

DOI: <https://doi.org/10.15690/pf.v17i4.2167>М.В. Манучарян<sup>1</sup>, Т.В. Турти<sup>1, 2, 3, 4</sup>, И.А. Беляева<sup>1, 2, 5</sup>, Т.Е. Привалова<sup>1, 2</sup>,  
Л.М. Макарова<sup>4</sup>, М.А. Овсянникова<sup>4</sup><sup>1</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ФГБУЗ Центральная клиническая больница РАН Минобрнауки, Москва, Российская Федерация<sup>3</sup> НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента ДЗ г. Москвы, Российская Федерация<sup>4</sup> Детская городская клиническая больница № 9 имени Г.Н. Сперанского, Москва, Российская Федерация<sup>5</sup> Морозовская детская городская клиническая больница, Москва, Российская Федерация

# Поздний неонатальный сепсис с очагами острого гематогенного остеомиелита: клинический случай

## Контактная информация:

Турти Татьяна Владимировна, врач-педиатр высшей квалификационной категории, д.м.н., профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, тел.: +7 (499) 259-01-08, e-mail: turtit@mail.ru

Статья поступила: 20.07.2020, принята к печати: 14.08.2020

**Обоснование.** По данным научной литературы, заболеваемость сепсисом среди новорожденных детей в мире колеблется от 1–12 до 38 на 1 000 живорожденных [1, 2]. Клинический случай демонстрирует особенности реактивности организма новорожденного ребенка, трудности лечебно-диагностического процесса. **Описание клинического случая.** Мальчик родился на 37-й неделе гестации, 1-й из двойни, масса тела 3330 г, длина 51 см, оценка по шкале APGAR 8/9 баллов. Вскармливание грудное. Состояние резко ухудшилось на 9-е сут жизни. Состояние очень тяжелое за счет синдрома интоксикации, манифестации некротизирующего энтероколита (НЭК), последующего развития синдрома системного воспалительного ответа и синдрома полиорганной недостаточности. Выраженный болевой синдром и ограничение движений в конечностях появились на 20-е сут жизни. Рентгенография: выявлены признаки НЭК; картина множественных очагов остеомиелита конечностей. **Заключение.** Адекватная диагностика и обоснованная тактика лечения обусловили эффективность терапии: состояние ребенка нормализовалось, зарегистрирована положительная динамика массы тела, купирован болевой синдром, увеличился объем движений в конечностях; нормализовались маркеры воспаления. В возрасте 2 мес ребенок выписан домой в удовлетворительном состоянии.

**Ключевые слова:** поздний неонатальный сепсис, НЭК, гематогенный остеомиелит, новорожденный, маркеры воспаления, С-реактивный белок, прокальцитонин, клинический случай

**Для цитирования:** Манучарян М.В., Турти Т.В., Беляева И.А., Привалова Т.Е., Макарова Л.М., Овсянникова М.А. Поздний неонатальный сепсис с очагами острого гематогенного остеомиелита: клинический случай. *Педиатрическая фармакология.* 2020; 17 (4): 345–351. doi: 10.15690/pf.v17i4.2167

## ОБОСНОВАНИЕ

По данным зарубежных авторов, заболеваемость сепсисом среди новорожденных детей в странах с высоким уровнем дохода колеблется от 1 до 12 на 1 000 живорожденных; в странах с низким уровнем дохода достигает 38 на 1 000 живорожденных [1, 2].

По времени и условиям развития выделяют ранний и поздний неонатальный сепсис. Считается, что ранний неонатальный сепсис (early onset neonatal sepsis, EONS) развивается в первые 72 ч после рождения вследствие трансплацентарного или восходящего инфицирования материнской условно-патогенной микрофлорой. Поздний неонатальный сепсис (late onset neonatal sepsis, LONS) развивается в период после 72 ч после рождения. Традиционно выделяют несколько видов течения LONS: кишечный, легочный, пупочный, катетерный, кожный, урогенный, отогенный. В качестве первичного очага инфекции нередко описывается кишка (кишечный вариант течения заболевания). Частота встречаемости неонатального сепсиса, связанного с трансло-

кацией микробов через кишечный барьер и развитием некротизирующего энтероколита (НЭК), по данным разных авторов, составляет от 2,2 до 20–30% [3, 4, 19]. Манифестировавший НЭК часто имеет инфекционные осложнения и выявленную взаимосвязь с развитием неонатального сепсиса [3]. Ключевым фактором в патогенезе развития НЭК является нарушение или задержка процесса колонизации кишечника нормальной микрофлорой, что приводит к недостаточной или аномальной микробиоте кишечника [5]. Как правило, НЭК описывается как мультифакториальная болезнь с множеством предрасполагающих элементов, которые взаимодействуют друг с другом сложным образом, что затрудняет оценку вклада отдельных факторов риска [4]. Доношенные дети составляют 10% от всех случаев НЭК [11]. Считается, что острый остеомиелит встречается у новорожденных детей редко, в большинстве случаев его развитие связано с течением сепсиса. Наиболее часто изолированно выделяемым патогеном у новорожденных детей с остеомиелитом является *Staphylococcus aureus* [6].

