в связи с высокой степенью заболеваемости и смертности. Эти младенцы часто демонстрируют плохие результаты в физическом и умственном развитии и требуют значительных экономических затрат, что приводит к выраженному стрессовому состоянию в данных семьях. В результате разработок и соблюдения строгих протоколов кормления, поощрения кормления материнским грудным молоком, использование пробиотиков, рациональное назначение антибиотиков, оптимизация протоколов переливания крови, вероятность возникновения НЭК может быть снижена. Однако, из-за своей многофакторной этиологии, некротический энтероколит невозможно полностью искоренить в отделениях интенсивной терапии новорожденных, особенно у крайне недоношенных детей.

Показатель смертности недоношенных новорожденных с диагнозом НЭК составляет 10-50%, и за последние 30 лет он существенно не снизился, особенно у оперированных пациентах, где уровень смертности составляет 65-75%. Новорожденные с некротическим энтероколитом имеют не только повышенный риск смертности, но также значительно более длительные дни госпитализации и значительно более высокие затраты на лечение по сравнению с новорожденными без НЭК.

Существует несколько факторов риска развития НЭК, таких как преждевременные роды, низкая масса тела при рождении, респираторный дистресс синдром и острая гипоксия, неонатальная анемия, врожденные аномалии (особенно кардиоаномалии), бактериальная колонизация, гипоксия / измененная кишечная перфузия, полицитемия, кормление молочной смесью, переливание крови.

В соответствии с классификацией Bell, некротический энтероколит подразделяется на 3 стадии, которые в свою очередь делятся на 2 подстадии. Особенно стадии 3А и 3В (выраженный НЭК) являются тяжелыми этапами заболевания и связаны с высокой смертностью, так как они приводят к перфорации кишечника с перитонитом, септическим шоком и другими осложнениями в ситуации, когда требуется срочное хирургическое вмешательство.

Основным показанием к хирургическому вмешательству при некротическом энтероколите является некроз или перфорация кишечника. Другие показания включают клиническое ухудшение и сильное вздутие живота, вызывающее синдром повышения внутрибрюшного давления (дисфункция или отказ органов из-за сильного повышения давления в брюшной полости). В зависимости от клинической, лабораторной и инструментальной картины заболевания, обычно выполняются два вида хирургических вмешательств: лапаротомия с резекцией (удалением) наркотизированной кишки и / или первичный перитонеальный дренаж.

В течение последних десятилетий, исследования выявили вмешательства, которые привели к снижению заболеваемости некротическим энтероколитом у новорожденных, такие как кормление грудью, энтеральная антибиотикопрофилактика, использование пробиотиков, контроль нозокомиальных инфекций и протоколы по «медленному» и плавному увеличению объёма энтерального питания. Все эти подходы используются для профилактики НЭК и не изучены для применения в лечении уже диагностированного некротического энтероколита, особенно там, где используется система «nullius per os».

В декабре 2016 года со стороны администрации ЕГМУ им М. Гераци было принято решение (строго придерживаясь всех правил медицинской этики и юридических требований) применить мультимодальный подход в профилактике НЭК в отделении интенсивной терапии новорожденных клинического комплекса «Мурацан» ЕГМУ. Мультимодальная 3-х компонентная энтеральная схема была модифицирована – а именно, пробиотик был заменён на синбиотик (сочетание пробиотиков с пребиотиком). Также, впервые, мультимодальная 3-х компонентная энтеральная схема была применена для лечения новорожденных с уже диагностированным некротическим энтероколитом (на любой стадии по классификации Bell) с целью снизить степень осложнений и смертность, связанные с НЭК.

Энтерально (по назогастральному зонду) вводили следующие препараты (до выписки): антибиотик гентамицина сульфат (15 мг / кг / сут - в 2 приема), противогрибковое средство нистатин (10000 МЕ / кг / сут - в 4 приема) и синбиотик «LactoG» (масса тела <2000 г - LactoG - 2 x ¼ порошка капсулы; масса тела > 2000 г - LactoG - 2 x ½ порошка капсулы).

Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности мультимодальной 3-х компонентной энтеральной схемы в профилактике некротического энтероколита у новорожденных и предотвращении осложнений НЭК, таких, как перфорация кишечника с развитием перитонита и септической генерализацией.

Наши результаты являются дополнительным научным доказательством в поддержку утверждения об эффективности противомикробного медикаментозного лечения, среди новорожденных с некротическим энтероколитом, и могут быть использованы в будущем как для профилактики НЭК, так и для его лечения.

Также, полученные нами данные доказывают одну из ведущих ролей микроорганизмов в патогенезе развития некротического энтероколита у новорожденных, на фоне изменений в стенке кишечника, обусловленными антенатальной гипоксией и нарушением микроциркуляции.

### **Цель и задачи исследования.**

Целью данного исследования является определение эффективности мультимодальной 3-х компонентной энтеральной схемы (антибиотик + противогрибковый препарат + синбиотик) в профилактике заболеваемости, хирургических осложнений и связанных с ними летальных случаев, среди новорожденных с некротическим энтероколитом.

### **Задачи исследования.**

1. Проанализировать и сравнить клинические, лабораторные и инструментальные данные, полученные в результате внедрения мультимодальной 3-х компонентной энтеральной схемы (антибиотик + противогрибковый препарат + синбиотик) в комплекс лечения новорожденных с некротическим энтероколитом в отделении интенсивной терапии клинического комплекса «Мурацан» ЕГМУ. Данные собраны и сопоставлены за период 3 лет (2016-2018).
2. Проанализировать частоту развития тяжелых стадий некротического энтероколита, таких как 3А и 3В, до и после (в течение периода 2016 г. по сравнению с 2017–2018 гг.) введения мультимодальной 3-компонентной энтеральной схемы в комплекс лечения новорожденных с НЭК в отделении интенсивной терапии клинического комплекса «Мурацан» ЕГМУ.
3. Проанализировать и сравнить данные эффективности мультимодальной 3-х компонентной энтеральной схемы в профилактике развития некротического энтероколита у новорожденных с факторами риска по развитию НЭК, такими как низкая масса тела при рождении <2500, срок беременности <37 недель и перинатальная асфиксия с гипоксией.
4. Проанализировать соответствие клинического и морфологического диагнозов новорожденным с некротическим энтероколитом в отделении интенсивной терапии клинического комплекса «Мурацан» ЕГМУ за 3-х летний период.
5. Оценить динамику пневматоза кишечника при цифровом рентгенографическом исследовании у новорожденных с некротическим энтероколитом, получавших мультимодальную 3-х компонентную энтеральную схему профилактики НЭК.
6. Проанализировать роль синбиотика в развитии возможной нежелательной стерилизации кишечника после перорального применения мультимодальной трехкомпонентной энтеральной схемы (антибиотик + противогрибковый препарат + синбиотик) у новорожденных с риском по развитию НЭК, (низкая масса тела при рождении <2500, срок беременности <37 недель и респираторный дистресс-синдром).

