

СЛУЧАЙ ВЫДЕЛЕНИЯ *STREPTOCOCCUS MASSILIENSIS* ИЗ КРОВИ У ПАЦИЕНТА С МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТОМ

О. В. Лянг^{1,2} ✉, А. В. Пахилова-Попова¹, А. Р. Кабаева¹, О. В. Бойко¹, Н. А. Шамалов¹

¹ Федеральный центр мозга и нейротехнологий Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

² Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

На сегодняшний день *Str. massiliensis*, представитель нормобиоты полости рта человека, был обнаружен в крови пациентов всего дважды (что подтверждают публикации 2004 и 2015 гг.). В неврологическое отделение для проведения дообследования и лечения в плановом порядке поступил пациент с демиелинизирующим заболеванием нервной системы. По результатам лабораторных и инструментальных исследований был выставлен диагноз «менингоэнцефалит», позднее осложненный двусторонней полисегментарной пневмонией, синдромом системной воспалительной реакции и полиорганной недостаточностью. После резкого ухудшения состояния пациента в виде угнетения сознания, нарастания стволовой симптоматики было проведено исследование ликвора на маркеры вирусных и бактериальных инфекций методом ПЦР и выполнен микробиологический посев крови. В крови обнаружен рост и затем методом времяпролетной масс-спектрометрии идентифицирован *Streptococcus massiliensis*, чувствительный к бензилпенициллину, ванкомицину, левофлоксацину, линезолиду, сульфаметоксазолу / триметоприму, эритромицину. Таким образом, ввиду практически полного отсутствия данных о биологической роли *Str. massiliensis*, а также в связи с повышением частоты выделения бактерий рода *Streptococcus* из стерильных жидкостей человека представляется необходимым заострить внимание на данном случае выделения *Str. massiliensis* из крови.

Ключевые слова: менингоэнцефалит, *Streptococcus massiliensis*, MALDI-TOF масс-спектрометрия

Вклад авторов: О. В. Лянг — анализ литературы, написание текста статьи; А. В. Пахилова-Попова — выполнение бактериологических исследований, написание текста статьи; А. Р. Кабаева — написание клинической части текста статьи; О. В. Бойко — написание клинической части текста статьи; Н. А. Шамалов — идея написания и редактирование статьи.

✉ **Для корреспонденции:** Ольга Викторовна Лянг
ул. Островитянова, д. 1, стр. 10, 117997, г. Москва, Россия; lyang@fccps.ru

Статья получена: 15.07.2022 **Статья принята к печати:** 07.08.2022 **Опубликована онлайн:** 08.09.2022

DOI: 10.47183/mes.2022.030

CASE OF *STREPTOCOCCUS MASSILIENSIS* ISOLATION FROM BLOOD OF PATIENT WITH MENINGOENCEPHALITIS

Lyang OV^{1,2} ✉, Pakhilova-Popova AV¹, Kabaeva AR¹, Boyko OV¹, Shamalov NA¹

¹ Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies of the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

² Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

To date, *Streptococcus massiliensis*, the representative of human oral normobiota, was detected in the patients' blood only twice (which was confirmed by the reports published in 2004 and 2015). The patient with the demyelinating disease of the nervous system was routinely admitted to the neurological department for further examination and treatment. The diagnosis of meningoencephalitis was established based on the laboratory and instrumental tests. Meningoencephalitis was later complicated by bilateral multilobar pneumonia, systemic inflammatory response syndrome, and multisystem organ failure. After sharp deterioration of patient's health in the form of the decreased level of consciousness and brainstem symptoms, cerebrospinal fluid was tested by PCR for markers of viral and bacterial infections, and blood was cultured. Bacterial growth was detected in blood culture, and then *Streptococcus massiliensis*, susceptible to benzylpenicillin, vancomycin, levofloxacin, linezolid, sulfamethoxazole/trimethoprim, and erythromycin, was identified by time-of-flight mass spectrometry. Thus, it seems necessary to focus attention on this case of the *Str. massiliensis* isolation from blood due to the near total lack of data on the *Str. massiliensis* biological role and the more frequent isolation of bacteria of the genus *Streptococcus* from sterile human body fluids.

