

ГАНГРЕНОЗНАЯ ЭКТИМА – ФАТАЛЬНАЯ ФОРМА СИНЕГНОЙНОЙ ИНФЕКЦИИ У РЕБЕНКА ВОСЬМИ МЕСЯЦЕВ

Н.В. Рымаренко, А.В. Бобрышева, Е.А. Крюгер, Э.Я. Халилов

Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, Симферополь, Россия

Ecthyma gangrenosum: fatal form of pseudomonas aeruginosa infection in an eight-month-old infant

N.V. Rymarenko, A.V. Bobrysheva, E.A. Krjuger, E.Ya. Halilov

Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky, Simferopol, Russia

Резюме

Рассмотрены клинические особенности дебюта и динамики гангренозной эктимы, протекающей с развитием сепсиса у ребенка 8 месяцев. Подробно описаны и представлены на рисунках кожные проявления заболевания в виде плотных геморрагических быстро расширяющихся папул с синюшным ореолом и развивающимся некрозом в центре элементов, с последующим формированием язв или пузырей. Диагноз устанавливался на основании клинических проявлений и высева *Pseudomonas aeruginosa* из содержимого пузырей и крови. Несмотря на проводимую интенсивную терапию и использование антибактериальных препаратов, обладающих антипсевдомонадной активностью, девочка умерла на 17-й день от момента госпитализации.

Ключевые слова: синегнойная инфекция, гангренозная эктима, клинические симптомы, лечение, дети.

Введение

Гангренозная эктима (синонимы – прободающая эктима, сверлящая эктима, пронизывающая эктима) – первичное либо вторичное инфекционное поражение кожи от поверхностных до глубоких слоев, которое преимущественно вызывается *Pseudomonas aeruginosa* и в большинстве случаев протекает на фоне синегнойного сепсиса [1]. Так, из 167 опубликованных случаев гангренозной эктимы (ГЭ) с 1975 по 2014 г., *Pseudomonas aeruginosa* была обнаружена в 123 (73,65%) из них, септицемия – в 72 (58,5%) случаях [2]. В отдельных случаях в качестве этиологического фактора ГЭ указываются *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Aeromonas hydrophilia*, *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus* и др. [2, 3]. Чаще всего (в 57% случаев) элементы ГЭ располагаются в межъягодичной области и в области промежности, в 30% случаев – на конечностях и в 12% – на туловище и лице [3]. Течение болезни обычно бурное, быстрое и тяжелое, носит злокачественный характер, больному угрожают сепсис и летальный исход [1–3]. Даже при адекватной терапии смертность достигает 38–77% у больных ГЭ с сепсисом и нейтропенией [1–3].

Abstract

The clinical features of the onset and dynamics of ecthyma gangrenosum caused by *Pseudomonas aeruginosa* with the development of sepsis are observed in an eight-month-old child. The article includes a detailed description and corresponding photo images of skin manifestations of the disease in the form of solid hemorrhagic fast-growing papules with a cyanotic halo and developing necrosis in the centre of the elements followed by the formation of ulcers or blisters. The diagnosis was made on basis of clinical manifestations and *Pseudomonas aeruginosa* culture from the contents of the blisters and blood. In spite of being treated intensely and being given antibacterial preparations possessing anti-Pseudomonad activity, the girl died on the 17th day after hospitalization.

Key words: pseudomonas infection, ecthyma gangrenosum, clinical symptoms, treatment, infants.

Считается, что ГЭ редкая, но хорошо узнаваемая клинически инфекция [4]. Однако реальная практика показывает, что далеко не во всех случаях клинический диагноз выставляется своевременно, а в отдельных случаях ошибочно предполагается течение менингококковой инфекции, что отдалает установление правильного диагноза и значительно ухудшает и без того не очень благоприятный прогноз ГЭ [5].

Клинический случай

Девочка 8 месяцев поступила в Республиканскую детскую инфекционную клиническую больницу (РДИКБ) г. Симферополя на 4-й день болезни с жалобами на повышение температуры тела до 38,7–38,9°C, нарастающую адинамию, сонливость, бледность, появление на коже нескольких элементов геморрагической сыпи, быстро увеличивающихся в размерах.