### **Научно-клиническая новизна диссертации.**

- Впервые в отделении интенсивной терапии клинического комплекса «Мурацан» использована модифицированная мультимодальная 3-х компонентная энтеральная схема (антибиотик + противогрибковый препарат + синбиотик) в составе комплексного лечения некротического энтероколита у новорожденных (раннее данная схема, без модификации, применялась в ряде

Европейских клиник только в качестве профилактики развития НЭК-а. При развитии заболевания - прием схемы прекращался).

- Впервые мультимодальная 3-х компонентная энтеральная схема (антибиотик + противогрибковый препарат + синбиотик) назначается в качестве профилактики только тем новорожденным, которые составляют группу высокого риска по развитию НЭК (в ряде Европейских клиник схема профилактики назначается всем новорожденным, поступившим в отделение интенсивной терапии и неонатологии).
- Впервые в мультимодальной энтеральной 3-х компонентной схеме пробиотик был заменен на синбиотик, чтобы предотвратить возможную «стерилизацию» кишечника новорожденных, которые получали схему в качестве профилактики.
- Научная значимость. Этиология и патогенез некротического энтероколита у новорожденных до сих пор является полностью не изученным. Однако, результаты нашего “ex juvantibus” исследования подтверждают явную роль комбинации против инфекционных препаратов (антибактериальную, противогрибковую и противовирусную) как на процесс развития некротического энтероколита, так и на снижение прогрессирования данного заболевания у новорожденных. Данное исследование доказывает ведущую роль микробного фактора в прогрессировании НЭК-а, на фоне первоначального перфузионно-гипоксического поражения стенки кишечника новорожденных.

#### **Практическая значимость работы.**

Результаты приводят к изменению стратегии и использованию новых подходов в диагностике и лечении некротического энтероколита у новорожденных. Более того, мы считаем, что лучше использовать стратегию профилактики НЭК, объединяющую хорошо известные стратегии с одной концепцией, включая энтеральное введение антибиотиков, противогрибковых средств, пробиотиков в комбинации с пребиотиком, плюс раннее кормление грудным молоком, что приводит к низкому уровню заболеваемости НЭК в отделении интенсивной терапии новорожденных.

Предполагаемые клиничко-практические внедрения - методические рекомендации, руководства и протоколы для неонатологов и детских хирургов по лечению, профилактике осложнений и снижению смертности от некротического энтероколита у новорожденных.

#### **Апробация работы.**

Основные положения работы представлены на международных и местных конгрессах, конференциях и семинарах по детской хирургии, неонатологии, детской гастроэнтерологии, общей хирургии и педиатрии.

Диссертационная работа апробирована и рекомендована к публичной защите 24.06.2021г. на заседании Научно-координационного совета ЕГМУ им. М. Гераци.

## **Структура диссертации.**

Диссертация изложена на 110 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, определения актуального статуса, характеристики материалов и методов, современных аспектов НЭК профилактики, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, который включает 145 научных работ отечественных и иностранных авторов. Работа иллюстрирована 12 рисунками, 20 таблицами, 8 диаграммами и 2 схемами.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ.**

### **Материалы и методы исследования.**

Данное моно центровое ретроспективное исследование проводилось в отделении интенсивной терапии новорожденных и клинике детской хирургии больничного комплекса «Мурацан» Ереванского государственного медицинского университета им. М. Гераци (ЕГМУ). Исследование не является рандомизированным, исходя из этических причин, однако результаты клинических, лабораторных и инструментальных данных проанализированы в соответствии с международными стандартами и современными требованиями. Объектом исследования служили новорожденные, поступившие в отделение интенсивной терапии клинического комплекса «Мурацан» ЕГМУ на период с декабря 2015 г. по декабрь 2018 г.

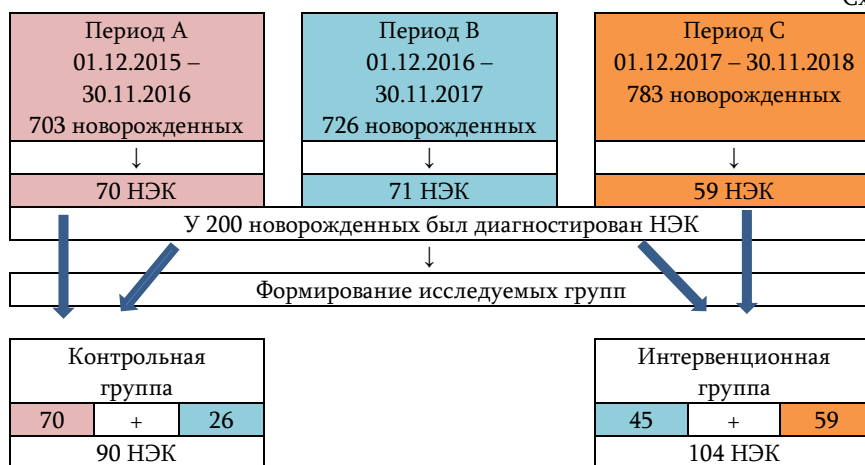
С декабря 2016 г. в отделении интенсивной терапии новорожденных КК «Мурацан» ЕГМУ в комплекс лечения новорожденных с НЭК была включена мультимодальная трех-компонентная энтеральная (по назогастральному зонду) схема, включающая следующие препараты: антибиотик гентамицина сульфат (15 мг / кг / сут - в 2 приема), противогрибковое средство нистатин (10000 МЕ / кг / сут - в 4 приема) и синбиотик «LactoG» (масса тела <2000 г - LactoG - 2 x ¼ порошка капсулы; масса тела > 2000 г - LactoG - 2 x ½ порошка капсулы). Новорожденные с НЭК получали мультимодальную схему до выписки (или смерти) из отделения. Помимо введения мультимодальной 3-х компонентной схемы, в лечении детей с НЭК по сравнению с предыдущими годами ничего не изменилось.

Проведено ретроспективное исследование, для оценки эффективности мультимодальной трехкомпонентной энтеральной схемы, применяемой в составе лечения НЭК в отделении интенсивной терапии клинического комплекса «Мурацан» ЕГМУ среди пациентов с НЭК в периоды с 01.12.2016 по 30.11.2017 (период В) и 01.12.2017–30.11.2018 (период С), сравнивая с результатами периода 01.12.2015–30.11.2016 (период А) без применения мультимодальной трехкомпонентной энтеральной схемы. В период В новорожденные с НЭК были разделены на 2 группы: первая группа из 45 новорожденных получала мультимодальную 3-компонентную схему профилактики НЭК в рамках лечения, а вторая группа из 26 новорожденных не получала схему (в связи с отсутствием согласия родителей на применение схемы у

детей, но с согласием использования данных в исследовании). С 01.12.2017 в отделении интенсивной терапии клинического комплекса «Мурацан» ЕГМУ мультимодальная трехкомпонентная энтеральная схема была включена в качестве стандарта местного протокола лечения НЭК. Таким образом, во время периода С (с 01.12.2017 по 30.11.2018) отдельное согласие родителей на применение мультимодальной схемы больше не требовалось.

