

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

В.А. АНОХИН, С.В. ХАЛИУЛЛИНА, О.А. НАЗАРОВА, Х.С. ХАЕРТЫНОВ

УДК 616.94-053.3

Казанский государственный медицинский университет

Случай раннего неонатального сепсиса, обусловленного *Corynebacterium amycolatum*

Анохин Владимир Алексеевичдоктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских инфекций
420140, г. Казань, пр-т Победы, д. 83, тел. (843) 267- 80-06, e-mail: anokhin56@mail.ru

В статье представлено наблюдение за новорожденным ребенком, погибшим от раннего неонатального сепсиса, обусловленного *Corynebacterium amycolatum*. Описаны особенности клиники, результатов лабораторных исследований. Обозначены проблемы лечения подобного рода больных.

Ключевые слова: ранний неонатальный сепсис, *Corynebacterium amycolatum*.

V.A. ANOKHIN, S.V. KHALIULLINA, O.A. NAZAROVA, K.S. KHAERTYNOV

Kazan State Medical University

The case of early neonatal sepsis caused by *Corynebacterium amycolatum*

The paper presents the observation over the newborn child who died from the early neonatal sepsis caused by *Corynebacterium amycolatum*. The peculiarities of clinical picture and the results of laboratory research are described. The problems of treatment of such patients are identified.

Keywords: early neonatal sepsis, *Corynebacterium amycolatum*.

Сепсис — одна из основных причин заболеваемости и смертности новорожденных. Число такого рода процессов в этой возрастной группе составляет в среднем 0,1-0,2% у доношенных и 1-1,5% у недоношенных детей [1]. Несмотря на применение современных антибактериальных препаратов, летальность при сепсисе по-прежнему остается очень высокой и достигает 30-40% у доношенных и 75% — у недоношенных новорожденных [2, 3].

Инфицирование ребенка при развитии раннего неонатального сепсиса (РНС) может произойти как интра-, так и антенатально (восходящим, контактным или гематогенным путями). Микробиота родовых путей матери является в данном случае основным резервуаром инфекции. Вероятность развития РНС увеличивается при преждевременном разрыве околоплодных оболочек, длительном безводном периоде (более 12 часов), хориоамнионите, при лихорадочных состояниях и наличии очагов инфекции у матери незадолго до и в ходе родов. К факторам

риска со стороны плода традиционно относят гестационный возраст менее 32 недель, задержку внутриутробного развития и др. [1-3]. Прогностически значимым показателем является, в данном случае, и масса тела при рождении: так при исходной массе менее 1,5 кг вероятность развития сепсиса в 10 раз, а при массе менее 1 кг, соответственно, — в 100 раз выше, чем у доношенных новорожденных [4]. Клиника РНС в случаях развития тяжелой формы характеризуется полиорганным поражением в виде тяжелой легочной недостаточности, дисфункции пищеварительного тракта, развития тромбо-геморрагического синдрома [1-4].

В большинстве случаев этиологической причиной РНС является *Streptococcus agalactiae*, реже — представители семейства *Enterobacteriaceae*, прежде всего *E.coli* [2]. Развитие позднего неонатального сепсиса связывают с *E.coli*, *S.aureus*, *Kl.pneumoniae*, *Serratia spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Enterobacter spp.*, коагулазонегативными стафилококками [2]. За рубежом



описаны случаи неонатального сепсиса, ассоциированного с представителями резидентной микрофлоры кожи, в частности с недифтерийными коринебактериями (НК) [5].

НК – нормальные обитатели кожи и слизистых человека, присутствующие на разных участках тела: в области паха, подмышечных впадин и промежности. Наличие у дифтериеподобных факторов патогенности (нейраминидазы, гиалуронидазы, сфингомиелиназы, способности к адгезии и др.) предполагает и возможность развития связанных с ними патологических состояний [6]. Действительно, в практике описаны случаи язвенно-некротических поражений кожи, ротоглотки, носа, трахеи, легких и т.д. Доказана роль НК в развитии фарингитов, пневмоний, абсцессов, эндокардитов, септицемий, заболеваний почек и половых органов у людей [6]. Речь, безусловно, идет о пациентах с иммуносупрессией: пожилые люди, пациенты, нуждающиеся в гемодиализе, больные с искусственными клапанами сердца [6-9].

