

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Павла Артёмовича Мазманиян на диссертацию Арутюнян Армана Сергеевича «Эффективность мультимодальной энтеральной схемы в снижении заболеваемости, хирургических осложнений и смертности у новорожденных с некротическим энтероколитом», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.00.06 – Педиатрия.

### Актуальность исследования

**Некротизирующий энтероколит** - тяжелое заболевание периода новорожденности, которое представляет собой воспаление кишечной стенки с последующим её некрозом. Специфические причины болезни остаются неизвестными. Несмотря на многочисленные исследования, посвященные НЭК, еще не найдено возможностей надежно диагностировать это заболевание, используя согласованные критерии, ни эффективно лечить его, когда оно возникает. Патофизиология этого тяжелого заболевания считается «многофакторной». Вследствие этого не существует точного определения НЭК.

Прогресс в нашем понимании патофизиологии, профилактики и лечения НЭК затруднен по многим причинам. Одна из них тот факт, что то, что мы называем «НЭК», вероятно, представляет собой различные заболевания, которые различаются по патогенезу и диагностическим критериям. Например, под диагноз НЭК попадают такие заболевания, как ишемия кишечника на фоне врожденных пороков сердца и после тяжелой асфиксии, энтероколит во время аллергии на коровье молоко, при кормлении искусственной смесью на основе коровьего молока, цитомегаловирусный энтероколит, пострасфузионный НЭК, спонтанная перфорация кишечника у очень недоношенных детей, которая как выяснилось недавно, является совершенно различным от классического НЭК а заболеванием. Все эти заболевания в современной неонатальной литературе сегодня объединяются под названием **«приобретённые неонатальные кишечные заболевания»**. Естественно лечение тоже представляет собой огромную проблему, так как трудно представить себе, что все вышеуказанные выше патологические состояния, называемые НЭК, будут реагировать на одни и те же схемы лечения, например пробиотиками.

В конце 1970-х доктор Мартин Белл предложил клинические критерии или стадии (теперь известные как стадии НЭК Белла). Несмотря на модификации, внесенные в эту систему в течение последующих нескольких десятилетий, она устарела.

В связи с прогрессом неонатальной интенсивной терапии (которая еще не существовала 70-х годах), резко повысилась выживаемость крайне недоношенных младенцев, у большинства из которых мы часто наблюдаем стадию 1 по Беллу в виде вздутия живота и симптомов непереваривания молока. Это приводит к гипердиагностике НЭК и совсем не обязательно, что первая стадия должна перейти во вторую. В связи с этим для исследовательских целей и в современных неонатальных базах данных 1 стадия по Беллу не применяется для обозначения НЭК. Кстати, в той же статье опубликованной в 1978 году, доктор Белл и описывал энтеральное введение гентамицина и канамицина для лечения НЭК у новорожденных.

В последние годы значительный интерес исследователей наблюдается в области изучения роли пре-, про-, пост- и синбиотиков для профилактики НЭК. Хотя мета анализы указывают на пользу рутинного использования пробиотиков, они не дают никаких указаний относительно того, какие пробиотики следует использовать, их дозировку, для какой возрастной группы они приносят наибольшую пользу, следует ли использовать их вместе с пребиотическими препаратами и как долго их давать. Кроме того, не все пробиотики одинаковы.

В Армении до сегодняшнего не дня проблема НЭК не изучалась в научных исследованиях, отсутствуют какие-либо определенные статистические данные о его частоте, в связи с трудностью диагностики и формулирования точного диагноза. Частота НЭК широко варьирует в зависимости от отделения и практики энтерального кормления новорожденных. В отделениях, где используется свежее материнское грудное молоко и четкие протоколы энтерального кормления, частота НЭК весьма низкая. Донорское молоко не доступно в Армении. Однако необходимо отметить, что научные исследования последних лет показали, то, что донорское молоко не равнозначно грудному молоку в снижении заболеваемости, так как не обладает той же степенью иммунной защиты, пробиотики и гормоны инактивируются после пастеризации и к тому же донорское молоко имеет весьма высокую цену.

В связи с выше сказанным поиски новых методов снижения заболеваемости некротизирующим энтероколлитом, и снижении числа случаев НЕК требующих хирургического лечения является актуальной для неонатологов задачей, имеет как научное, так и практическое значение.