Цель описания настоящего клинического случая — демонстрация адекватно установленного диагноза позднего сепсиса, первичным очагом которого был НЭК. Это послужило причиной последующей гематогенной транслокации *S. aureus* и появлением многочисленных очагов острого остеомиелита.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

### О пациенте

Пациент Е., возраст 26 дней, в августе 2019 г. поступил в Детскую городскую клиническую больницу № 9 имени Г.Н. Сперанского в тяжелом состоянии, обусловленном синдромом интоксикации, выраженным болевым синдромом. На момент поступления мама ребенка предъявляла жалобы на ограничение движений в верхних и нижних конечностях.

Из анамнеза известно, что ребенок от 3-й физиологично протекавшей беременности (1-я беременность — 2008 г. неразвивающаяся, 2-я — 2016 г. роды в срок, родилась девочка с массой тела 4170 г, длиной тела 56 см, в настоящее время здорова). Течение беременности: 1-й триместр — токсикоз беременных, 2-й, 3-й — анемия легкой степени. Новорожденный ребенок, мальчик, первый из бихориальной биамниотической (БХБА) двойни, 2-х срочных самопроизвольных родов в 37 недель с массой тела 3330 г, длиной 51 см, оценкой по шкале APGAR 8/9 баллов.

При рождении состояние ребенка удовлетворительное. Респираторная поддержка не проводилась, гемодинамика была стабильна. Закричал сразу. Мероприятия в родильном зале: обсушивание, согревание. Приложен к груди в родильном зале. Находился на совместном пребывании с матерью. Нуждался в дополнительном согревании. Вскармливание: грудное, сосет хорошо, не срыгивает. Лактация у матери хорошая. Пуповинный остаток под скобкой, подсыхает. Пупочное кольцо без признаков

воспаления. Кожные покровы иктеричные, чистые, видимая желтуха по Крамеру 3 ст. Рефлексы новорожденных вызываются. По внутренним органам без особенностей. Живот умеренно вздут, печень +1,0 см. Стул был, мекониальный. Мочится. Профилактические прививки: гепатит В — вакцинирован, БЦЖ — медотвод.

На 2-е сут жизни был переведен в отделение патологии новорожденных (ОПН) в связи с развитием умеренной желтухи для проведения фототерапии. На 7-е сут жизни отмечено ухудшение состояния ребенка. В клиническом анализе крови: лейкоцитоз  $27 \times 10^9/\text{л}$ , выраженный нейтрофильный сдвиг. На 9-е сут жизни состояние тяжелое:  $\text{SpO}_2$  — 94%, сознание угнетено (по шкале Глазго — 9 баллов), повышение температуры до фебрильных цифр, выражены проявления инфекционного токсикоза, гиперестезия, одышка (частота дыхания — 50 в мин), тахикардия (частота сердечных сокращений — 178 в мин), МАР — 45 мм рт. ст. Ребенок переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН), где ему была назначена респираторная поддержка. Переведен на полное парентеральное питание. Микробиологическое исследование гемокультуры выявило рост метициллинрезистентного *S. aureus* (MRSA). Назначена антибактериальная терапия: ванкомицин + амикацин. Рентгенограмма органов брюшной полости на 10-е сут жизни при переводе в ОРИТН — выявлены признаки некротизирующего энтероколита (НЭК): пневматоз кишечника, расширение кишечных петель. Отмечались признаки тяжелой бактериальной инфекции (на 10-е сут жизни): повышение в крови уровня С-реактивного белка до 232,8 мг/л, а также прокальцитонина — 12,8 нг/мл (табл. 1).

На 20-е сут жизни появились ограничения движений в правой ноге, левой ноге, по данным УЗИ тазобедренных суставов на 21-е сут жизни — эхо-признаки воспалительных изменений, также проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) тазобедренных суставов — картина

Marietta V. Manucharyan<sup>1</sup>, Tatiana V. Turti<sup>1, 2, 3, 4</sup>, Irina A. Belyaeva<sup>1, 2, 5</sup>, Tatiana E. Privalova<sup>1, 2</sup>, Ludmila M. Makarova<sup>4</sup>, Marina A. Ovsyannikova<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Research Institute of Pediatrics and Children's Health in «Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences», Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Research Institute for Healthcare and Medical Management of Moscow Health Department, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> G.N. Speransky Children's Municipal Clinical Hospital № 9, Moscow, Russian Federation