Один из видов НК – *Corynebacterium amycolatum*. Обычно его выделяют с кожи и со слизистых дыхательных путей. Впервые этот вид НК был описан в 1988 г. [10]. Традиционно микроорганизм рассматривается как микроб-комменсал, не выделяющий экзотоксины и, соответственно, не формирующий воспалительных изменений на неповрежденной коже и слизистых. Тем не менее, при определенных условиях он проявляет патогенные свойства и способен вызвать даже инвазивные варианты инфекции. На сегодняшний день в мире описано около трех сотен подобного рода заболеваний, ассоциированных, как правило, с нейтропенией, постановкой сосудистых катетеров, глубокой недоношенностью. Более того, рассматривая инфекцию, вызванную *Corynebacterium amycolatum*, в качестве оппортунистической у ряда онкологических больных, Martins С. и соавт. расценили ее как предиктор неблагоприятного исхода заболевания [11].

Pavouir S. с соавт. в 2002 году описали 3 случая мастита, вызванных *Corynebacterium amycolatum* [12]. Мета-анализ 129 случаев эндокардита, вызванного разными видами недифтерийных коринебактерий, показал, что только *Corynebacterium amycolatum* ассоциируются с женщинами [13]. Дело в том, что этот вид микроорганизмов является также представителем сапрофитной флоры родовых путей женщин репродуктивного возраста [14]. Именно этим объясняется вышеуказанная ассоциация, при которой женщина является не столько «мишенью» для этого возбудителя, сколько источником инфекции, в том числе, и для своего ребенка.

Впервые случай фатального неонатального сепсиса, ассоциированного с *C. amycolatum*, был описан Reinhard Berner с соавт. в 1996 году [5]. Авторы представили наблюдение за ребенком, погибшим от раннего неонатального сепсиса через 68 часов после его рождения. Младенец был рожден кесаревым сечением на сроке 24 недели с экстремально низкой массой тела — 640 грамм. За 1-2 недели до родов мать жаловалась на повышение температуры, «подтекание» околоплодных вод, по поводу чего получала антибактериальную терапию (цефотам, метронидазол). При гистологическом исследовании плаценты был выявлен хориоамнионит. Непосредственной причиной смерти стал рефрактерный к терапии кардиогенный шок, развившийся на фоне респираторного дистресс-синдрома и ДВС. Воспалительные изменения в крови были умеренно выраженными: отмечался сдвиг формулы влево при неизменном количестве лейкоцитов. При бактериологическом исследовании мазков из ушей, рта, желудочного аспирата и крови были выделены микроорганизмы, идентифицированные как *C. amycolatum*. Те же микроорганизмы были выделены из влагалища матери за 24 часа до родоразрешения. Антибиотикограмма выделенных штаммов показала резистентность

C. amycolatum к широкому спектру антибиотиков (полусинтетическим и «защищенным» пенициллинам, цефалоспорином, аминогликозидам, триметоприм/сульфаметоксазолу и пр.). Микроорганизмы были чувствительны к имипенему, ванкомицину, эритромицину и клиндамицину. По мнению авторов, к числу возможных причин неблагоприятного исхода сепсиса, обусловленного этим микробом, можно отнести и нерациональную антибактериальную терапию матери накануне родов.

Ниже мы приводим собственный случай наблюдения сепсиса, обусловленного *C. amycolatum*, развившегося у новорожденного ребенка.

Ребенок М. (мальчик), поступил в детскую инфекционную больницу г. Казани в первые сутки своей жизни с диагнозом «Внутриутробная инфекция(?). Врожденный гнойный конъюнктивит. Врожденная пневмония (?). ДН 1 степени. Анемия. Конъюгационная желтуха».

Ребенок от первой беременности у женщины 26 лет. Беременность протекала с признаками токсикоза. Женщина перенесла ОРВИ во II триместре. Роды первые, экстренные, оперативные на сроке 36-37 недель, связаны с ранним излитием околоплодных вод (мекониальные, зловонные). Масса тела при рождении 2580 грамм, длина 49 см. Ребенок рожден в состоянии тяжелой асфиксии (3-7 баллов по шкале Апгар).