Из анамнеза болезни известно, что накануне настоящего заболевания, в течение последнего месяца отмечалось 2 эпизода пиодермии на фоне лихорадки, диареи, анемии (Hb – 102–89 г/л) и незначительной лейкопении (Le – $3,5 \times 10^9$ /л). В обоих случаях ребенок госпитализировался в

ЦРБ, где получал антибактериальную терапию и выписывался через 6 и 7 дней соответственно с выздоровлением.

Настоящее заболевание началось через неделю после выписки из стационара с повышением температуры тела до 39,9°C. Лихорадка сохранялась 3 суток, температура тела снижалась после приема парацетамола. Утром, на 4-е сутки болезни, на коже груди, передней брюшной стенки, ладони и голени появились 4 плотные папулы до 0,5 см в диаметре, вишневого цвета, которые быстро увеличивались в размерах (через 3–4 ч от момента появления их размер достигал 3–5 см) и приобретали багрово-вишневую окраску (рис. 1). Параллельно изменениям на коже нарастал интоксикационный синдром.

Машиной скорой медицинской помощи больная была госпитализирована в Центральную районную больницу, а через 6 ч в сопровождении бригады экстренной медицинской помощи в Республиканскую детскую клиническую больницу (РДКБ) с диагнозом: «Сепсис неуточненной этиологии, анемия II степени, лимфопролиферативный процесс?».

Данные анамнеза жизни свидетельствуют, что девочка родилась от 2-й беременности, протекающей с угрозой прерывания, 2-х срочных родов, с весом 3260 г. На грудном вскармливании находилась до 2 месяцев, затем — на искусственном. Развивалась соответственно возрасту, вакцинирована согласно календарю прививок, на «Д» учете не состояла.

При объективном осмотре в РДКБ состояние расценено как очень тяжелое, с отрицательной динамикой за счет развития септического шока. Сознание на уровне комы I. Менингеальные знаки отрицательные. Дыхание спонтанное через ЭТТ. Артериальное давление — 78/48 мм рт. ст. Кожные покровы бледные с восковидным оттенком, отек тканей в области кистей и стоп. Количество геморрагических элементов увеличилось до 12, с расположением на коже грудной клетки, передней брюшной стенки, ладони, предплечьях, бедрах, голени, размером от 0,5 см до 7,0 см в диаметре. В центре элементов — формирующиеся некрозы либо пузыри с мутным желтоватым содержимым. По окружности каждого элемента отмечался распространяющийся синюшный ореол, который увеличивался практически на глазах (рис. 2).

Периферические лимфоузлы размером до 0,5 см, единичные, подвижные, мягкоэластической консистенции, шейной, подмышечной и паховой групп. Слизистая ротоглотки бледно-розовая, миндалины незначительно увеличены, на их поверхности нежный белесоватый налет. При аускультации легких выслушивалось жесткое дыхание, в нижних отделах справа — ослабленное, еди-

ничные влажные хрипы. Тоны сердца приглушенные, тахикардия, систолический шум на верхушке. Живот увеличен в объеме, вздут, чувствителен при пальпации в околопупочной области и нижних отделах. Край печени пальпировался на 5 см ниже реберной дуги, плотноэластической консистенции, гладкий, болезненный при пальпации. Край селезенки выступал на 3 см ниже реберной дуги. Стул жидкий, желто-зеленого цвета с кровянистой слизью. Мочеиспускание по мочевому катетеру, желтого цвета. По желудочному зонду отделялось геморрагическое содержимое.