<sup>5</sup> Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

## Late Neonatal Sepsis with Acute Haematogenous Osteomyelitis Foci: Clinical Case

**Background.** The incidence of sepsis among newborns ranges from 1–12 to 38 per 1,000 live births in the world according to scientific literature [1, 2]. The clinical case demonstrates the features of the newborn organism sensitivity and the therapeutic and diagnostic process difficulties. **Clinical case description.** The boy was born on the 37th week of gestation, 1st of twins, with body weight 3330 g, height 51 cm, APGAR score 8/9 points. He was on breastfeeding. His condition has deteriorated rapidly on the 9th day of life. The condition was severe due to intoxication syndrome, necrotising enterocolitis (NEC) manifestation, further development of systemic inflammatory response syndrome and multiple organ dysfunction syndrome. Severe pain syndrome and movement restraint in limbs have appeared on the 20th day of life. X-ray imaging: NEC signs, multiple osteomyelitis foci in the limbs. **Conclusion.** Modern adequate diagnosis and justified treatment tactics have led to positive outcome: child's condition has improved, body weight has increased, pain syndrome has been managed, the volume of movements in the limbs has increased, inflammatory markers have stabilised. The child was discharged from hospital in satisfactory condition at the age of 2 months.

**Key words:** late neonatal sepsis, necrotising enterocolitis, haematogenous osteomyelitis, newborn, inflammatory markers, C-reactive protein, procalcitonin, clinical case

**For citation:** Manucharyan Marietta V., Turti Tatiana V., Belyaeva Irina A., Privalova Tatiana E., Makarova Ludmila M., Ovsyannikova Marina A. Late Neonatal Sepsis with Acute Haematogenous Osteomyelitis Foci: Clinical Case. *Pediatricheeskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology.* 2020; 17 (4): 345–351. doi: 10.15690/pf.v17i4.2167

**Таблица 1.** Некоторые лабораторные показатели пациента Е. в динамике

**Table 1.** Some laboratory parameters of patient E. in dynamics

Показатель	Норма	7-е сут жизни (ОПН)	10-е сут жизни (ОРИТН)	26-е сут жизни (ДГКБ № 9)	1 месяц 21 день (ДГКБ № 9)
СРБ, мг/л	0,1–8,2	3,4	232,8	71,4	7,0
ПКТ, нг/мл	0–0,5	0,3	> 12,8	0,12	0,47
Билирубин, мкмоль/л	1,3–20,5	350	250	7,4	2,4
Креатинин, мкмоль/л	44–110	67	52	34,21	27,88

Примечание. СРБ — С-реактивный белок, ПКТ — прокальцитонинный тест.

Note. CRP (СРБ) — C-reactive protein, PT (ПКТ) — procalcitonin test.

артрита правого тазобедренного сустава с выраженным синовитом. Выполнена рентгенография верхних и нижних конечностей, выявлены множественные зоны остеодеструкции: 6 очагов остеомиелита проксимальных метафизов плечевых и бедренных костей, дистального метафиза правой бедренной кости, проксимального метафиза правой большеберцовой кости. Максимально крупный очаг деструкции локализовался в проксимальном метафизе левой плечевой кости.

#### Физикальная диагностика

Возраст 26 суток жизни. Состояние тяжелое за счет проявлений интоксикации, выраженного болевого синдрома, ограничения движений в конечностях. Сознание сопорозное (шкала Глазго — 9 баллов). Глаза закрыты. На осмотр реагирует повышенным беспокойством (рис. 1). Имеет страдальческое выражение лица, болезненный крик. Температура тела до 37,5 °С. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки бледные. Отмечаются серый колорит, разлитая мраморность, акроцианоз кожных покровов. Отсутствие прибавки массы тела. Аускультативно дыхание проводится во все отделы легких равномерно, хрипов нет. Отмечаются втяжение межреберий, яремной ямки, участие в акте дыхания вспомогательной мускулатуры, одышка. Частота дыхания в покое 60/мин. Тоны сердца звучные, ритмичные. Частота сердечных сокращений 178/мин, тахикардия. МАР — 50 мм рт. ст. (среднее артериальное давление). В динамике наблюдается увеличение подмышечных лимфатических узлов слева. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации, печень +3 см из-под края правой реберной дуги; селезенка не пальпируется. Болезненность при пальпации области плечевых и тазобедренных суставов, выраженная отечность, пассивное поднимание рук резко болезненно. Правая нижняя конечность в вынужденном положении приведения к туловищу, самостоятельные движения в конечности отсутствуют, пассивное разгибание ноги резко болезненно.

За время пребывания в стационаре ребенку проведены лабораторные и инструментальные исследования.