Новорожденные были разделены на 2 группы. Интервенционная группа состояла из новорожденных, которые получали комплексную трехкомпонентную схему профилактики НЭК в период В (45 новорожденных) и период С (59 новорожденных). Контрольную группу составили новорожденные, которые не получали мультимодальную 3-компонентную схему профилактики НЭК в период А (70 новорожденных) и период В (26 новорожденных) - (Схема 1).

Схема 1.



Были проанализированы данные медицинских карт отделения интенсивной терапии новорожденных клинического комплекса «Мурацан» ЕГМУ за период 2015 – 2018 гг. Анализ данных включал информацию о демографии, морфофункциональные показатели, результатах лабораторных и инструментальных исследований, назначенных препаратах, процедурах и диагнозы (предварительный, основной, осложнение основного и сопутствующий) новорожденных. Демографические данные включали пол, вес при рождении, гестационный возраст и оценку по шкале Апгар. Результаты данных включали показатели основных параметров исследования – число и объем хирургических вмешательств, перфорация кишечника и смертность по НЭК. Вторичные параметры включали стадию НЭК по Bell на момент установления диагноза и максимально достигнутую стадию (диагностика степеней по Bell проводилась в соответствии с принятыми международными стандартами).



Для более детальной оценки, было проведено исследование рентген динамики кишечного пневматоза у новорожденных в ОИТН КК «Мурацан» ЕГМУ. Критериями включения были новорожденные, поступившие в ОИТН КК «Мурацан» ЕГМУ, которые получали мульти-модальную трехкомпонентную энтеральную схему в комплексе лечения НЭК в период с 15 октября 2018 г. по 5 декабря 2018 г. Новорожденные были разделены на 2 группы. Первую группу составили новорожденные с диагнозом НЭК, которым в составе комплексного лечения НЭК была включена мульти-модальная трехкомпонентная энтеральная схема. Вторую группу составили новорожденные, у которых не было клинического диагноза НЭК, но которые получали мультимодальную трехкомпонентную энтеральную схему в качестве профилактики НЭК из-за высокого риска его развития. В обеих группах мульти-модальная трехкомпонентная энтеральная схема была назначена в первый день поступления в отделение интенсивной терапии.

Всем новорожденным была проведена простая рентгенограмма брюшной полости с помощью цифровой рентгенографии на аппарате «Siemens Iconos R-200» с «Digitizer CR-15X» для установления диагноза пневматоза (со степенью проявления) кишечника. Рентгенограммы брюшной полости были выполнены на второй день назначения мультимодальной трехкомпонентной энтеральной схемы с повторами на 3-й и 5-й дни. Все рентгеновские снимки были обработаны цифровой программой с измерениями пневматоза кишечной стенки. Учитывались такие данные новорожденных, как вес при рождении, срок беременности, оценка по шкале Апгар и пол. Степень метеоризма также описывалась рентгенологически.

**Статистический анализ:** Средние значения и стандартные отклонения (SD) использовались для описательного анализа; если не было нормального распределения, использовались медиана и межквартильный интервал (IQR). Т-тест был проведен для сравнения групповых различий. Для статистического анализа использовались программы Microsoft Excel и EpiInfo. Были определены уровни заболеваемости, доверительные интервалы и статистическая значимость результатов мультимодальной трехкомпонентной энтеральной схемы профилактики НЭК (антибиотик + противогрибковый препарат + синбиотик) для исходов НЭК. Стадии по Bell использовалась как стандарт практики для диагностики и лечения НЭК. Модель многовариантной линейной регрессии была разработана для оценки корреляции между стадией НЭК 3В, включая перфорацию кишечника, и выявленными факторами риска среди новорожденных, которым была назначена мультимодальная трехкомпонентная энтеральная схема в комплексе лечения НЭК (антибиотик + противогрибковый препарат + синбиотик). Непараметрический тест хи-квадрат (chi-square) и точная вероятность Фишера были выполнены для анализа групповых различий и пороговой вероятности, значение  $p < 0,05$  использовалось для указания статистической значимости. Распределение веса и срока беременности соответствовало классификации Всемирной организации здравоохранения. Для статистического анализа использовались Microsoft Excel и SPSS (версия статистики 22).

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.

В отделение интенсивной терапии клинического комплекса «Мурацан» ЕГМУ, в периоды А, В и С (01 декабря 2015 г. - 01 декабря 2018 г.) поступило 2212 новорожденных.

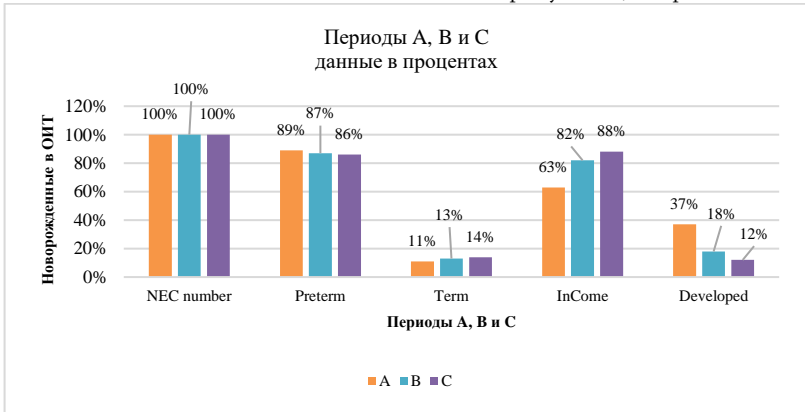
В период А было госпитализировано 703 пациента, 70 (10%) из которых имели НЭК. В период В было госпитализировано 726 пациентов, 71 (9,8%) из которых имели НЭК. В период С было госпитализировано 783 пациента, 59 (7,5%) из которых имели НЭК. Из 71 пациента с НЭК Периода В, которые соответствовали критериям включения в плане применения мультимодальной схемы, 45 (63%) новорожденных получали мультимодальную трехкомпонентную энтеральную схему лечения, а 26 (37%) не получали, потому что родители не дали своего согласия. Поэтому эти 26 новорожденных были объединены в контрольную группу с группой пациентов, не получавших мультимодальную трехкомпонентную энтеральную схему лечения периода А (схема 1). Таким образом, в интервенционную группу (группа вмешательства) вошли 104 пациента, а в контрольную группу - 96 пациентов.

В периоды А, В и С количество недоношенных новорожденных составило 316 (45% - период А), 351 (48% - период В) и 327 (42% - период С).

Из общего числа 2212 пациентов, госпитализированных новорожденных в отделение интенсивной терапии в периоды А, В и С у 200 (9%) детей НЭК был диагностирован при поступлении или развился во время лечения. Недоношенных было 166 (83%), остальные - родились в срок. 99 новорожденных (49,5%) из 200 младенцев были женского пола.

В периоды А, В и С количество новорожденных с НЭК, проходивших лечение в ОИТ, составило 70 (10% - период А), 71 (10% - период В) и 59 (8% - период С). В период А количество новорожденных, поступивших с НЭК («прибывший НЭК»), составило 44 (63%); а количество новорожденных с НЭК, резвившимся в ОИТ, составило 26 (37%). В период В число новорожденных, поступивших с НЭК («прибывший НЭК»), составило 58 (82%); а количество новорожденных с НЭК, резвившимся в ОИТ, составило 13 (18%). В период С количество новорожденных, поступивших с НЭК («прибывший НЭК»), составило 52 (88%); а количество новорожденных с НЭК, резвившимся в ОИТ, составило 7 (12%). [Диаграмма 1].