Результаты лабораторного обследования (первые 72 ч). Анализ крови: Эр. — $2,93 \times 10^{12}/л$; Нб — 88 г/л; тромб. — $144 \times 10^9/л$; лейкоц. — $2,0 \times 10^9/л$; лейкоцитарная формула (расчет на 50 клеток) — метамиелоциты 2%, палочкоядерные — 1%, сегментоядерные — 10%, эозинофилы — 0%, лимфоциты — 34%, моноциты — 3%; СОЭ 5 мм/ч. Анализ мочи: цвет желтый мутный, относительная плотность — 1021; реакция — кислая, белок — 0,033 г/л, глюкоза — отр., желчные пигменты — отр., лейкоциты 10–12 в п/зрения, почечный эпителий 12–14 в п/зрения, эритроциты — 1–2 в п/зрения. Копрограмма: цвет желто-зеленый, неоформленный, лейкоц. — покрывают п/зрения, Эр. — 30–40 в поле зрения, обнаружены обломки мицелия грибов, дрожжи «+». Посев содержимого пузырей: обильный рост *Pseudomonas aeruginosa* (чувствительна к меропенему и ципрофлоксацину, устойчива к аминогликозидам и цефтазидиму). Посев отделяемого из зева: рост *Pseudomonas aeruginosa* и *Candida albicans*. Посев крови: рост *Pseudomonas aeruginosa* (чувствительна к меропенему и ципрофлоксацину, устойчива к аминогликозидам и цефтазидиму) и *Candida albicans* (чувствительна к флюконазолу). Посев кала: патогенные бактерии семейства кишечных не обнаружены. Посев мочи: роста микрофлоры нет. Исследование аспирата костного мозга — признаков гемобластоза нет. ИФА ВИЧ — антитела к ВИЧ не обнаружены. Биохимический анализ крови: общий белок — 41,2 г/л (альбумины — 28,9%), мочевины — 4,2 ммоль/л, креатинин — 0,079 ммоль/л, билирубин — 15,0 мкмоль/л, АСТ — 0,71 мкмоль/л, АЛТ — 0,59 мкмоль/л, глюкоза крови — 4,0 ммоль/л. Коагулограмма: ПТИ — 39%, фибриноген А — 2,0 г/л, ВСК по Ли-Уайту — 1 мин 25 с.

Инструментальные исследования. Рентгенография органов грудной клетки — инфильтративная тень в нижней доле правого легкого. УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства: эхопризнаки нефроза и нефрита, выраженный парез кишечника, гепатоспленомегалия.

На основании клинико-лабораторных исследований выставлен клинический диагноз: эктима гангренозная, вызванная *Pseudomonas aeruginosa*, тяжелая форма. Осложнение основного заболе-



Рис. 1. Элементы поражения кожи через 5–6 ч от момента их появления



Рис. 2. Элементы поражения кожи через 12–15 ч от их первоначального появления

вания: сепсис, вызванный *P. aeruginosa* и *Candida albicans*. Септический шок. ДВС-синдром. Полиорганная недостаточность: кома I; правосторонняя нижнедолевая пневмония, ДН III; энтероколит; нефрит; тонзиллит; гепатопатия. Фоновое состояние: иммунодефицитное состояние неустановленной этиологии.

Лечение проводилось в отделении реанимации и интенсивной терапии и включало стандартный комплекс противошоковой и патогенетической терапии. Антибактериальная терапия (внутривенное введение): в первые 6 ч — цефтриаксон, в 1–3-е сутки — меропенем + цiproфлоксацин. Антимикотическая терапия (внутривенное введение): флюконазол с 1-х суток терапии. Заместительная терапия: человеческий иммуноглобулин для внутривенного введения (ВВИГ, Привиджен) — 0,4 г/кг (в 1-е сутки), свежезамороженная плазма, эритроцитарная масса.

Несмотря на проводимую терапию, состояние ребенка продолжало неуклонно ухудшаться. На 5-й день болезни, через 24–30 ч от момента появления элементов эктимы, синюшный ореол продолжал распространяться, пузыри увеличивались в размерах, некроз в центре элементов расширялся и углублялся (рис. 3).



Рис. 3. Элементы ГЭ через 24–30 ч от момента появления

На 8-й день болезни, через 96–120 ч после появления элементов ГЭ, расширяющийся вглубь и по периферии глубокий некроз в области нескольких поражений преобразовался в глубокие язвы с темным струпом в области дна. Остальные элементы ГЭ представляли собой участок глубокого некроза в центре, покрытого грубой геморрагической коркой, и обширную область некроза кожи по периферии с четкой ограничительной линией (рис. 4).