В общем анализе крови — анемия тяжелой степени тяжести (Hb 75,9 г/л), лейкоцитоз до  $35,2 \times 10^9/\text{л}$  с нейтрофильным сдвигом влево, реактивный тромбоцитоз —  $991 \times 10^9/\text{л}$  (к концу госпитализации число тромбоцитов нормализовалось до  $464 \times 10^9/\text{л}$ ).

Учитывая анамнез и клиническую картину, ребенок был обследован на предмет первичных иммунодефицитов. Получены результаты: TREC —  $2,47 \times 10^4$  (референсный интервал  $6,00 \times 10^2 - 1,13 \times 10^4$ ); KREC —  $8,1 \times 10^3$  ( $7,46 \times 10^1 - 7,46 \times 10^3$ ) [8]. Иммунограмма сделана на 27-е сут жизни: IgA — 0,13 г/л; IgM — 0,55 г/л; IgG — 9,31 г/л. Проведено обследование на базе института иммунологии: на 21-е сут жизни: хемиллюминесценция нейтрофи-

**Рис. 1.** Вынужденное положение конечностей с ограничением движений

**Fig. 1.** Forced attitude with movement restraint



лов — показатели в пределах нормы. Анализ клеточного иммунитета на 27-е сут жизни. Выявлен рост MRSA из кишечника на 28-е сут жизни, клебсиеллы пневмонии из слизистой зева в возрасте 1 мес 8 дней.

Консультация иммунолога в стационаре в динамике — по результатам проведенного иммунологического обследования, в том числе на базе Института иммунологии данных за первичное иммунодефицитное состояние не получено.

Использован современный инструмент оценки степени полиорганной недостаточности при неонатальном сепсисе — шкала pSOFA (Pediatric Sequential Organ Failure Assessment) (прил. 1) [7].

Таким образом, можно сделать вывод, что наиболее высокий показатель — 9 баллов по шкале pSOFA — был выявлен в ОРИТН, что подтвердило манифестацию сепсиса с нарастанием полиорганной недостаточности (табл. 2).

#### Клинический диагноз

**Основной:** P36.2 Поздний неонатальный сепсис, ассоциированный с метициллинрезистентным *Staphylococcus aureus* (MRSA). Некротизирующий энтероколит. Множественные очаги гематогенного остеомиелита (проксимальные метафизы обеих плечевых костей, проксимальные метафизы обеих бедренных костей, дистальный метафиз правой бедренной кости, проксимальный метафиз правой большеберцовой кости).

**Осложнения:** Патологический вывих правого тазобедренного сустава.

**Сопутствующий:** Анемия тяжелой степени.

#### Лечение

Этиотропная терапия назначена с учетом результатов посева крови на стерильность, данных антибио-

**Таблица 2.** Балльная оценка по модифицированной шкале pSOFA ребенка Е.

**Table 2.** Scores on the modified pSOFA scale for child E.

Дисфункция	7-е сут жизни (ОПН)	10-е сут жизни (ОРИТН)	26-е сут жизни (ДГКБ № 9)	1 мес 21 день (ДГКБ № 9)
SpO <sub>2</sub> :FiO <sub>2</sub>	Об.	16.	16.	Об.
Число тромбоцитов ×10 <sup>9</sup> /л	Об.	Об.	Об.	Об.
Билирубин, мг/дл	3б.	4б.	Об.	Об.
MAP	Об.	16.	Об.	Об.
Модифицированная шкала комы Глазго для младенцев, баллы	Об.	3б.	2б.	1б.
Креатинин, мг/дл	Об.	Об.	Об.	Об.
Общий балл:	3 балла	9 баллов	3 балла	1 балл

тикограммы: ципрофлоксацин 20 мг/кг/сут в течение 20 дней (off label: детям разрешен с 3 лет жизни), цефепим 150 мг/кг/сут в течение 6 дней (off label: разрешен с 2-х месяцев жизни), линезолид 30 мг/кг/сут в течение 22 дней (off label: разрешен с 12 лет жизни), фосфомицин 360 мг/кг/сут в течение 5 дней, рифампицин 20 мг/кг/сут в течение 10 дней (off label: разрешен с 1 года). Учитывая тяжесть состояния ребенка, рост MRSA в посевах крови на 10-е сут жизни, рост MRSA из кишечника на 28-е сут жизни, клебсиеллы пневмонии из слизистой зева в возрасте 1 мес 8 дней, ребенку по жизненным показаниям были назначены указанные курсы комбинированной антибактериальной терапии с соблюдением процедуры назначения лекарственных препаратов off label.