Автор определил **цель исследования** как определение эффективности мультимодальной 3-х компонентной энтеральной схемы в профилактике заболеваемости, хирургических осложнений и связанных с ними летальных случаев, среди новорожденных с некротическим энтероколитом.

1. Были поставлены такие **задачи** как, проанализировать и сравнить клинические, лабораторные и инструментальные данные, полученные в результате внедрения мультимодальной 3-х компонентной энтеральной схемы в комплекс лечения новорожденных с некротическим энтероколитом
2. Проанализировать частоту развития тяжелых стадий некротического энтероколита, таких как 3<sup>A</sup> и 3<sup>B</sup>, до и после введения мультимодальной 3-компонентной энтеральной схемы в комплекс лечения новорожденных с НЭК
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 у новорожденных 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).

#### **Научная новизна исследования.**

Впервые в отделении интенсивной терапии клинического комплекса «Мурацан» использована модифицированная мультимодальная 3-х компонентная энтеральная схема в составе комплексного лечения некротического энтероколита у новорожденных. В результате этого нововведения автором получены доказательства эффективности энтеральной терапии

мультимодальной схемой некротизирующего энтероколита у новорожденных в виде снижения хирургических осложнений и смертности от ПЭК за период использования новой схемы.

**Внедрение результатов исследования.** Новые подходы в лечении НЭК впервые в Армении апробированы на практике в отделении реанимации и интенсивной терапии КК «Мурацан» и других неонатальных отделениях, где используется в настоящее время.

### **Объём и структура диссертации.**

Диссертационная работа Арутюняна А.С. написана по общепринятому плану, представлена в объёме 109 страниц иллюстрирована 10 рисунками, 20 таблицами, 8 диаграммами и 2 схемами, состоит из введения, литературного обзора, характеристики материала и методов и результатов собственных исследований.

### **Краткая характеристика основного содержания работы**

Во введении обоснована актуальность исследования, обозначены цель и задачи, позволяющие раскрыть цель исследования, определены научная новизна и научно-практическая значимость, сформулированы основные положения, выносимые на защиту.

В<sup>1</sup> главе, автор выполнил подробный хорошо иллюстрированный обзор эпидемиологии, этиопатогенеза и микробиологических изменений при возникновении НЭК. Изложил факторы риска по развитию некротизирующего энтероколита на основании современных литературных данных, подробно остановился на классификации и ее модификациях. Изложены также современные тенденции в клиническом применении специфических биомаркеров их эффективности в обеспечении ранней диагностики НЭК или для выявления тех недоношенных детей, которые имеют наибольший риск развития этого заболевания до явных клинических проявлений. Особое место в обзоре занимает описание современных подходов в консервативном и хирургическом лечении некротического энтероколита новорожденных, применении пероральных антибиотиков. Отдельный раздел обзора литературы посвящен профилактике НЭК, где справедливо отмечается роль использования грудного молока и пробиотиков. Описаны также и хирургические методы лечения заболевания, и их исходы.

Во 2<sup>й</sup> главе описаны материал методы исследования. Объектом исследования являлись новорожденные, поступившие в отделение интенсивной терапии новорожденных клинического комплекса «Мурацан» ЕГМУ на период с декабря 2015 г. по декабрь 2018 г. Проведен ретроспективный обсервационный анализ по типу случай контроль, на основании данных 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 новорожденных. 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).

Мультимодальная трехкомпонентная энтеральная схема состоит из антибиотика Гентамицина сульфата, противогрибкового препарата Нистатина и синбиотика LactoG.

Для более детальной оценки, было проведено исследование рентген динамики кишечного пневматоза у новорожденных.

Всем новорожденным была проведена обзорная рентгенограмма брюшной полости с помощью цифровой рентгенографии, для установления симптома пневматоза кишечника, с оценкой его степени тяжести. Все рентгеновские снимки были обработаны цифровой программой с оценкой степени пневматоза кишечной стенки.

В главе 3 были изложены результаты собственных исследований. Автор установил, что 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.

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. Был также проведен ретроспективный анализ для оценки согласованности и несоответствия клинического диагноза НЭК с гистологическим. Результаты исследования показали, что высокая доля

диагностической несовместимости НЭК может быть отнесена к клинико-лабораторным и инструментальным ограничениям. 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.