Рис. 4. Элементы ГЭ через 96–120 ч от момента появления (элементы обработаны раствором повидон-йода (Бетадина))

Параллельно с изменениями на коже нарастала тяжесть общего состояния ребенка за счет прогрессирования синдрома полиорганной недостаточности, панцитопении. Лечение продолжалось с использованием необходимого комплекса интенсивной терапии. Антибиотикотерапия (внутривенное введение) включала: 4–9-е сутки — меропенем + цефтазидим/сульбактам, 10–17-е сутки — цефоперазон/сельбактам. Антимикотическая терапия — флюконазол. Заместительная терапия: свежезамороженная плазма, эритроцитарная масса, тромбоцитарная масса. Несмотря на все проводимые терапевтические мероприятия, девочка умерла на 17-й день от момента госпитализации.

При патолого-анатомическом исследовании были обнаружены морфологические изменения, характерные для сепсиса, в виде двусторонней очаговой пневмонии, разлитого фибринозно-гнойного перитонита, панкреатита, миелоза селезенки, ДВС-синдрома (гиалиновые тромбы в капиллярах, очаги кровоизлияний в коже, легких, селезенке). Выявлен отек головного мозга и мягких мозговых оболочек с вклиниванием миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие. Жировая дистрофия печени. Некротический нефроз. Венозное полнокровие внутренних органов. Акцидентальная трансформация тимуса 5 степени. Данные гистологического исследования тканей: головной мозг — наличие периваскулярного, перицеллюлярного отека, полнокровия капилляров и сосудов мягких мозговых оболочек, гиалиновых тромбов в капиллярах; печень — жировая дистрофия гепатоцитов; селезенка — миелоз, очаги кровоизлияний; легкие — дистелектаз, в просветах альвеол лейкоциты, альвеолярные макрофаги, очаги кровоизлияний; надпочечники — обеднение коркового слоя липидами, полнокровие мозгового слоя; почки — некроз эпителия проксимальных извитых канальцев, венозное полнокровие; поджелудочная железа — островки Лангерганса контурируются четко, очаговая лейкоцитарная инфильтрация, очаги некрозов и кровоизлияний; миокард — диффузный межфибрилярный и периваскулярный отек, рассеянная лейкоцитарная инфильтрация; тимус — дольки щелевидные, деления на слои нет, обеднение ткани лимфоцитами вплоть до оголения ретикулярной стромы, разрастание жировой ткани; кишечник — массивные очаги некроза, очагово-диффузная смешанная воспалительная инфильтрация, лейкоцитарно-фибринозные наложения на серозной оболочке; костный мозг грудины — обычного гистологического строения.

Обсуждение

Известно, что ГЭ на фоне синегнойного сепсиса редко возникает у здоровых детей, обычно заболевание развивается у пациентов с нейтропенией. Кроме того, к основным факторам риска относят также госпитализацию ребенка с иммунодефицитом, причем, чем длительнее госпитализация и антибиотикотерапия, тем вероятнее инфицирование *Pseudomonas aeruginosa* и развитие ГЭ [1, 3, 4]. Так, описаны случаи ГЭ у детей с гипогаммаглобулинемией, нарушениями в фагоцитарном звене иммунитета, злокачественными новообразованиями на фоне химиотерапии либо лечения стероидами [1, 6]. Входными воротами синегнойной инфекции могут являться любые повреждения кожи и слизистых оболочек — царапины, опрелости, пролежни, ожоги, место постановки венозного катетера и т.д. Кроме того, причиной септицемии может быть транслокация *P. aeruginosa* из кишечника [1–3].