Диаграмма 1. Распределение новорожденных с НЭК по возрасту гестации и развитию НЭК (%).



Количество всех летальных случаев новорожденных за период исследования составило: 77 новорожденных (11%) за период А, 65 новорожденных (9%) за период В, 45 - новорожденных (6%) за период С.

В течение периода А 24 новорожденных умерли с диагнозом НЭК (34% из 70 клинически диагностированных НЭК случаев и 31% из всех 77 летальных случаев). Клинически и гистологически перфорация НЭК была описана в 12 случаях (50% летальных случаев с имеющимся диагнозом НЭК и 16% всех летальных случаев). Всем 12 новорожденным с перфорацией кишечника проведено хирургическое лечение - дренирование брюшной полости и / или лапаротомия (в некоторых случаях хирургические вмешательства проводились более одного раза).

В течение периода В 19 новорожденных умерли с диагнозом НЭК (27% из 71 клинически диагностированных НЭК случаев и 29% из всех 65 летальных случаев). Клинически НЭК-перфорация не описана ни в одном случае. Гистологически (аутопсия) микроперфорация кишечника была описана в 3 случаях у новорожденных, не получавших мультимодальную 3х-компонентную энтеральную схему - контрольная группа (16% случаев летальности с диагнозом НЭК и 5% всех случаев летальности). Новорожденные не подвергались хирургическому лечению.

В течение периода С 8 новорожденных умерли с диагнозом НЭК (14% из 59 клинически диагностированных НЭК случаев и 18% из всех 45 летальных случаев). Клинически НЭК-перфорация не описана ни в одном случае. Гистологически (аутопсийные) микроперфорации кишечника не описаны ни в одном случае. Новорожденные не подвергались хирургическому лечению [Таблица 1].

Таблица 1 (распределение пациентов с НЭК по клиническим и истологическим данным, общая и групповая летальность, хирургические вмешательства).

	Период А Контрольная группа	Период В Контрольная группа	Период В Интервенционная группа	Период С Интервенционная группа
Клинически диагностированный НЭК	70	26	45	59
Все летальные случаи	77	65	65	45
Смертность с имеющимся диагнозом НЭК	24	14	5	8
НЭК (ЗВ) Перфорация/ микроперфорация	12	3	0	0
Хирургические вмешательства	21	0	0	0

Из 200 пациентов с диагнозом НЭК, умерло 51 новорожденных (26%). Значительно меньше новорожденных умерло в интервенционной группе (13 пациентов, 13%) по сравнению с контрольной группой (38 пациентов, 40%) ( $P=0.0001$ , OR: 0.2, CI – 0.1-0.4). Согласно отчетам о патологоанатомическом вскрытии, смертность была напрямую связана с НЭК у 15 младенцев (16%) в контрольной группе, но ни у одного (0%) в интервенционной группе ( $p=0.0001$ ). Кроме того, количество смертей, не связанных с осложнениями из-за НЭК (пневмоторакс, внутричерепное кровоизлияние и сепсис), составило 13 (13%) в интервенционной группе по сравнению с 28 младенцами (30%) в контрольной группе ( $p=0.003$ , OR: 0.34, CI – 0.16-0.7). Следовательно, как общая смертность, так и смертность, связанная с НЭК, были значительно снижены в интервенционной группе по сравнению с контрольной группой. Ни один из младенцев в интервенционной группе (0%) не имел перфорации кишечника, по сравнению с 15 младенцами (16%) в контрольной группе ( $p=0.0001$ ). Всем 15 младенцам из контрольной группы с перфорацией кишечника было проведено хирургическое лечение, троим был наложен перитонеальный дренаж, а в 12 случаях произведена лапаротомия.

В течение периода А [контрольная группа] 31 (44%) новорожденному был поставлен диагноз поздней стадии НЭК клинически и / или инструментально (операция и / или гистология). НЭК 3А диагностирован у 19 новорожденных (27%) с летальностью в 14 случаях. НЭК 3В диагностирован у 12 новорожденных (17%) с летальностью в 9 случаях [Таблица 2].

В течение периода В [контрольная группа и интервенционная группа] 5 (7%) новорожденным был поставлен диагноз поздней стадии НЭК клинически и инструментально (операция и / или гистология). Клинически диагноз НЭК 3А был диагностирован у 5 новорожденных (7%) с летальным исходом в 4 случаях. НЭК 3В

клинически не диагностирован (0%). В период В [контрольная группа] прогрессирующий НЭК был диагностирован у 4 новорожденных с летальным исходом во всех 4 случаях. НЭК 3А клинически диагностирован в 4 случаях, НЭК 3В клинически не диагностировался. После гистологического исследования микроперфорация кишечника была обнаружена в 3 случаях. В период В [интервенционная группа] прогрессирующий НЭК был диагностирован у 1 новорожденного с полным выздоровлением и выпиской. НЭК 3А клинически диагностирован в 1 случае, НЭК 3В клинически не диагностирован [Таблица 2].

В период С [интервенционная группа] у 4 (7%) новорожденных была диагностирована поздняя стадия НЭК клинически и / или инструментально (операция и / или гистология). НЭК 3А диагностирован у 4 новорожденных (7%), летальность - в 2 случаях. НЭК 3В не был диагностирован клинически и / или инструментально (0%) [Таблица 2].

Таблица 2. Пациенты с прогрессирующим НЭК, распределенные по клиническому и гистологическим данным, с указанием уровня смертности.

	Контрольная группа				Интервенционная группа			
	Период А		Период В		Период В		Период С	
Стадии НЭК	3А	3В	3А	3В	3А	3В	3А	3В
Распределенные по клиническому диагнозу	19	12	4	0	1	0	4	0
Распределенные по клиническому и гистологическому диагнозам	19	12	1	3	1	0	4	0
Смертность	14	9	1	3	0	0	2	0

В течение периода А [контрольная группа] 45 (64%) новорожденных из 70 случаев НЭК не имели клинических проявлений НЭК при поступлении - у них развился НЭК во время пребывания в отделении интенсивной терапии. У 26 новорожденных из этих 45 НЭК развился после 5-го дня госпитализации (т.е. НЭК, который развился в отделении интенсивной терапии, а не в родильном доме). 25 (36%) новорожденных из 70 случаев НЭК имели клинические проявления НЭК при поступлении. НЭК степени 1А и 1В наблюдался при поступлении у 17 пациентов; НЭК степени 2А и 2В наблюдался при поступлении в 8 случаях, а НЭК степени 3А и 3В не наблюдался при поступлении. Максимальные степени НЭК во время пребывания в отделении интенсивной терапии были: 1АВ в 3 (4%) случаях; 2АВ в 36 (51%) случаях и 3АВ в 31 (45%) случае. Полное выздоровление без признаков НЭК было в 35 (50%) случаях. При выписке (и / или переводе в другое отделение или смерти) НЭК степени 1АВ диагностирован в 7 (10%) случаях; НЭК степени 2АВ диагностирован в 5 (7%) случаях, НЭК степени 3АВ - в 23 (33%) случаях [Диаграмма 2].