**NB!** Процедура назначения препаратов off label:

1) обоснование необходимости назначения препарата off label в истории болезни; 2) получение информированного согласия от законного представителя несовершеннолетнего ребенка (родитель, усыновитель); 3) получение разрешения врачебной комиссии с участием клинического фармаколога.

Симптоматическая терапия: гемотрансфузия эритроцитарной взвеси с учетом тяжелой анемии на фоне течения септического процесса, противогрибковая — флуконазол 10 мг/кг/сут в течение 6 дней, курс пробиотической терапии (для нормализации микробиоты кишечника).

**Хирургическое лечение:** с учетом нарастания местных воспалительных изменений хирургом в стационаре дважды проведена пункция левого плечевого сустава. Получен вязкий густой гной около 1 мл, полость сустава промыта раствором антибиотика. Повторная пункция — получено скудное гнойное отделяемое. Однократно проведена пункция правого тазобедренного сустава. Промывание раствором диоксида — получен вязкий гной до 3 мл. Фиксация рук повязками Дезо. Местное лечение: мазевые повязки («Левомеколь», мазь Вишневского на область плечевых и правого тазобедренного суставов).

#### Динамика и исходы

Выработанная тактика лечения помогла достичь стабилизации состояния и выздоровления: состояние ребенка улучшилось, стойко купированы проявления интоксикации. Энтеральное питание усваивает хорошо, стойкая прибавка массы тела. Купирование болевого синдрома, восстановлен объем движений в конечностях, болезненности при движениях нет. Произошло купирование симптомов системной воспалительной реакции и полиорганной недостаточности: достигнута стойкая нормализация маркеров СРБ и ПКТ, оценка по шкале

pSOFA — 1 балл. Нормализация формулы периферической крови. Отрицательные результаты микробиологического исследования крови. На основании вышеперечисленных признаков была отменена антибактериальная терапия. В возрасте 2 месяцев ребенок выписан домой в удовлетворительном состоянии под наблюдение участкового педиатра. Масса тела при выписке 5110 г (+1750 г в стационаре).

#### Прогноз

Для жизни благоприятный, на фоне терапии — повышено качество жизни ребенка. В будущем возможно ограничение движений в конечностях. Необходимо наблюдение участкового педиатра, ортопеда, хирурга.

#### Временная шкала

Хронология ключевых этапов неонатального сепсиса пациента Е. представлена на рис. 2.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

По данным научной литературы, поздний сепсис новорожденных манифестирует после 72 ч постнатального возраста. Частота развития позднего сепсиса обратно пропорциональна степени зрелости новорожденного ребенка и часто связана с внутрибольничной средой, оказанием интенсивной медицинской помощи ребенку. Максимум заболеваемости поздним сепсисом приходится на 10–22-й день жизни [9].

В представленном клиническом случае ребенок в антенатальном периоде развития испытывал хроническую гипоксию вследствие анемии у матери во 2-м, 3-м триместре беременности, пациент от многоплодной беременности, родился на 37-й нед гестации, в раннем неонатальном периоде отмечались нарушения терморегуляции, что, возможно, послужило существенными факторами риска для развития позднего сепсиса.

В этиологии позднего сепсиса большое значение имеют коагулозонегативные стафилококки (CONS). Причем в странах с высоким уровнем дохода их доля в структуре неонатального сепсиса составляет 53,2–77,9%, а в странах с низким уровнем дохода — 35,5–47,4% [9]. Постоянно появляются новые штаммы MRSA, связанные с оказанием медицинской помощи, например клональный комплекс 30 MRSA (HA-MRSA) (CC30) в Северной Америке и Европе, связанный с сообществом MRSA (CA-MRSA) USA300 в Северной Америке. В то же время происходит накопление резервуара MRSA у домашних животных. Эти клоны MRSA могут заражать новорожденного ребенка в домашних условиях без предрасполагающих факторов [10]. *S. aureus* является частой

**Рис. 2.** Пациент Е., 2 мес: хронология ключевых этапов неонатального сепсиса

**Fig. 2.** Patient E., 2 months: key stages chronology of neonatal sepsis



комменсальной флорой и основной причиной развития эндокардита, бактериемии, остеомиелита, а также инфекций кожи и мягких тканей. В нашем клиническом случае рост MRSA в посевах крови был зарегистрирован на 10-е сут жизни в ОРИТН, на 28-е сутки жизни — рост MRSA из кишечника, что, вероятно, связано с оказанием медицинской помощи.