В случае, описанном нами выше, иммунодефицит у ребенка не был подтвержден иммунологическими исследованиями, но был заподозрен на основании умеренной лейкопении, сопровождающей течение предыдущих заболеваний, тяжести развившейся ГЭ и сепсиса, вызванного сочетанным поражением *P. aeruginosa* и *C. albicans*. Присутствовали и другие риски развития ГЭ — повторная госпитализация и антибиотикотерапия, гнойничковые поражения кожи, которые могли явиться входными воротами для *P. aeruginosa*. Последующие события укладывались в типичную картину течения ГЭ с развитием синегнойного сепсиса. Наблюдалось классическое поражение кожи в виде плотных геморрагических папул с синюшным ореолом, с быстро развивающимся некрозом в центре элементов. Некроз как бы «сверлил» кожу с образованием язв или прогрессировал с формированием пузырей. Однако, несмотря на характерную картину кожных изменений на фоне нарастающей нейтропении, дебют ГЭ не был распознан своевременно и клинический диагноз был выставлен с запозданием. Основной причиной данной ситуации является редкость заболевания: все врачи, имеющие отношение к лечению данного ребенка, впервые столкнулись с ГЭ в своей врачебной практике.

Тяжелая нейтропения в нашем случае может быть следствием как имеющегося у ребенка иммунодефицита, так и действия экзо- и эндотоксинов *Ps. Aeruginosa*, которые способны ингибировать миграцию гранулоцитов и угнетать кроветворную функцию костного мозга [7]. Исследования Huang свидетельствуют, что лейкопения присутствовала у 24 (57%) из 43 детей с ГЭ. Кроме того, из 10 умерших детей 9 пациентов имели лейкопению при поступлении [1].

Считается, что именно ранняя диагностика ГЭ и установление этиологической связи с *P. aeruginosa* являются ключевым прогностическим фактором выживания больных [1, 5, 6, 10, 11]. Своевременное распознавание клинической картины болезни, этиологического фактора и характера иммунодефицита дает возможность раннего назначения наиболее эффективной противомикробной терапии [1, 5].

Эмпирическая антимикробная терапия обычно начинается с антипсевдомонадных β-лактамов и корректируется после получения чувствительности бактериальной культуры [8–10]. Описанные комбинации антибактериальных препаратов, позволяющие добиться выздоровления больных включали: цефтазидим + амикацин или ципрофлоксацин, меропенем + амикацин или ципрофлоксацин, пиперациллин/тазобактам + амикацин. К препаратам выбора относят цефепим, имепенем и полимиксин В [11]. В описанном нами случае трудность назначения адекватной антибиотикотерапии

заклучалась в устойчивости возбудителя к цефтазидиму. Опубликованные данные подтверждают также эффективность ВВИГ и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора в плане коррекции иммунологических нарушений у больных с иммунодефицитом и новорожденных [6, 12].

Заключение

Представленный нами клинический случай ГЭ с развитием сепсиса смешанной (*P. aeruginosa* и *Candida albicans*) этиологии у ребенка 8 месяцев показывает ключевое значение раннего установления клинического диагноза. Шанс на благоприятный исход заболевания значительно выше, если клинический диагноз устанавливается в первые 6–12 ч от момента появления элементов ГЭ на коже ребенка.

Необходимо учитывать, что быстрое развитие классических кожных проявлений ГЭ у ребенка с нейтропенией типично для сепсиса, вызванного *P. aeruginosa*, и требует незамедлительного назначения антипсевдомонадных β-лактамов.

Благодарность

Авторы выражают признательность за оказанную помощь в написании статьи сотрудникам Республиканской детской клинической инфекционной больницы г. Симферополя: заведующей отделением Э.Р. Мазиновой, врачам Е.Н. Дядюру и В.В. Киржоя, а также врачу-патологоанатому Н.А. Сюрину.

Литература

1. Huang YC, Lin TY, Wang CH. Community-acquired *Pseudomonas aeruginosa* sepsis in previously healthy infants and children: analysis of forty-three episodes. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21:1049–52. DOI:10.1097/01.inf.0000036089.63240.37

2. Vaiman M, Lazarovitch T, Heller L, Lotan G. Ecthyma gangrenosum and ecthyma-like lesions: review article. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015;34:633–639. <https://doi.org/10.1007/s10096-014-2277-6>

3. Zomorodi A, Wald ER. Ecthyma gangrenosum: considerations in a previously healthy child. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21:1161–64. DOI:10.1097/01.inf.0000041791.54201.c4

4. Baltimore RS. *Pseudomonas*, Burkholderia, and Stenotrophomonas. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th ed. Philadelphia: Saunders; 2007. pp. 1208–10.