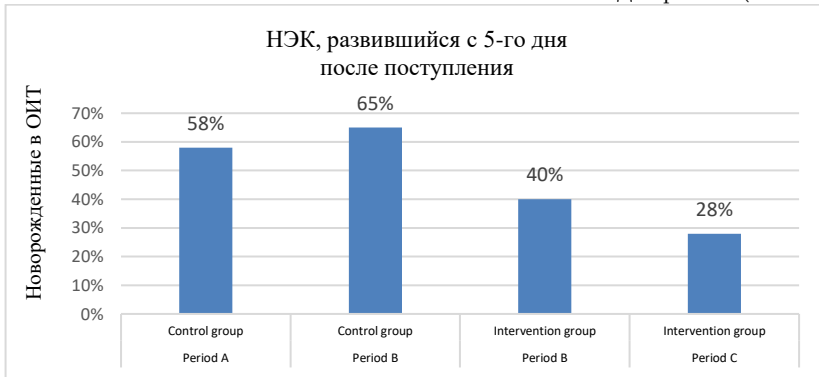
В течение период В [контрольная группа] 20 (77%) новорожденных из 26 случаев НЭК не имели клинических проявлений НЭК при поступлении - у них развился НЭК во время пребывания в отделении интенсивной терапии. У 13

новорожденных из этих 20 на 5-й день госпитализации развился НЭК (т.е. НЭК, который развился в отделении интенсивной терапии, а не в родильном доме). 6 (23%) новорожденных из 26 случаев НЭК имели клинические проявления НЭК при поступлении. НЭК степени 1А и 1В наблюдался при госпитализации в 8 случаях; НЭК степени 2А и 2В не были диагностированы при поступлении, а НЭК степени 3А и 3В наблюдался при поступлении в 1 случае. Максимальные степени НЭК во время пребывания в отделении интенсивной терапии были: 1АВ в 6 (23%) случаях; 2АВ в 16 (62%) случаях и 3АВ в 4 (15%) случаях. Полное выздоровление без признаков НЭК при выписке было в 12 (46%) случаях. При выписке (и / или переводе в другое отделение или смерти) НЭК степени 1АВ диагностирована в 1 (4%) случае; НЭК степени 2АВ диагностирован в 9 (35%) случаях, НЭК степени 3АВ - в 4 (15%) случаях. [Диаграмма 2].

В течение периода В [интервенционная группа] 30 (67%) новорожденных из 45 случаев НЭК не имели клинических проявлений НЭК при поступлении - у них развился НЭК во время пребывания в отделении интенсивной терапии. У 12 новорожденных из этих 30 развился НЭК после 5-го дня госпитализации (т.е. НЭК, который развился в отделении интенсивной терапии, а не в родильном доме). У 15 (33%) новорожденных из 45 случаев НЭК при поступлении была клиническая картина НЭК. НЭК степени 1А и 1В наблюдался при госпитализации в 6 случаях; НЭК степени 2А и 2В наблюдался при поступлении в 8 случаях, а НЭК степени 3А и 3В наблюдался при поступлении в 1 случае. Максимальные степени НЭК во время пребывания в отделении интенсивной терапии были: 1АВ в 7 (16%) случаях; 2АВ в 37 (82%) случаях и 3АВ в 1 (2%) случаях. Полное выздоровление без признаков НЭК при выписке было в 40 (89%) случаях. При выписке (и / или переводе в другие отделения или смерти) НЭК степени 1АВ не диагностировались; НЭК степени 2АВ диагностирован в 5 (11%) случаях, НЭК степени 3АВ не диагностирован [Диаграмма 2].

В течение периода С [интервенционная группа] 25 (42%) новорожденных из 59 случаев НЭК не имели клинических проявлений НЭК при поступлении - у них развилась НЭК во время пребывания в отделении интенсивной терапии. У 7 новорожденных из этих 25 развился НЭК после 5-го дня госпитализации (т.е. НЭК, который развился в отделении интенсивной терапии, а не в родильном доме). 34 (58%) новорожденных из 59 случаев НЭК имели клинические проявления НЭК при поступлении. НЭК степени 1А и 1В наблюдался при поступлении в 10 пациентов; НЭК степени 2А и 2В наблюдался при поступлении в 22 случаях, а НЭК степени 3А и 3В наблюдался при поступлении в 2 случаях. Максимальные степени НЭК во время пребывания в отделении интенсивной терапии были: 1АВ в 31 (53%) случае; 2АВ в 24 (41%) случаях и 3АВ в 6 (6%) случаях. Полное выздоровление без признаков НЭК при выписке было в 51 (86%) случае. При выписке (и / или переводе в другое отделение или смерти) НЭК степени 1АВ диагностирован в 5 (9%) случаях; НЭК степени 2АВ диагностирован в 2 (3%) случаях, НЭК степени 3АВ - в 1 (2%) случае [Диаграмма 2].

Диаграмма 2 (объяснение в тексте).



Результаты собственного исследования по соответствию клинического и гистологического диагноза новорожденных с НЭК. Был проведен ретроспективный анализ для оценки согласованности и несоответствия клинического диагноза НЭК с гистологическим. Индекс несоответствия ( $D_i$ ) рассчитывался по следующей формуле:  $D_i = (N_i / N_t) \times 100$  [где  $D_i$  - индекс несоответствия,  $N_i$  - количество несовместимых случаев,  $N_t$  - общее количество случаев в исследовании]. Степень несоответствия ( $D_i$ ) между клиническим подозрением на НЭК и диагнозом патологии составила 63%. Результаты исследования показывают, что высокая доля диагностической несовместимости НЭК может быть отнесена к диагностическим ограничениям и должна быть устранена с использованием современной диагностической науки и техники, например, биомаркеры.

Результаты собственного Рентгенологического исследования. Тридцати трём новорожденным были выполнены цифровые обзорные рентгенограммы брюшной полости на вторые сутки после поступления в стационар и назначения мультимодальной трехкомпонентной энтеральной схемы в период с 15 октября 2018 года по 5 декабря 2018 года. Цифровые рентгенологические исследования повторяли в динамике на 3 и 5 сутки. Девяти новорожденным был поставлен клинический диагноз НЭК (различных стадий) при поступлении, без летальных случаев, с переводом в педиатрическое отделение. В 7 случаях прогрессирования НЭК не наблюдалось, и стадия НЭК при поступлении соответствовала максимальной степени НЭК при пребывании в ОИТ. В 2 случаях, после поступления, наблюдалось прогрессирование клинических и инструментальных данных НЭК, но с улучшением и полным отсутствием НЭК при переводе в педиатрическое отделение. Во всех 9 случаях, на 1-е сутки пневматоз кишечника в различных проявлениях выявлен рентгенологически (через 24 часа после приема мульти-модальной трехкомпонентной схемы). На 3-й и 5-й дни положительная динамика кишечного пневматоза была описана цифровой рентгенограммой и соответствовала положительной клинической динамике.