**Замечания по работе.** К содержанию работы могут быть сделаны следующие замечания:

- 1) В диссертации используется термин «Некротический энтероколит», тогда как в русскоязычной версии Международной классификации болезней 10 пересмотра используется термин «Некротизирующий энтероколит» который, является на мой взгляд более точным переводом слова «necrotizing» с английского.
- 2) В задаче исследования N3 было запланировано сравнение эффективности мультимодальной 3-компонентной энтеральной схемы в **профилактике** развития некротического энтероколита у новорожденных с факторами риска по развитию НЭК. Однако в диссертации подобного отдельного исследования я не обнаружил.
- 3) Представленное исследование, проведенное в одном медицинском центре, не является рандомизированным. Автор в диссертации отметил, что причиной этому этические причины. Хотелось бы, узнать какие. Если новый метод на сегодняшний день не является общепринятым, и до начала исследования его эффективность неизвестна, в этом случае в чем было бы нарушение этики если бы часть когорты пациентов получила стандартное общепринятое во всем мире лечение? Отсутствие случайного выбора больных в лечении, уменьшает его доказательную силу, и я согласен с вашим заключением в статье, опубликованной в журнале «Acta Paediatrica», что результаты вашего исследования «хороши для генерации гипотезы для дальнейших проспективных рандомизированных исследований».
- 4) Значительно обогатило бы исследование изучение лабораторных показателей и их особенностей в исследуемых группах. В задаче N 1 есть упоминание о сравнении клинических, лабораторных и инструментальных данных. К сожалению, в работе я не нашел лабораторных данных в исследуемых группах.

**По ходу знакомства с диссертацией возникли следующие вопросы:**

1. Как вы отмечаете в своей диссертации, в неонатальной клинике г. Грац при развитии НЭК прием профилактической схемы прекращался. Как вы можете это объяснить? Примечательно, что за 20 летний положительный опыт использования схемы с профилактической целью, они не решились применить ее с лечебной целью и изучить ее эффективность в исследовании. Почему профилактическая схема без изменения доз применялась как лечебная схема в вашем исследовании?
2. Не было ли у вас опасения в том, что при назначении энтеральной схемы при развившемся НЭК, бактерии содержащиеся в симбиотике может проникнуть в кровь через повреждения, в кишечном барьере которые часто встречаются при НЭК 2<sup>й</sup> или 3<sup>й</sup> стадии, вызвав бактериемию, а гентамицин попав в кровь в неконтролируемо высоких концентрациях может быть не безопасным, особенно недоношенным. Считаю, что это должно стать предметом новых исследований перед тем, как эта схема найдет окончательное широкое практическое применение.

Указанные замечания не снижают значимости полученных результатов и не влияют на общую положительную оценку диссертационного исследования А.С. Арутюняна.

#### **Заключение**

Основные результаты диссертации опубликованы в 7 научных статьях в рецензируемых журналах, включенных в перечень ВАК, одна в европейском журнале с импакт-фактором. Результаты диссертационного исследования прошли апробацию на нескольких конференциях и научных семинарах.

Автореферат и опубликованные работы достаточно полно отражают основное содержание диссертации, характеризуют результаты проведенного исследования. Уровень решаемых задач соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание степени кандидата медицинских наук. Содержание диссертации соответствует специальности 14.00.06 – «Педиатрия».

Диссертационная работа Арутюнян Армана Сергеевича «Эффективность мультимодальной схемы в снижении заболеваемости, хирургических осложнений и смертности у новорожденных с некротическим энтероколитом», является завершённой

научно-квалификационной работой, которая по критериям актуальности, научной новизны, объёму проведенных исследований, и практической значимости соответствует требованиям ВАК РА, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.00.06 – Педиатрия, а ее автор заслуживает присуждения ему искомой ученой степени.

Официальный оппонент, заведующий кафедрой  
Неонатологии Ереванского Государственного Медицинского  
Университета им. М. Гераци д.м.н., профессор

П. А. Мазманян

Подпись д.м.н. Мазманяна П. А. заверяю

ученый секретарь Ереванского Государственного Медицинского  
Университета им. М. Гераци, д.м.н., профессор



Т.Г. Авакян

14.12.2021