Keywords: meningoencephalitis, *Streptococcus massiliensis*, MALDI-TOF mass spectrometry

Author contribution: Lyang OV — literature review, manuscript writing; Pakhilova-Popova AV — bacteriological testing, manuscript writing; Kabaeva AR — writing clinical parts of the manuscript; Boyko OV — writing clinical parts of the manuscript; Shamalov NA — concept, manuscript editing.

✉ **Correspondence should be addressed:** Olga V. Lyang
Ostrovitianov, 1, str. 10, 117997, Moscow, Russia; lyang@fccps.ru

Received: 15.07.2022 **Accepted:** 07.08.2022 **Published online:** 08.09.2022

DOI: 10.47183/mes.2022.030

Одной из самых распространенных групп микроорганизмов, колонизирующих различные локусы человеческого организма, являются бактерии, относящиеся к роду *Streptococcus*. Помимо широко известных и изученных видов *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus mutans* в последнее десятилетие все больше уделяют внимание и другим представителям данного рода. Важное влияние оказало появление современных и высокотехнологичных методов идентификации микроорганизмов, таких как

метод времяпролетной MALDI-TOF масс-спектрометрии. Все они во многом облегчили задачу идентификации бактерий, однако возникли дополнительные трудности при интерпретации результатов микробиологического исследования и оценке клинической значимости различных бактериальных патогенов, как со стороны медицинского микробиолога, так и со стороны врачей других специальностей. Представленный клинический случай посвящен одному из таких патогенов — *Streptococcus massiliensis*. В связи с небольшим числом публикаций,

посвященных данной теме, необходимо обращать внимание на данный патоген, в особенности в случае его выделения из стерильных в норме локусов.

Описание клинического случая

Пациент Д., 41 год, планово поступил 08.07.2021 в ФГБУ ФЦМН ФМБА России с диагнозом «Демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы» для проведения дообследования и лечения. Из анамнеза известно, что заболел остро, 29.05.2021 появилась сильная головная боль. В течение недели развилась гипертермия до 39 °С, при этом результат ПЦР на COVID-19 отрицателен, КТ легких — без патологии, пациент стал отмечать ухудшение памяти на текущие события. Госпитализирован в стационар 08.06.2021 в связи с развившимися грубыми речевыми нарушениями с диагнозом «острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу». Через 10 дней после улучшения пациент был выписан, однако дома в течение двух недель нарасла слабость в руках и ногах, появились и нарастали общемозговая симптоматика, дезориентация. При повторной госпитализации после проведения МРТ-исследования головного мозга был выставлен диагноз «Некротизирующий геморрагический энцефалит», пациент снова был выписан, после чего планово поступил в ФГБУ ФЦМН ФМБА России в неврологическое отделение. При уточнении анамнеза установлено, что хронические инфекционные заболевания, в том числе придаточных пазух носа, рото- и носоглотки у пациента отсутствуют.

При поступлении состояние пациента было оценено как средней тяжести, сознание ясное, присутствовали выраженные когнитивные, речевые, бульбарные нарушения. Результаты рутинных лабораторных исследований (общий анализ крови и мочи, биохимический профиль, коагулограмма) без существенных отклонений. В ликворе выявлены цитоз до 19 кл./мкл, умеренное повышение концентрации белка до 0,95 г/л и глюкозы до 4,1 ммоль/л. Проведена МРТ. МР-картина была характерна течению энцефалита в медио-базальных отделах обеих височных долей, слева с постгеморрагическим компонентом и формированием участков поствоспалительной энцефаломалиции. Был поставлен диагноз «Менингоэнцефалит».

