

**С.Ю. Семькин¹, С.С. Постников², С.В. Поликарпова³,
В.П. Нажимов¹, М.Ю. Чернуха⁴, Л.В. Авакян¹**

¹ Российская детская клиническая больница, Москва

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.Н. Пирогова, Москва

³ Городская клиническая больница №15, Москва

⁴ Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, Москва

***Burcholderia cepacia* – новая угроза для больных муковисцидозом**

В статье дана краткая характеристика нового для больных муковисцидозом грозного возбудителя *B. cepacia complex*, описаны условия, способствующие инфицированию этим патогеном, реакции больного на эту инфекцию. Приведены собственные данные о распространенности и чувствительности *B. cepacia complex* среди больных муковисцидозом, получавших лечение в отделении медицинской генетики РДКБ в 2009–2010 гг. Описаны случаи *cepacia*-синдрома с фатальным исходом.

Ключевые слова: муковисцидоз, *B. cepacia complex*, условия инфицирования, *cepacia*-синдром.

Контактная информация: Семькин Сергей Юрьевич.

E-mail: dr.semykin@mail.ru

© Коллектив авторов, 2013

Респираторный тракт больных муковисцидозом (МВ) уже в первые годы жизни в силу врожденной несостоятельности мукоцилиарного клиренса и антимикробной защиты заселяется многими представителями микромира (собственного и экзогенного) с формированием хронической инфекции [1].

Типичными патогенами считаются *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *H. influenza*. Выделяются и другие не ферментирующие глюкозу микробы – *Alcaligenes xylosoxidans*, *Ralstonia pickettii*.

В конце 70-х – начале 80-х годов XX века появилось несколько сообщений о выделении у больных

МВ *B. cepacia* (открыта Уолтером Буркхолдером в 1950 году в гниющем луке). Первое детальное описание клинического значения *B. cepacia* было опубликовано в 1984 году Isles [2]. Этот же автор показал нарастающую роль колонизации и инфекции *B. cepacia* в МВ-центре г. Торонто и описал так называемый *cepacia*-синдром как тяжелую, быстро прогрессирующую дыхательную недостаточность, обусловленную некротизирующей пневмонией с лихорадкой, лейкоцитозом, значительным ускорением СОЭ и бактериемией примерно у 20% всех больных, инфицированных *B. cepacia*. Вскоре была показана возможность

S.Yu. SEMYKIN, S.S. POSTNIKOV, S.V. POLIKARPOVA, V.P. NAZHIMOV, M.Yu. CHERNUKHA, L.V. AVAKYAN

***Burcholderia Cepacia* – new threat for the patients with cystic fibrosis**

The article briefly characterizes *B. cepacia complex* – a new threatful pathogen for the patients with cystic fibrosis; the conditions facilitating ingress of infection with this agent and the patient's response to infection are described. The authors' own data on *B. cepacia complex* prevalence and sensitivity in population of the patients with cystic fibrosis, who were treated in the Department of Medical Genetics, Russian Children's Clinical Hospital, in 2009–2010. Fatal cases of *cepacia*-syndrome are described.

Key words: cystic fibrosis, *B. cepacia complex*, infection conditions, *cepacia*-syndrome.

как внутрибольничной трансмиссии *B. cepacia* (не только среди больных МВ), так и распространения ее через социальные контакты. Это потребовало введения в Западной Европе жесткого инфекционного контроля, в частности, выделения из общей массы поступающих больных инфицированных *B. cepacia*, а также прекращения спонсорской поддержки летних лагерей для больных МВ. Опасность этой инфекции состоит еще и в том, что она служит противопоказанием к пересадке легких (за исключением геномвара I и частично II типа) – одной из спасительных мер у больных МВ.

Другие возможные факторы риска заражения [3, 4]:

- ▶ возраст больных (например, встречаемость у детей до 1 года – 0,5%, а у взрослых – 3,4–5,7%);
- ▶ фоновое тяжелое состояние легких (хроническая колонизация *P. aeruginosa*);
- ▶ длительное (повторное) лечение аминогликозидами и ингаляции колистином;
- ▶ нарушение толерантности к глюкозе/диабет;
- ▶ тип геномвара *Vcc*;
- ▶ контаминированное оборудование, лекарства и продукты;
- ▶ низкий инфекционный контроль в отделении (у амбулаторных больных *Vcc* высевается в 7,7% случаев, у госпитальных – в 55%).

G. Connet (1998) выделяет три типа реакции больного на инфекцию, вызываемую *B. cepacia* [4].

1. Отсутствие явных изменений в респираторном тракте – явление, сходное с носительством и возможностью спонтанной элиминации [5].