5. Biscaye S, Demonchy D, Afanetti M, Dupont A, Haas H, Tran A. Ecthyma gangrenosum, a skin manifestation of *Pseudomonas aeruginosa* sepsis in a previously healthy child: A case report. *Chiu. C-H, ed. Medicine.* 2017;96(2):e5507. <http://doi.org/10.1097/MD.00000000000005507>

6. Vos FY, Middelburg TA, Seynaeve C, de Jonge MJ. Ecthyma gangrenosum caused by *Pseudomonas aeruginosa* in a patient with astrocytoma treated with chemotherapy. *J Infect Hemother.* 2010;16:59–61. <https://doi.org/10.1007/s10156-009-0017-0>

7. Yin J, Li C-W, Luo N, et al. *Pseudomonas aeruginosa* sepsis associated with ecthyma gangrenosum in a previously healthy infant: a case report and literature review. *Glob Pediatr Health.* 2015;2:2333794X15591566. <http://doi.org/10.1177/2333794X15591566>

8. Bucak IH, Tümgör G, Mengen E, Temiz F, Turgut M. Ecthyma gangrenosum in a previously healthy pediatric patient and associated facial paralysis and persistent hyperplastic primary vitreous. *The American Journal of Case Reports.* 2012;13:250-253. doi:10.12659/AJCR.883503. <http://doi.org/10.12659/AJCR.883503>

9. Biddeci G, Cutrone M, Mattei I, et al. Ecthyma gangrenosum of the cheek in a 6-month-old infant. *Archives of Disease in Childhood.* 2015;100:55-56. <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2014-306852>

10. Martínez-Longoria CA, Rosales-Solis GM, Ocampo-Garza J, Guerrero-González GA, Ocampo-Candiani J. Ecthyma gangrenosum: a report of eight cases. *Anais Brasileiros de Dermatologia.* 2017;92(5):698-700. <https://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20175580>

11. Amatya B, Tripathi RD, Sharma R, Maharjan L. Ecthyma gangrenosum aggravated by systemic antibiotics: A case report and literature review. *Our Dermatol Online.* 2018;9(1):27-30. <https://dx.doi.org/10.7241/ourdo.20181.8>

12. Almeida JF, Sztajn bok J, Troster EJ, Vaz FA. *Pseudomonas aeruginosa* septic shock associated with ecthyma gangrenosum in an infant with agammaglobulinemia. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2002; 44(3):167-9. <https://dx.doi.org/10.1590/S0036-46652002000300010>

Авторский коллектив:

Рымаренко Наталья Викторовна — профессор кафедры педиатрии с курсом детских инфекционных болезней Медицинской академии им. С.И. Георгиевского Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского, д.м.н.; тел.: +7-978-863-62-33, 8(3652)60-80-22, e-mail: natadoc@yandex.ru

Бобрышева Алена Васильевна — доцент кафедры педиатрии с курсом детских инфекционных болезней Медицинской академии им. С.И. Георгиевского Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского, к.м.н.; тел.: +7-978-831-77-07, 8(3652)60-80-22, E-mail: alona.radost@yandex.ru

Крюгер Елена Александровна — доцент кафедры педиатрии с курсом детских инфекционных болезней Медицинской академии им. С.И. Георгиевского Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского, к.м.н.; тел.: +7-978-721-50-65, 8(3652)60-80-22, e-mail: elena-krjuger@rambler.ru

Халилов Эдем Якубович — ассистент кафедры педиатрии с курсом детских инфекционных болезней Медицинской академии им. С.И. Георгиевского Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского; тел.: +7-978-876-73-25, 8(3652) 60-80-22, e-mail: khalilov.edem@yandex.ru