Ухудшение состояния наступило 12.07.2021: появились менингеальная симптоматика, глазодвигательные нарушения. На следующий день, 13.07.2021, произошли нарушение сознания до уровня сопора, нарастание стволовой симптоматики. В крови и ликворе, взятых 13.07.2021 с целью бактериологического исследования, роста выявлено не было. Пациент был переведен в отделение анестезиологии и реанимации, где через два дня произошло угнетение сознания до умеренной комы, снизилась сатурация, развилась брадикардия. Пациента интубировали и подключили к аппарату искусственной вентиляции легких. По результатам лабораторных анализов выявлены гипергликемия до 9,8 ммоль/л, урикемия до 10,5 ммоль/л, лейкоцитоз до $13,4 \times 10^9/\text{л}$ с дальнейшим нарастанием до $20,4 \times 10^9/\text{л}$, укорочение АЧТВ до 19 с, повышение D-димера до 2925 нг/мл, уровень С-реактивного белка — до 56 мг/л. Несмотря на нарастание маркеров воспаления, температура тела пациента была в диапазоне 36,1–36,8 °С. Результаты ПЦР-исследований ликвора на вирус герпеса 1-, 2-, 6-го типов, микобактерии туберкулеза, вирус Эпштейна–Барр, цитомегаловирус от 15.07.2021

были отрицательными; бактериальный рост также не обнаружен. В качестве осложнений основного заболевания были выявлены двусторонняя полисегментарная пневмония (в бронхоальвеолярном лаваже обнаружены *Acinetobacter baumannii*, *Corynebacterium striatum*, *Klebsiella pneumoniae*), синдром системной воспалительной реакции и полиорганная недостаточность, назначена комплексная антимикробная терапия.

В связи с тяжелым состоянием пациента и сохраняющимся угнетением сознания 19.07.2021 повторно была взята кровь и ликвор для проведения бактериологического культурального исследования, во флаконы «BactAlert Aerobic» и «BactAlert Anaerobic», кровь в объеме 10 мл в каждый флакон, ликвор — в объеме 2 мл в каждый флакон. Флаконы были доставлены в бактериологическую лабораторию в течение 1 ч, инкубация флаконов проводилась в автоматическом гемокультиваторе BactAlert 3D. Через 72 ч в крови во флаконе «BactAlert Anaerobic» был получен рост.

Первичный посев гемокультуры проводили на готовые плотные питательные среды (Биомедиа; Россия): колумбийский агар с бараньей кровью, шоколадный агар с факторами роста, хромогенный агар для обнаружения и подсчета уропатогенных бактерий, агар Макконки, агар Сабуро; инкубировали в анаэробных условиях. Первичный рост получен через 48 ч инкубации при 37 °С на колумбийском кровяном и шоколадном агаре; обнаружены мелкие серые матовые колонии.

Идентификацию микроорганизмов проводили на масс-спектрометре Microflex (Bruker; Германия), работающем по принципу времяпролетной масс-спектрометрии с матрично-ассоциированной лазерной десорбцией ионизацией MALDI-TOF. Применяли метод прямого нанесения чистой культуры на мишень [1]. Данным методом был идентифицирован микроорганизм *Streptococcus massiliensis*. *S. massiliensis* впервые за 2,5 года работы был выделен в биоматериале пациентов ФГБУ ФЦМН ФМБА России.

Обсуждение клинического случая

Стрептококки — это группа аэробных грамположительных сферических микроорганизмов, включающая множество факультативных анаэробов. Стрептококки обитают в самых разнообразных средах человеческого организма, причем не только в качестве патогенов, но и как часть нормального микробиома. По способности вызывать гемолиз при культивировании на кровяном агаре стрептококки подразделяют на альфа-, бета- и гамма-гемолитические. Альфа-гемолитические стрептококки (обычно называемые стрептококками *viridans*) дают зону зеленоватой окраски, образующуюся в результате частичного гемолиза [2]. Стрептококки *viridans* составляют часть нормальной флоры полости рта человека, а также дыхательных, половых и пищеварительных путей [3].