2. Быстрое ухудшение респираторных функций с лихорадкой, потерей массы тела, требующее неотложной стационарной помощи. Возможен благоприятный исход.

3. Фатальное течение инфекции.

Обладая регуляторной системой *quorum sensing* и такими факторами патогенности, как пили, адгезин, гемолизин и (особенно) эндотоксин, *B. cepacia* оказывает значительное влияние на течение бронхолегочного процесса как независимый фактор преждевременной смерти больных МВ. Кроме того, у *B. cepacia* необычно большой геном (в 2 раза больше, чем у *E. coli*, и в 1,5 раза, чем у *P. aeruginosa*), что делает ее очень пластичной и адаптивной, склонной к мутациям. При этом формируется несколько механизмов резистентности. Главный из них – продуцирование энзимов, инактивирующих антибактериальные средства. Среди других: снижение проницаемости клеточной стенки, внутриклеточный механизм выталкивания (*efflux pump*) и образование биоплен-

ки [1, 5]. Кроме того, свою роль в формировании резистентности играет селективное давление, которое создает большое количество антибиотиков (АБ), назначаемых этим больным.

Разная реакция больных на инфекцию *B. cepacia* – от толерантной до катастрофической – скорее всего связана с тем, что *B. cepacia* – не единый организм, а бактериальный комплекс (*Vcc*), состоящий из 17 геномных видов (геномоваров) со сходными фенотипическими и различными генотипическими характеристиками, определяющими их разную эпидемичность и патогенность. При этом больные инфицируются каким-то одним штаммом. Хотя все виды *Vcc* могут быть обнаружены в мокроте больных МВ, в большинстве случаев (85–93%) выделяются *B. multivorans* (геномовар II) и *B. cenocepacia* (геномовар III) в соотношении 1:2,3 [6, 7]. Геномовар *B. cenocepacia* обладает наибольшей трансмиссивностью (прежде всего штамм ET-12) и вирулентностью с высоким уровнем смертности (особенно штамм ST 040), а штамм ST-06 хотя и контагиозен, но не смертелен.

Эти факты указывают на переменную патогенность штаммов даже в пределах одного геномвара, поэтому прогноз не может быть одинаковым для всех больных, инфицированных *B. cepacia complex*. Он зависит от таких факторов, как тип геномвара, штамм геномвара, его трансмиссивность и патогенность. Возможно также, что вполне «миролюбивые» штаммы *B. cenocepacia* могут усиливать свою вирулентность (переход персистентной инфекции в острую) с развитием *cepacia*-синдрома под влиянием приводящих обстоятельств, например, наслоения RCV-инфекции [8], приеме иммунодепрессантов или инфицирования *de novo* *P. aeruginosa* [9, 10].

Цель исследования: выявление особенностей течения *Vcc*-инфекции у больных МВ, получавших лечение в отделении медицинской генетики Российской детской клинической больницы (РДКБ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В 2009–2010 годах под нашим наблюдением находились 44 больных МВ в возрасте 3–17 лет (девочек – 28, мальчиков – 16), выделивших из мокроты *Vcc*.

Мокроту на флору исследовали культуральным методом (С.В. Поликарпова): у 17 детей – однократно, а у 27 – повторно после лечения с идентификацией геномвара (М.Ю. Чернуха). Рост на селективном агаре для *B. cepacia complex* (BCSA) наблюдали при $t=37$ °C через 24 часа и при $t=30$ °C через 48 часов. Рост бактерий при $t=42$ °C в L-бульоне контролировали через 48 часов по наличию мутности.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего из мокроты 44 больных было выделено 83 штамма основных патогенов, распределение которых представлено в *таблице 1*. Обращает на себя внимание малое количество штаммов *P. aeruginosa* по сравнению с *Vcc*, что наводит на мысль о возможных конкурентных отношениях этих представителей микромира. Определение геновара у 27 больных выявило только 1-й его вариант – *V. cerasacia* IIIA.

Таблица
Спектр бактериальной флоры у больных МВ (n=44)

Возбудитель	Содержание (количество штаммов)	
	абс	%
<i>P. aeruginosa muc</i>	5	6,1
<i>P. aeruginosa sm</i>	7	8,4
<i>S. aureus</i> (MSSA)	27	32,5
<i>V. cerasacia complex</i>	44	53

При повторном бактериологическом исследовании мокроты у 41 из 44 больных *V. cerasacia complex* продолжала выделяться, существенно не влияя на тяжесть состояния (1-й тип реакции по *Connet*), а у четверых больных развился *cerasacia*-синдром – у одного больного с благоприятным исходом (II тип по *Connet*), а у троих больных с фатальным течением (III тип).