В таблице 3 представлены обобщённые основные результаты сравнительных характеристик эффективности мультимодальной трехкомпонентной энтеральной схемы.

Таблица 3.

	До применения мультимодальной схемы (%)	После введения мультимодальной схемы (%)	Комментарии
НЭК, резвившийся в ОИТ	37	12	НЭК, резвившийся в ОИТ с 5го дня после приёма
Общая смертность	11	6	Процент общей смертности новорожденных в ОИТ
Смертность непосредственно в результате НЭК	16	0	Процент новорожденных в ОИТ, с непосредственной причиной смерти от НЭК
Летальные случаи с сопутствующим Ds НЭК	34	14	Процент новорожденных, умерших не из-за НЭК, но с диагнозом НЭК в качестве сопутствующего заболевания
Полное восстановление с диагнозом НЭК	66	86	Процент новорожденных, выписанных из ОИТ с полным выздоровлением от НЭК
Прогрессирующие стадии НЭК (IIIА и IIIВ)	33	2	Процент новорожденных, у которых развился прогрессирующий НЭК
Число хирургических вмешательств	21 новорожденных	0 новорожденных	Хирургические вмешательства: лапаротомия и перитонеальный дренаж

В нашей клинике, впервые, в результате применения модифицированной мульти-модальной трехкомпонентной пероральной (назогастральной) схемы у новорожденных с уже развитым НЭК удалось добиться резкого снижения смертности от некротического энтероколита за счет профилактики развития хирургических осложнений желудочно-кишечного тракта, таких как перфорация кишечника с перитонитом, и генерализации инфекционного процесса, с развитием сепсиса.

### ***Заключение.***

Для достижения цели данного исследования, а именно, для определения эффективности мультимодальной 3-х компонентной энтеральной схемы (антибиотик + противогрибковый препарат + синбиотик) в профилактике заболеваемости, хирургических осложнений и связанных с ними летальных случаев, среди новорожденных с некротическим энтероколитом, были поставлены на выполнение определенные задачи, решение которых привело к следующим выводам:

Вывод № 1 (задачи 1 и 3). Анализ и сравнение клинических, лабораторных и инструментальных данных, полученных в результате внедрения мультимодальной 3-х компонентной энтеральной схемы (антибиотик + противогрибковый препарат + синбиотик), применяемой в комплексном лечении новорожденных с некротическим энтероколитом в отделении интенсивной терапии клинического комплекса «Мурацан»



ЕГМУ, свидетельствует о явной эффективности вышеописанной схемы как в профилактике развития некротического энтероколита у новорожденных с факторами риска развития НЭК, так и в предотвращении хирургических осложнений и связанных с ними летальных случаев.

Вывод № 2 (задача 2). В результате внедрения мультимодальной 3-х компонентной энтеральной схемы, резко снизилась частота развития тяжелых стадий (3А и 3В) некротического энтероколита в ОИТН, и соответственно число хирургических вмешательств.

Вывод № 3 (задача 4). Анализ соответствия клинического и морфологического диагнозов новорожденным с НЭК в ОИТН выявляет высокий процент несовместимости данных, что может быть отнесено к диагностическим ограничениям, и должно быть устранено в будущем в результате внедрения таких качественных и количественных методов исследования, как определение специфических для НЭК биомаркеров, которые уже зарекомендовали себя в эксперименте.

Вывод № 4 (задача 5). Анализ цифровых рентгенологических данных исследования по наличию, развитию и динамики пневматоза кишечника у новорожденных с некротическим энтероколитом выявил явную эффективность мультимодальной 3-х компонентной энтеральной схемы как в профилактике развития некротического энтероколита у новорожденных с факторами риска развития НЭК, так и в предотвращении прогрессирования заболевания.

Вывод № 5 (задача 6). Анализ бактериологического состава кишечника новорожденных при некротическом энтероколите не выявил специфических микроорганизмов. Однако, применение мультимодальной 3-х компонентной энтеральной схемы в качестве профилактики НЭК не выявило явлений стерилизации кишечника, что свидетельствует о благоприятном воздействии компонентов синбиотика на микрофлору желудочно-кишечного тракта новорожденного.

Основной вывод - введение мультимодальной трехкомпонентной энтеральной схемы в комплекс лечения привело к значительному снижению осложнений, хирургических вмешательств и смертности у новорожденных с некротическим энтероколитом. Насколько нам известно, это первое исследование, в котором сообщается об использовании энтеральной схемы не только в качестве профилактики некротического энтероколита у новорожденных, но и в качестве лечения и профилактики возможных осложнений при уже развившемся НЭК. Результаты настоящего исследования потенциально могут иметь большое влияние на лечение некротического энтероколита в будущем, особенно в странах с высокой заболеваемостью с НЭК у новорожденных.

Данные наших исследований рекомендуют применение в отделениях неонатологии родильных домов мультимодальной трехкомпонентной энтеральной схемы в качестве профилактики развития некротического энтероколита у новорожденных в группе риска по развитию НЭК (асфиксия и гипоксия в

перинатальном периоде, недоношенные дети и новорожденные с низкой и очень низкой массой тела при рождении).

Также, мы рекомендуем применение в отделениях интенсивной терапии новорожденных мультимодальной трехкомпонентной энтеральной схемы в комплексе лечения некротического энтероколита у новорожденных.

### **Список научных публикаций по теме диссертации:**

1. A. S. Harutyunyan. The statistical review of cases of Necrotizing enterocolitis in newborns (NEC) at “Muratsan” Clinical Complex’ ICU of YSMU for period 2011 (VII) - 2016 (III). // Academy of Sciences RA, Institute of Surgery “MICKAELYAN”, Ministry of Health, RA “Armenian Surgery Herald” named by H. S. Tamazyan, ISSN 1829-3093, 2017 Periodic scientific collection. Published annually. P 112-128.).
2. Harutyunyan A. S., MD.; Prof. Hovhannisyan M. G. MD, MPH, D.Sc.; Badalyan A. R., MD, PhD.; Prof. Muradyan A. A., MD, D.Sc.; Prof. Babloyan A. S., D.Sc. The introduction and results of multi-modal 3 component prophylaxis scheme both in prevention and treatment of necrotizing enterocolitis in newborns. // New Armenian medical journal, vol.12 (2018). № 4, p 4 - 16.
3. Harutyunyan A. S., Badalyan A. R., Lorenc D.V., Babloyan A. S., Hovhannisyan M. G., Eyranyan G.G. The inconsistency of clinical and histological diagnosis in neonates with necrotizing enterocolitis. // The New Armenian Medical Journal. Vol. 13 (2019). № 1. pp 104 – 111.
4. Harutyunyan A. S., Badalyan A. R., Gzoyan N.A., Babloyan A. S. The dynamic X-ray of intestinal pneumatosis in neonates who received multi-modal enteral medication regimen both in treatment and prevention of necrotizing enterocolitis. // The New Armenian Medical Journal. Vol. 13 (2019). № 1. pp. 115 – 122.
5. Harutyunyan A. S., Muradyan A. A., Hovhannisyan M. G., Badalyan A. R., Lorenc D. V., Nikogosyan K.V., Atyan T.N., Baveyan B.A., Sargsyan K.V., Babloyan A. S. The transformation of multi-modal 3 components preventive scheme into treatment protocol for necrotizing enterocolitis in newborns. // The New Armenian Medical Journal. Vol. 13 (2019). № 3. pp 89 – 102.
6. Harutyunyan A. S., Urlesberger B., Muradyan A. A., Hovhannisyan M. G., Badalyan A. R., Kalenteryan H.Z., Yenkyan K.B., Haxhija E., Sargsyan K.V., Babloyan A. S. Introducing multi-modal enteral medication reduced morbidity and mortality associated with necrotising enterocolitis. // Journal: Acta Paediatrica. Article ID: APA15466Article DOI: 10.1111/apa.15466. Published in Issue: Acta Paediatrica Volume110, Issue2, February 2021, Pages 458-464; ISSN: 0803-5253.
7. Harutyunyan A. S., Muradyan A.A., Badalyan A. R., Babloyan A. S., Kalenteryan H.Z., Sargsyan K.V. The biomarkers for prediction and diagnose for necrotizing enterocolitis in newborns. // The New Armenian Medical Journal. Vol. 14 (2020) № 3 pp 4 – 12.