Частота встречаемости неонатального сепсиса, связанного с транслокацией микробов через кишечный барьер и развитием НЭК, по данным разных авторов, составляет от 2,2 до 20–30% [3, 19]. Манифестировавший НЭК часто имеет инфекционные осложнения и выявленную взаимосвязь с развитием неонатального сепсиса [3]. Ключевыми факторами в патогенезе развития НЭК считаются нарушение или задержка процесса колонизации кишечника нормальной микрофлорой, что приводит к недостаточной или аномальной микробиоте кишечника [5]. Как правило, НЭК описывается как мультифакториальная болезнь с множеством предрасполагающих элементов, которые взаимодействуют друг с другом сложным образом, что затрудняет оценку вклада отдельных факторов риска [4]. Доношенные дети составляют 10% от всех случаев НЭК [11]. Было обнаружено, что у доношенных новорожденных заболеваемость НЭК связана с различными факторами риска, включая задержку внутриутробного развития, гипоксию, характер вскармливания, наличие цианотического врожденного порока сердца, сепсиса, респираторного дистресс-синдрома новорожденных и искусственную вентиляцию легких [12]. Средний возраст начала НЭК у доношенных детей в опубликованном исследовании составлял приблизительно 6 дней [13, 14].

Предрасполагающими факторами в описываемом клиническом случае, вероятно, стали хроническая гипоксия плода, нарушения терморегуляции после рождения, позднее прикладывание к груди, нарушения формирования микробиоты кишечника, что привело к развитию НЭК 1–2 стадии по Беллу к 9-м сут жизни ребенка.

Считается, что острый остеомиелит встречается у новорожденных детей редко, в большинстве случаев его развитие связано с течением сепсиса. Наиболее часто изолированно высеваемым патогеном у новорожденных детей с остеомиелитом является *S. aureus*

[6]. Остеомиелит может проявляться псевдопарезом или болезненностью при движениях пораженной конечности [4]. Клиническими проявлениями остеомиелита у пациента Е. были выраженная болезненность и ограничение пассивных движений в области плечевых и тазобедренных суставов. На рентгенограммах верхних и нижних конечностей в динамике имелись метафизарные зоны остеодеструкции.

До последних лет сепсис диагностировался при наличии по меньшей мере двух признаков синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) [15]. Однако многочисленные исследования у взрослых и детей показали низкую специфичность такого подхода и нередкую компенсаторную направленность ССВР. В связи с этим в последнем определении (Сепсис-3) [16] подчеркивается, что сепсис отличается от неосложненной инфекции наличием угрожающей жизни органной дисфункции (ОД) вследствие дисрегуляции ответа макроорганизма на инфекцию. Современным инструментом оценки манифестации сепсиса, появления ОД и нарастания ее степени, риска смерти у детей является шкала pSOFA (Pediatric Sequential Organ Failure Assessment) [7]. Критериями для возникновения ОД предложено считать увеличение изменений по шкале pSOFA на 2 балла и более вследствие инфекции [17]. В настоящее время проведена оценка валидности и возможности использования pSOFA у детей начиная с периода новорожденности [7, 18]. Использование инструмента pSOFA у пациента Е. подтвердило развитие генерализации инфекционного процесса и последующее купирование на фоне эффективного лечения.

При манифестации НЭК лечение антибиотиками показано, так как бактериемия встречается у 20–30% детей, главным образом, из-за транслокации микробов через нарушенный кишечный барьер [19]. Лечение позднего сепсиса начинается, как правило, с эмпирического назначения антибактериальной терапии. Нередко необоснованно длительно используются антибиотики широкого спектра действия. Это приводит к увеличению числа грамотрицательных микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью, что вызывает серьезную обеспокоенность во всем мире [20]. Помимо антибиотиков и поддерживающей терапии, в настоящее время не существует альтернативного утвержденного

лекарственного препарата для лечения или профилактики сепсиса у недоношенных или доношенных новорожденных детей [21].

В настоящее время имеются данные о необоснованности исключительно консервативного лечения острого гематогенного остеомиелита новорожденных. В научных публикациях сообщается, что дополнительное использование хирургических методов лечения дает лучшие результаты. Тем не менее, данные вопросы требуют дополнительного исследования и выработки хирургической тактики [22]. В описываемом клиническом случае были использованы консервативные и хирургические методы лечения.

Частота внутрибольничных инфекций в ОРПН варьирует от 6 до 40% с самыми высокими показателями в учреждениях, где велика доля новорожденных детей с крайне низкой массой тела или нуждающихся в хирургическом вмешательстве [23]. В недавно опубликованном исследовании среди новорожденных детей с подтвержденным диагнозом «сепсис» 20% были с ранним, 62% — с поздним внутрибольничным и 18% — с поздним внебольничным сепсисом [24]. Оптимальными методами борьбы с инфекцией в ОРПН являются использование политики чистых рук, разумное применение инвазивных методов лечения с ранним удалением инвазивных устройств, мониторинг госпитальной микрофлоры, разумное доказанное целевое использование противомикробных лекарственных средств, а не антибиотиков широкого спектра действия [23].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанный клинический случай пациента Е. демонстрирует современные возможности ранней диагностики первичного очага инфекции (НЭК), генерализации инфекционного процесса (pSOFA), метастатических очагов инфекции (остеомиелит) и персонализированного целенаправленного комбинированного лечения, что обеспечивает хорошую его эффективность.