В первые сутки жизни пациент переведен в инфекционную больницу. При поступлении: состояние тяжелое за счет синдрома интоксикации, дыхательной недостаточности, метаболических и водно-электролитных нарушений, недоношенности, неврологической симптоматики. Температура в норме (на протяжении всего периода госпитализации отмечалась тенденция к гипотермии). Кожа бледная. При беспокойстве — цианоз носогубного треугольника, мраморность кожных покровов. Отечность и гиперемия конъюнктив век, сукровичное отделяемое из обоих глаз. Пупочный остаток сухой. Сознание не нарушено. Менингеальные знаки — отрицательные. Большой родничок не пульсирует, не напряжен. Выраженная диффузная мышечная гипотония. Изо рта — периодически обильное пенное отделяемое. Дыхание жесткое, в нижние отделы обоих легких проводится плохо, по всем полям выслушиваются сухие и мелкопузырчатые влажные хрипы. Одышка смешанного характера с втяжением уступчивых мест грудной клетки и раздуванием крыльев носа. Перкуторные границы сердца расширены. Тоны ритмичные, приглушены. Пульс удовлетворительных качеств до 140 ударов в минуту. Артериальное давление — 77/40 мм.рт.ст. Живот округлой формы, не вздут, доступен глубокой пальпации, безболезненный. Печень выступала на 2 см ниже края реберной дуги, эластичная, безболезненная. Селезенка не пальпировалась. Диурез снижен. Мочеиспускание — через мочевого катетера. Стула при осмотре не было.

В общем анализе крови — признаки системной воспалительной реакции: анемия (эритроцитов — $4,08 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — 128 г/л, ЦП -1,05), лейкопения с нейтрофильным «сдвигом влево» (лейкоцитов — $6,4 \times 10^9/л$, палочкоядерных нейтрофилов — 18%), повышение уровня прокальцитонина более 10 нг/мл. Биохимический анализ крови выявил метаболический ацидоз (рН 7,18, ВЕ -6,6 ммоль/л). В общем анализе мочи: протеинурия (0,6 г/л), лейкоцитурия (до 20 в поле зрения), цилиндрурия. В анализе мочи по Нечипоренко — лейкоциты — 3750, эритроциты не обнаружены, цилиндры — 1000 в п/зр. В копрограмме выраженных изменений не выявлено.

На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки на фоне неравномерной пневматизации - выраженное усиление легочного рисунка с периваскулярными и перибронхиальными изменениями в обоих легких. Справа в нижнемедиальной зоне сгущение бронхолегочного рисунка. Убедительных данных за инфильтративные изменения выявлено не было. Корни рас-

ширены, не структурны. Синусы свободны. Средостение не расширено.

На ЭКГ-ритм синусовый с ЧСС 142-150 ударов в мин., отклонение ЭОС вправо. Признаки гипертрофии правых отделов сердца. Нарушение процессов реполяризации желудочков.

ДНК *CMV*, *HSV* в крови ребенка методом ПЦР не обнаружены.

При бактериологическом исследовании отделяемого обоих глаз, пупочной ранки, крови (!) были выделены микроорганизмы, которые на питательной среде давали обильный рост серых плотных колоний с неровным краем, диаметром 1-2 мм, идентифицированные при дальнейшем исследовании как *Corynebacterium amycolatum*, устойчивые ко всему спектру антибактериальных средств.

В динамике состояние с ухудшением: на 2-й день госпитализации на коже ног появилась петехиальная сыпь, отмечалось нарастание проявлений ДН, снижение сатурации гемоглобина кислородом до 80%, в крови – усиление воспалительных изменений, лейкопения сменилась лейкоцитозом: к 4 дню жизни – $L = 22 \times 10^9/l$, нейтрофилов - 85%, нарастание анемии – гемоглобин 95 г/л, ЦП – 0,9. На 4-й день жизни/госпитализации на фоне нарастающих признаков ДН ребенок погиб.

Получал следующее лечение: антибактериальная терапия (цефтриаксон, амикацин в первые 3 дня, затем – меронем), инфузионная терапия, переливание эритроцитарной массы, увлажненный кислород, ИВЛ.

Окончательный клинический диагноз: Ранний неонатальный сепсис, тяжелый, вызванный *S. amycolatum* (пневмония, двухсторонний конъюнктивит, пиелонефрит, гепатит). Осложнения: дыхательная недостаточность II степени, ДВС-синдром, сердечно-сосудистая недостаточность II степени.

Сопутствующие заболевания: период новорожденности, недоношенность 36 недель. ППЦНС. Анемия нормохромная тяжелая. Тяжелая асфиксия при рождении.

Диагноз патологоанатомический: ВУИ. Ранний неонатальный сепсис (обусловленный *S. amycolatum*): врожденная пневмония, менингит, вентикулит, конъюнктивит. Микроабсцессы надпочечников. Акцидентальная трансформация тимуса. Отек головного мозга. Недоношенность 36 недель. Тяжелая асфиксия при рождении.

При морфологическом исследовании послета были выявлены признаки бактериального мембранита, при микробиологическом исследовании выделены *Corynebacterium amycolatum*.