S. massiliensis, относящийся в настоящее время к группе *viridans*, впервые был выделен из крови пациента, поступившего в июне 2004 г. в марсельскую больницу Ла Тимон в Марселе с пулевым ранением в голову. В 2006 г. авторы, выявившие этот новый микроорганизм, опубликовали статью с подробным описанием идентификации [3]. Штамм был назван *massiliensis*, от *Massilia* — древнегреческое и древнеримское название города Марселя, где он был выделен. Колонии, полученные на кровяном агаре, были описаны как поверхностные,

округлые, от белого до сероватого цвета, блестящие, выпуклые, негемолитические, диаметром 1–2 мм через 48 ч при 37 °C в CO₂-обогащенной атмосфере.

Вторая имеющаяся на сегодняшний день публикация в научной литературе, посвященная *S. massiliensis*, вышла в 2015 г. Группа авторов проводила филогенетический анализ 17 видов стрептококков, в том числе *S. massiliensis*, с целью определения мест их обитания. Было продемонстрировано, что *S. massiliensis*, обнаруженный в крови человека, является обычным обитателем полости рта человека [4].

Для определения антибиотикочувствительности было проведено исследование *S. massiliensis* на микробиологическом анализаторе Vitek 2 compact (bioMérieux SA; Франция) с использованием карты Vitek 2 AST-ST03. На картах AST турбидиметрическим методом детекции можно определить минимальную ингибирующую концентрацию антибиотика и проанализировать при помощи специализированного программного обеспечения AES. Интерпретацию результатов проводили в соответствии с критериями EUCAST-2021. Была получена чувствительность к следующим антибактериальным препаратам: бензилпенициллин, ванкомицин, левофлоксацин, линезолид, сульфаметоксазол/триметоприм, эритромицин. Этиологическая роль данного микроорганизма сомнительна, при этом риск возможной контаминации минимизирован за счет использования при взятии венозной крови на посев

стандартной операционной процедуры, разработанной на основе Российских практических рекомендаций по преаналитическому этапу микробиологических исследований [5].

Результаты контрольных бактериологических исследований крови и ликвора от 28.07.2021 и 02.08.2021 были отрицательными. Пациент в удовлетворительном состоянии был переведен 16.08.21 в неврологическое отделение, а затем в отделение медицинской реабилитации, выписан 10.09.21 со значительным регрессом неврологической симптоматики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы в отечественной и зарубежной литературе участились сообщения о случаях выделения бактерий рода *Streptococcus* из крови человека и других стерильных жидкостей. Возможно, это связано с увеличением количества иммунокомпрометированных пациентов с первичными и вторичными иммунодефицитными состояниями. Отмечены также случаи выделения стрептококков из крови пациентов с различными неврологическими заболеваниями и заболеваниями сердечно-сосудистой системы [6–8]. По этой причине случаи выделения «редких» видов бактерий рода *Streptococcus* требуют пристального внимания, как со стороны медицинских микробиологов, так и со стороны врачей других специальностей.

Литература

1. Чеботарь И. В., Поликарпова С. В., Бочарова Ю. А., Маянский Н. А. Использование времяпролетной масс-спектрометрии с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией (MALDI-TOF MS) для идентификации бактериальных и грибковых возбудителей III–IV групп патогенности. *Лабораторная служба*. 2018; 7 (2): 78–86.
2. Bush LM, Vazquez-Pertejo MT. MSD Manual for the Professional. Streptococcal Infections. 2021. Available from: <https://www.msmanuals.com/professional/infectious-diseases/gram-positive-cocci/streptococcal-infections>.
3. Glazunova OO, Raoult D, Roux V. *Streptococcus massiliensis* sp. nov., isolated from a patient blood culture. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2006; 56 (Pt 5): 1127–31.
4. Póntigo F, Silva C, Moraga M, Flores SV. *Streptococcus massiliensis* in the human mouth: a phylogenetic approach for the inference of bacterial habitats *Genetics and Molecular Research*. 2015; 14 (4): 19184–90.
5. Алиева Е. В., Кафтырева Л. А., Макарова М. А., Тартаковский И. С. Практические рекомендации по преаналитическому