**Приложение 1.** Модифицированная pSOFA для оценки органной недостаточности новорожденного ребенка

**Supplement 1.** Modified pSOFA for estimation of newborn organ failure

Дисфункция	Баллы				
	0	1	2	3	4
<b>Респираторная</b>					
SpO <sub>2</sub> :FiO <sub>2</sub>	≥ 292	264–291	221–264	148–220 с респираторной поддержкой	< 148 с респираторной поддержкой
<b>Коагуляция</b>					
Число тромбоцитов ×10 <sup>9</sup> /л	≥ 150	100–149	50–99	20–49	< 20
<b>Печочная</b>					
Билирубин, мг/дл	< 1,2	1,2–1,9	2,0–5,9	6,0–11,9	> 12,0
<b>Сердечно-сосудистая</b>					
<b>Среднее артериальное давление MAP (мм рт. ст.) или вазопрессоры (мг/кг/мин)</b>					
< 1 мес	≥ 46 (50 мм рт. ст.), затем 46	< 46	Допамин < 5 или добутамин в любой дозировке	Допамин > 5 или эпинефрин/норэпи- нефрин ≤ 0,1	Допамин > 15 или эпинефрин/норэпи- нефрин > 0,1
<b>Неврологическая</b>					
Модифицированная шкала комы Глазго для младенцев	15	13–14	10–12	6–9	< 6
<b>Почечная</b>					
<b>Креатинин, мг/дл</b>					
< 1 мес	< 0,8	0,8–0,9	1,0–1,1	1,2–1,5	≥ 1,6

### ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ НА ПУБЛИКАЦИЮ

Не получено из-за отсутствия контакта с пациентом. Данные о пациенте обезличены.

### INFORMED CONSENT

Not received due to no contact with the patient. The data was depersonalized.

### ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Авторы выражают признательность главному врачу ГБУЗ «ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ» д.м.н. профессору Корсунскому А.А.; заведующей отделением новорожденных детей врачу-неонатологу Макаровой Л.М.; лечащему врачу Овсянниковой М.А, а также всем специалистам, оказавшим помощь и поддержку в период лечения пациента.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

### FINANCING SOURCE

Not specified.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

### CONFLICT OF INTERESTS

Authors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

### ORCID

**М.В. Манучарян**

<https://orcid.org/0000-0003-3926-0881>

**Т.В. Турти**

<http://orcid.org/0000-0002-4955-0121>

**И.А. Беляева**

<https://orcid.org/0000-0002-7981-6349>

**Т.Е. Привалова**

<https://orcid.org/0000-0003-4680-2925>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCE

- Tallur SS, Kasturi AV, Nadgir SD, et al. Clinico-bacteriological study of neonatal septicemia in Hubli. *Indian J Pediatr.* 2000;67(3):169–174. doi: 10.1007/BF02723654.
- The Who Young Infants Study Group. Clinical prediction of serious bacterial infections in young infants in developing countries. *Pediatr Infect Dis J.* 1999;18(10 Suppl):S23–31.
- Wu I, Tsai M, Lai M, et al. Incidence, clinical features, and implications on outcomes of neonatal late-onset sepsis with concurrent infectious focus. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):465. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2574-7>.
- Cantey JB. *Neonatal Infections: Pathophysiology, Diagnosis, and Management.* Cham: Springer International Publishing; 2018. doi: 10.1007/978-3-319-90038-4.
- Patel RM, Denning PW. Intestinal microbiota and its relationship with necrotizing enterocolitis. *Pediatr Res.* 2015;78(3):232–238. doi:10.1038/pr.2015.97.
- Ono S, Fujimoto H, Kawamoto Y. Rare Full-Term Newborn Case of Rib Osteomyelitis with Suspected Preceding Fracture. *AJP Rep.* 2016;6(1):104–107. doi: 10.1055/s-0035-1570320.
- Kawasaki T, Shime N, Straney L, et al. Paediatric sequential organ failure assessment score (pSOFA): a plea for the world-wide collaboration for consensus. *Intensive Care Med.* 2018;44(6):995–997. doi:10.1007/s00134-018-5188-7
- Корсунский И.А. *Ранняя диагностика иммунодефицитных состояний у детей: клинические и лабораторные аспекты:* автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М.; 2019. [Korsunskiy IA. *Rannaya diagnostika immunodefitsitnykh sostoyanii u detei: klinicheskie i laboratornye aspekty.* [abstract of dissertation]. Moscow; 2019. (In Russ).] Доступно по: <https://www.sechenov.ru/upload/medialibrary/5f1/Dissertatsiya-finalnaya.pdf>. Ссылка активна на 16.07.2020.
- Dong Y, Speer CP. Late-onset neonatal sepsis: recent developments. *Archives of Disease in Childhood — Fetal and Neonatal Edition.* 2015;100(3):F257–F263. doi: 10.1136/archdischild-2014-306213.
- Lakhundi S, Zhang K. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Molecular Characterization, Evolution, and Epidemiology. *Clin Microbiol Rev.* 2018;31(4):e00020–00018. doi:10.1128/CMR.00020-18.
- Lambert D, Christensen R, Henry E, et al. Necrotizing enterocolitis in term neonates: data from a multihospital health-care system. *J Perinatol.* 2007;27(7):437–443. doi: 10.1038/sj.jp.7211738.
- Gephart SM, McGrath JM, Effken JA, Halpern MD. Necrotizing enterocolitis risk: state of the science. *Adv Neonatal Care.* 2012;12(2):77–89. doi:10.1097/ANC.0b013e31824cee94.
- Qian T, Zhang R, Zhu L, et al. [Analysis of Clinical Characteristics of Necrotizing Enterocolitis in Term Infants]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi = National Medical Journal of China.* 2016;96(22):1766–1772. doi:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.22.012.
- Al Tawil K, Sumaily H, Ahmed IA, et al. Risk factors, characteristics and outcomes of necrotizing enterocolitis in late preterm and term infants. *J Neonatal Perinatal Med.* 2013;6(2):125–130. doi:10.3233/NPM-1365912.
- Schlapbach LJ, Straney L, Bellomo R, et al. Prognostic accuracy of age-adapted SOFA, SIRS, PELOD-2, and qSOFA for in-hospital mortality among children with suspected infection admitted to the intensive care unit. *Intensive Care Med.* 2018;44(2):179–188. doi:10.1007/s00134-017-5021-8
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801–810. doi:10.1001/jama.2016.0287
- Лекманов А.У., Миронов П.И., Руднов В.А., Кулабухов В.В. Современные дефиниции и принципы интенсивной терапии сепсиса у детей // *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* — 2018. — Т. 15. — № 4. — С. 61–69. [Lekmanov AU, Mironov PI, Rudnov VA, Kulabukhov VV. Modern definitions and principles of intensive care of sepsis in children. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation.* 2018;15(4):61–69. (In Russ).] doi: 10.21292/2078-5658-2018-15-4-61-69.
- Matics TJ, Sanchez-Pinto LN. Adaptation and Validation of a Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score and Evaluation of the Sepsis-3 Definitions in Critically Ill Children. *JAMA Pediatr.* 2017;171(10):e172352. doi:10.1001/jamapediatrics.2017.2352.
- Heida FH, Hulscher JB, Schurink M, et al. Bloodstream infections during the onset of necrotizing enterocolitis and their relation with the pro-inflammatory response, gut wall integrity and severity of disease in NEC. *J Pediatr Surg.* 2015;50(11):1837–1841. doi:10.1016/j.jpedsurg.2015.07.009.
- Cole BK, Ilikj M, McCloskey CB, et al. Antibiotic resistance and molecular characterization of bacteremia *Escherichia coli* isolates from newborns in the United States. *PLoS One.* 2019;14(7):e0219352. doi: 10.1371/journal.pone.0219352.
- Adams M, Bassler D. Practice variations and rates of late onset sepsis and necrotizing enterocolitis in very preterm born infants, a review. *Transl Pediatr.* 2019;8(3):212–226. doi:10.21037/tp.2019.07.02.
- Цыбин А.А., Машков А.Е., Вайс А.В. и др. Гематогенный остеомиелит у новорожденных (опыт применения новой технологии) // *Вестник новых медицинских технологий, электронный журнал.* — 2019. — № 1. — С. 40–47. [Tsybin AA, Mashkov AE, Weiss VA, et al. Gematogenous osteomyelitis in newborns (new technology experience). *Journal of new medical technologies, eEdition.* 2019;(1):40–47. (In Russ).] doi: 10.24411/2075-4094-2019-16305.
- Brady MT. Health care-associated infections in the neonatal intensive care unit. *Am J Infect Control.* 2005;33(5):268–275. doi:10.1016/j.ajic.2004.11.006.
- Giannoni E, Agyeman PKA, Stocker M, et al. Neonatal Sepsis of Early Onset, and Hospital-Acquired and Community-Acquired Late Onset: A Prospective Population-Based Cohort Study. *J Pediatr.* 2018;201:106–114.e4. doi:10.1016/j.jpeds.2018.05.048.