Таким образом, мы имели дело с клиническим случаем раннего неонатального сепсиса, обусловленного редким для такой патологии возбудителем – *S. amycolatum*. При всей фатальности развивающихся событий в работе с этой инфекцией следует учитывать две ее важные составляющие:

- трудности не столько выделения микроорганизма, сколько интерпретации получаемых результатов; не секрет, что выделение микроорганизма подобного рода из крови обычно расценивается как контаминация забранного образца; очевидно, что одновременное выделение микроба с пораженных зон и из жидкостей организма может служить основанием для обозначения его в качестве возбудителя болезни;

- проблемы, связанные с лечением больного: особенностью возбудителя является его достаточно высокая антибиотикорезистентность; об этом пишет каждый из исследователей, описывающий случаи заболевания, вызванные недифтерийными коринебактериями. С этим пришлось столкнуться и нам. Устойчивость к широкому спектру препаратов, в первую очередь, беталактамового ряда с возможностью лечения только дорогостоящими резервными антибиотиками типа ванкомицина или даптомицина – типичная задача, которую приходится решать врачу в подобной ситуации.

Оба этих положения в равной мере относятся как к недоношенным детям (то, с чем пришлось столкнуться нам), так и к пациентам старшей возрастной группы, имеющим, как правило, иммунодефицит различного происхождения, либо разного рода внутренние катетеры и протезы (это, как показывает статистика, наиболее страдающая группа больных). Таких больных уже в ближайшем будущем станет существенно больше, а современная микробиологическая диагностика позволит эффективно выявлять и идентифицировать подобного рода микроорганизмы в качестве возбудителей новых инфекций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Яцык Г.В., Бомбардинова Е.П. Сепсис новорожденных. Современные проблемы диагностики и лечения // Практика педиатра. — 2009. — № 2. — С. 6-9.
2. Самсыгина Г.А., Шабалов Н.П., Дегтярева М.В. Сепсис. Неонатология: национальное руководство / под ред. Н.Н. Володина. — М.: Геотар-Медиа, 2007. — С. 673-87.
3. Самсыгина Г.А. Сепсис и септический шок у новорожденных детей // Педиатрия. — 2009. — Т. 87, № 1. — С. 120-127.
4. Шабалов Н.П., Иванов Д.О. Сепсис новорожденных // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. — 2003. — № 5. — С. 46-56.
5. Berner R., Pelz K., Wilhelm C. et. al. Fatal Sepsis Caused by *Corynebacterium amycolatum* in a Premature Infant // Journal of clinical microbiology. — 1997. — P. 1011-1012.
6. «Об утверждении Методических рекомендаций «Фенотипические характеристики недифтерийных коринебактерий и их клинико-эпидемиологическое значение»». Министерство здравоохранения Украины. Приказ № 628 от 27.07.2010.
7. Краева Л.А. Микробиологическая характеристика клинически значимых бактерий рода *Corynebacterium* // Сибирский медицинский журнал. — 2011. — № 1. — С. 5-10.
8. Rufael D.W., Cohn S.E. Native valve endocarditis due to *Corynebacterium striatum*: case report and review // Clin. Infect. Dis. — 1994. — № 19. — P. 1054-61.
9. Malik A.S., Johari M.R. Pneumonia, pericarditis, and endocarditis in a child with *Corynebacterium xerosis* septicaemia // Clin. Infect. Dis. — 1995. — № 20. — P. 191-2.
10. Collins M.D., Burton R.A., Jones D. *Corynebacterium amycolatum* sp. nov., a new mycolic acid-less *Corynebacterium* species from human skin // FEMS Microbiol. Lett. — 1988. — № 49. — P. 349-52.
11. Martins C., Faria L., Souza M. et. al. Microbiological and host features associated with corynebacteriosis in cancer patients: a five-year study // Mem. Inst. Oswaldo. Cruz. — 2009. — Vol. 104, № 6. — P. 905-13.
12. Paviour S., MUSAAD S., Roberts S. et. al. *Corynebacterium* species isolated from patients with mastitis // Clin. Infect. Dis. — 2002. — № 35. — P. 1434-40.
13. Belmares J., Deterline S., Pak J. et. al. *Corynebacterium* endocarditis species-specific risk factors and outcomes // BMC Infect. Dis. — 2007. — № 6. — P. 7-14.
14. Черкасов С.В., Гладышева И.В. Антибиотикорезистентность коринеформных бактерий репродуктивного тракта женщин // Антибиотики и химиотерапия. — 2010. — Т. 55, № 9/10. — С. 45-49.