- этапу микробиологических исследований. Часть I. Бактериологические исследования. *Лабораторная служба*. 2020; 9 (2): 45–66.
6. Hachiya Y, Miyata R, Tanuma N, Hongou K, Tanaka K, Shimoda K, et al. Autoimmune neurological disorders associated with group-A beta-hemolytic streptococcal infection. *Brain Dev*. 2013; 35 (7): 670–4. DOI: 10.1016/j.braindev.2012.10.003. Epub 2012 Nov 9. PMID: 23142103.
7. Madathil S, Matsumoto S, Mathews KD, Glykys J. Central Nervous System Infections Due to *Streptococcus anginosus* Group: A Single-Center Case Series. *J Child Neurol*. 2022; 37 (3): 210–7. DOI: 10.1177/08830738211052132. Epub 2021 Dec 1. PMID: 34851209.
8. Bhatia NS, Farell JJ, Sampath R, Ranken R, Rounds MA, Ecker DJ, et al. Identification of *Streptococcus intermedius* central nervous system infection by use of PCR and electrospray ionization mass spectrometry. *J Clin Microbiol*. 2012; 50 (12): 4160–2. DOI: 10.1128/JCM.01296-12. Epub 2012 Oct 3. PMID: 23035188; PMCID: PMC3502992.

References

1. Chebotar IV, Polikarpova SV, Bocharova YuA, Mayanskij NA. Ispol'zovanie vremyaproletnoj mass-spektrometrii s matrichno-aktivirovannoj lazernoj desorbciiej/ionizaciej (MALDI-TOF MS) dlya identifikacii bakterial'nyx i gribkovyx vozбудitelej III–IV grupp patogennosti. *Laboratornaya sluzhba*. 2018; 7 (2): 78–86. Russian.
2. Bush LM, Vazquez-Pertejo MT. MSD Manual for the Professional. Streptococcal Infections. 2021. Available from: <https://www.msmanuals.com/professional/infectious-diseases/gram-positive-cocci/streptococcal-infections>.
3. Glazunova OO, Raoult D, Roux V. *Streptococcus massiliensis* sp. nov., isolated from a patient blood culture. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2006; 56 (Pt 5): 1127–31.
4. Póntigo F, Silva C, Moraga M, Flores SV. *Streptococcus*

- massiliensis* in the human mouth: a phylogenetic approach for the inference of bacterial habitats *Genetics and Molecular Research*. 2015; 14 (4): 19184–90.
5. Alieva EV, Kaftyreva LA, Makarova MA, Tartakovskij IS. Prakticheskie rekomendacii po preanaliticheskomu ehtapu mikrobiologicheskix issledovanij. Chast' I. Bakteriologicheskie issledovaniya. *Laboratornaya sluzhba*. 2020; 9 (2): 45–66. Russian.
6. Hachiya Y, Miyata R, Tanuma N, Hongou K, Tanaka K, Shimoda K, et al. Autoimmune neurological disorders associated with group-A beta-hemolytic streptococcal infection. *Brain Dev*. 2013; 35 (7): 670–4. DOI: 10.1016/j.braindev.2012.10.003. Epub 2012 Nov 9. PMID: 23142103.
7. Madathil S, Matsumoto S, Mathews KD, Glykys J. Central

Nervous System Infections Due to *Streptococcus anginosus* Group: A Single-Center Case Series. *J Child Neurol*. 2022; 37 (3): 210–7. DOI: 10.1177/08830738211052132. Epub 2021 Dec 1. PMID: 34851209.

8. Bhatia NS, Farrell JJ, Sampath R, Ranken R, Rounds MA, Ecker DJ,

et al. Identification of *Streptococcus intermedius* central nervous system infection by use of PCR and electrospray ionization mass spectrometry. *J Clin Microbiol*. 2012; 50 (12): 4160–2. DOI: 10.1128/JCM.01296-12. Epub 2012 Oct 3. PMID: 23035188; PMCID: PMC3502992.