## Հարությունյան Արման Մերգելի

### Նորածինների մեռուկային էստերոկոլիտով հիվանդացության, վիրաբուժական բարդությունների և մահացության նվազմանը բերող բազմամոդալ էստերալ դեղորայքային սխեմայի կիրառման արդյունավետությունը

#### Ամփոփագիր

Նորածինների մեռուկային էստերոկոլիտը (ՆԷԿ)՝ հիվանդացության և մահացության մեծ դեպքերի պատճառով, շարունակում է մնալ լուրջ խնդիր՝ նեոնատոլոգների, մանկական վիրաբույժների և գաստրոէստերոլոգների համար:

ՆԷԿ-ով անհաս նորածինների մահացությունը կազմում է 10-50%, և վերջին 30 տարիների ընթացքում այն զգալիորեն չի նվազել, հատկապես վիրահատված դեպքերում, երբ մահացությունը կազմում է 60-70%:

ՆԷԿ-ի զարգացման համար կան մի քանի ռիսկի գործոններ, ինչպիսիք են վաղաժամ ծնունդը, ցածր քաշը ծնվելիս, շնչառական դիսթրես համախտանիշը և սուր հիպոքսիան, նորածինների անեմիան, բնածին անոմալիաները (հատկապես սրտի արատները), մանրեային ինվազիան, հիպոքսիան և խանգարված աղիքային պերֆուզիան, պոլիցիտեմիան և այլն:

2016-ի դեկտեմբերից ԵՊԲՀ «Մուրացան» հիվանդանոցային համալիրի նորածնային վերակենդանացման կլինիկայում առաջին անգամ ներ է դրվել ՆԷԿ-ի էստերալ (նագոգաստրալ) մուլտիմոդալ սխեմա, կազմված հակաբիոտիկից (գենտամիցին սուլֆատ 15 մգ / կգ / օր՝ 2 դեղաչափով), հակասնկային դեղամիջոցից (նիստատին 10000 IU / կգ / օր՝ 4 դեղաչափով) և սինբիոտիկ (LactoG մարմնի քաշը <2000 գ - 2 x ¼ պատիճի փոշի; մարմնի քաշը > 2000 գ - 2 x ½ պատիճի փոշի):

Տվյալ հետազոտման նպատակն էր պարզել նորածինների մեռուկային էստերոկոլիտով հիվանդացության, վիրաբուժական բարդությունների և մահացության նվազմանը բերող բազմամոդալ էստերալ դեղորայքային սխեմայի կիրառման արդյունավետությունը:

Այս ուսումնասիրությունը ներառել է ԵՊԲՀ «Մուրացան» ՀՀ նորածնային վերակենդանացման կլինիկայի մեռուկային էստերոկոլիտով բուժում ստացող 200 նորածին՝ 2015-ի դեկտեմբերից մինչև 2018-ի դեկտեմբեր: Նորածինները բաժանվել են 2 խմբի: 96 նորածինների - հսկիչ խումբ, որոնք չեն ստացել մուլտիմոդալ էստերալ սխեմա և 104 նորածինների - միջամտական խումբ, որոնք ստացել մուլտիմոդալ էստերալ սխեմա: Բրակնացվել է երկու խմբերի կլինիկական, լաբորատոր և գործիքային տվյալների համեմատական վիճակագրական վերլուծություն և գնահատում:

Ստացվել են հետևյալ արդյունքները՝

1. ՆԷԿ-ի զարգացումը վերակենդանացման կլինիկայում 37%-ից իջել է մինչև 12%:
2. Նորածինների ընդհանուր մահացությունը վերակենդանացման կլինիկայում 11%-ից իջել է մինչև 6%:

3. ՆԷԿ-ից նորածինների մահացությունը 16%-ից իջել է մինչև զրո տոկոսի:
4. ՆԷԿ, որպես ուղեկցող հիվանդություն նորածինների մահացությունը 34%-ից իջել է մինչև 14%:
5. ՆԷԿ-ից լիովին առողջացում նկատվել է 86% դեպքում միջամտության խմբի նորածինների մոտ, համեմատ 66 % - հսկիչ խմբի:
6. ՆԷԿ-ի արտահայտված ձևերի (IIIA and IIIB) զարգացումը 33%-ց նվազել է մինչև 2%:
7. Միջամտության խմբում վիրահատական միջամտության չի կատարվել, քանի որ աղիների թափածակում չի գրանցվել ի համեմատ հսկիչ խմբի, որտեղ լապարատոմիան և որովայնի դրենավորումը կազմել են 21 դեպք:

#### Եզրակացություններ՝

Եզրակացություն № 1 (խնդիրներ 1 և 3) - Տվյալների վերլուծությունը և համադրումը հաստատել են բազմամոդալ սխեմայի արդյունավետությունը ինչպես նորածինների մեռուկային էնտերոկոլիտի կանխարգելման և զարգացման հարցում, այնպես էլ ախտորոշված ՆԷԿ-ի վիրաբուժական բարդությունների և մահացության նվազման գործնականում:

Եզրակացություն № 2 (խնդիր 2) - Սխեմայի ներդրման արդյունքում ՆԷԿ-ի ծանր փուլերի զարգացումը (3A և 3B) և վիրաբուժական միջամտությունների քանակը կտրուկ նվազել են:

Եզրակացություն № 3 (խնդիր 4) - ՆԷԿ-ով նորածինների կլինիկական և մորֆոլոգիական ախտորոշումների համապատասխանության վերլուծությունը բացահայտում է տվյալների անհամատեղելիության բարձր տոկոս, ինչը պայմանավորված է ախտորոշիչ սահմանափակումներով: Այս սահմանափակումները պետք է լուծվեն ապագայում ժամանակակից հետազոտական մեթոդների ներդրմամբ, ինչպիսին է ՆԷԿ-ի հատուկ սպեցիֆիկ բիոմարկերների որոշումը, որոնք արդեն ապացուցվել են փորձով:

Եզրակացություն № 4 (խնդիր 5) - ՆԷԿ-ով նորածինների աղիքային պնեվմատոզի թվային Ռենտգեն հետազոտության վերլուծությունը պարզել է սխեմայի հստակ արդյունավետությունը՝ ինչպես ՆԷԿ-ի կանգարգելման, այնպես էլ հիվանդության զարգացման դեպքում:

Եզրակացություն № 5 (խնդիր 6) - Մեռուկային էնտերոկոլիտով նորածինների աղիների մանրէաբանական կազմի վերլուծությունը չի հայտնաբերել սպեցիֆիկ մանրէներ: Սխեմայի օգտագործումը որպես ՆԷԿ-ի կանխարգելում չի առաջացնում «աղիքային ստերիլիզացիա» շնորհիվ սինբիոտիկի:

#### Հիմնական եզրակացություն՝

Էնտերալ բազմամոդալ 3-բաղադրիչային դեդորայքային սխեմայի ներդրումը հանգեցրել է մեռուկային էնտերոկոլիտի հիվանդության, վիրաբուժական բարդությունների և մահացության զգալի նվազմանը:

**THE EFFECTIVENESS OF A MULTI-MODAL ENTERAL MEDICATION REGIMEN RESULTED IN THE REDUCTION OF NEONATAL NECROTIZING ENTEROCOLITIS ASSOCIATED MORBIDITY, SURGICAL COMPLICATIONS, AND MORTALITY.**

**SUMMARY**

Despite of history of about 200 years necrotizing enterocolitis (NEC) is still remains a major concern for neonatologists, pediatric surgeons and gastroenterologists due to its high morbidity and mortality.

By developing and adhering to strict feeding protocols, encouraging human milk feeding preferably from the infant's mother, use of probiotics, judicious antibiotic use, instituting blood transfusion protocols, the occurrence of NEC may possibly be reduced. However, because of its multifactorial etiology, it cannot be completely eradicated in the neonatal intensive care units (NICU), particularly in the extremely premature infants.

The mortality rate reported for preterm newborns who are diagnosed with NEC is 10-50%, and this did not significantly decrease over the past 30 years especially in operated, were the mortality rate is 60-70%. Newborns with NEC have not only increased risk of death, but also significantly longer hospitalization days, and significantly higher treatment costs compared to newborns without NEC.

There are several risk factors of NEC such as preterm birth, low birth weight, respiratory distress and acute hypoxia, neonatal anemia, congenital anomalies (especially cardiac anomalies), bacterial colonization, hypoxia/altered intestinal perfusion, polycythemia and formula feeding, blood transfusions.

Since December 2016 the NEC prophylaxis scheme, consisting of early enteral administration of an antibiotic (oral Gentamicin sulfate 15 mg/kg/day – in 2 doses), an antifungal agent (Nystatin 10000 IU/kg/day – in 4 doses), and synbiotic (LactoG [“GM Pharmaceuticals LTD.”, PSP group] body weight < 2000 gr – 2 x ¼ caps. pulveris; > 2000 gr – 2 x ½ caps. pulveris) started to use at NICU of YSMU “Muratsan” university clinical complex.

The aim of this study is to identify the effectiveness of an introduction of a multi-modal 3-component enteral NEC prophylaxis scheme (antibiotic + antifungal + synbiotic) among newborns with NEC in the prevention of morbidity, surgical complications and related deaths.

Out of 200 infants with NEC, 51 (26%) died. Significantly fewer infants died in the Intervention Group (13 infants, 13%) compared to the Control Group (38 infants, 40%) (P=0.0001, OR: 0.2, CI – 0.1-0.4). According to the autopsy reports, mortality was directly linked to NEC in 15 infants (16%) in the Control Group, but in none (0%) in the Intervention Group (p=0.0001). Furthermore, the number of deaths not associated with complications due to NEC (pneumothorax, intracranial haemorrhage and septicaemia) was 13 (13%) in the Intervention Group, compared to 23 infants (25%) in the Control Group (p=0.003, OR: 0.34, CI – 0.16-0.7). Hence, both overall mortality and NEC-related mortality were reduced significantly in the Intervention Group compared to the Control Group. No infant in the Intervention Group (0%) presented with an intestinal perforation, as compared to 15 infants (16%) in the Control Group (p=0.0001). All 15 infants with intestinal perforation from the Control Group were treated surgically, three received abdominal drainage and 12 underwent laparotomy.

The certain objectives were assigned to achieve the aim of this study and to determine the effectiveness of a multimodal 3-component enteral regimen (antibiotic + antifungal drug +

synbiotic) in the prevention of morbidity, surgical complications and associated deaths, among newborns with necrotizing enterocolitis. The following conclusions were revealed while solving the objectives:

Conclusion № 1 (objectives 1 and 3). The analysis and comparison of clinical, laboratory and instrumental data revealed the high effectiveness of the introduction of a multimodal 3-component enteral regimen (antibiotic + antifungal drug + synbiotic) both in the prevention of the development of necrotizing enterocolitis in newborns, and in the prevention of surgical complications and associated death in children with NEC already diagnosed.

Conclusion № 2 (objective 2). As a result of the introduction of a multimodal 3-component enteral regimen in NICU the development of severe stages (3A and 3B) of NEC and the number of surgical interventions sharply decreased.

Conclusion № 3 (objective 4). The analysis of the compliance of clinical and morphological diagnoses in newborns with NEC in the NICU reveals a high percentage of data incompatibility, which is due to the diagnostic limitations. These limitations should be resolved in the future by the introduction of qualitative and quantitative modern research methods such as the determination of NEC-specific biomarkers, which have already been proven by the experiment.

Conclusion № 4 (objective 5). The analysis of digital X-ray study on the presence, development and dynamics of intestinal pneumatosis in newborns with necrotizing enterocolitis revealed a clear efficacy of a multimodal 3-component enteral scheme both in preventing the development of necrotizing enterocolitis in newborns with risk for the development of NEC, and in preventing the progression of the disease has already been diagnosed.

Conclusion № 5 (objective 6). Analysis of the bacteriological composition of the intestines of newborns with necrotizing enterocolitis did not reveal any specific microorganisms. However, the use of a multimodal 3-component enteral scheme as a prophylaxis of NEC did not reveal the phenomena of “intestinal sterilization”, which indicates a favourable effect of the synbiotic components on the microbiota of the gastrointestinal tract of newborns.

The main conclusion: the introduction of an enteral multi-modal 3-component enteral medication regimen resulted in a significant reduction of mortality and a significant reduction in the need for surgical intervention in infants suffering from NEC. To our knowledge, this is the first study to report the use of an enteral medication regimen to reduce NEC associated morbidity and mortality. The results of the present study potentially may have a great impact on the treatment of necrotizing enterocolitis in the future, especially in countries with a high NEC incidence.