Приводим клинические примеры двух последних вариантов течения *cerasacia*-синдрома.

II тип реакции (по *Connet*) на инфекцию *Vcc*. Больной *E.*, 12 лет, регулярно с 6 лет наблюдается в отделении медицинской генетики РДКБ по поводу смешанной формы муковисцидоза (генетический диагноз: delF508/delF508; микробиологический диагноз: *P. aeruginosa sm et muc, S. aureus*). 19.03.2009 г. в очередной раз поступил с жалобами на значительное ухудшение самочувствия и состояния в последнее время, лихорадку, сильный кашель, нарастающую бледность, одышку. При поступлении состояние очень тяжелое за счет дыхательной недостаточности (SpO₂ – 84%). В легких по всем полям множественные влажные хрипы, частый кашель со скудной гнойной мокротой. Тахикардия, тоны сердца глухие. На рентгенограмме в день поступления в области верхней и средней долей справа определялось выраженное уплотнение легочной ткани неоднородного характера с признаками уменьшения объема заинтересованных областей (ателектатический компонент). В посевах мокроты получен рост *V. cerasacia* 10⁵, высокочувствительной к цефтазидиму, ко-тримоксазолу и умеренно чувствительной к левофлоксацину, цiproфлоксацину, цефтриаксону. Среди других признаков диагностированного в данном случае *cerasacia*-синдрома нужно назвать гиперлейкоцитоз-21.

В соответствии с бактериограммой было проведено лечение ко-тримоксазолом (20 мг/кг по три-метоприму), цефтазидимом (250 мг/кг), а также АЦЦ (400 мг, 3 раза в день) и ингаляциями пульмозима (2,5 мг, 2 раза в день). Проведен постуральный дренаж.

За время пребывания в стационаре (33 дня) состояние больного постепенно улучшилось, нормализовалась температура, исчезла одышка в покое, восстановились двигательная активность и аппетит, кашель стал редким, мокрота посветлела, в легких (преимущественно справа) сохранялось небольшое количество влажных хрипов, SpO₂ – 98%. На контрольной рентгенограмме легочные поля одинаковой прозрачности, легочный рисунок усилен за счет перибронхиального компонента и пневмофиброза.

III тип реакции (по *Connet*) на инфекцию *Vcc*. Больная *Ш.*, 17 лет, наблюдалась в отделении медицинской генетики РДКБ с 1996 года по поводу смешанной формы муковисцидоза (генетический диагноз: delF508/delF508). На фоне периодического высева *S. aureus* отмечалось средне-тяжелое течение заболевания. Утяжеление состояния после наложения синегнойной инфекции и постепенного формирования пневмофиброза, билиарного цирроза печени, отягощенного сахарным диабетом с задержкой физического и полового развития. Первый высев *V. cerasacia* – в ноябре 2010 года, чувствительность к цефтазидиму и ко-тримоксазолу.

В начале февраля 2011 года резкое ухудшение состояния с интенсивным кровохарканьем, болями в левой половине грудной клетки, выраженной одышкой. Поступила в приемное отделение РДКБ в крайне тяжелом состоянии 24.02.2011 г. Адинамична, занимает вынужденное положение. Кожные покровы бледные, с серым оттенком, акроцианоз. Кашель непродуктивный. В легких дыхание ослаблено с обеих сторон, по всем полям выслушиваются влажные хрипы. Тахипноэ, тахикардия. Гепатоспленомегалия. Задержка физического и полового развития. Sat – 73%.

Фото. Рентгенологическая картина *cerasacia*-синдрома



На рентгенограмме (*фото*) тотальное снижение пневматизации с обеих сторон за счет сливающихся инфильтративных теней. Диагноз: *cepacia*-синдром. По тяжести состояния из приемного покоя переведена в отделение реанимации, где, несмотря на проводимую интенсивную антибактериальную терапию (ко-тримоксазол 20 мг/кг по триметоприму, цефтазидим 250 мг/кг, метрогил 50 мг/кг), кислородную поддержку и аппаратное дыхание, девочка умерла при явлениях нарастающей сердечно-легочной недостаточности.

Патологоанатомическое заключение: некротическая пневмония, что соответствует картине *cepacia*-синдрома.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

По данным М.Ю. Чернухи [11] и Г.В. Алексеевой [12], клинические штаммы комплекса *B. cepacia*, циркулирующие в различных стационарах г. Москвы и у больных МВ, относятся к геномовару IIIА (*B. cenocepacia*). Это подтверждают и наши данные.

Выше сказано о вариабельной патогенности даже в пределах одного геномовара, об их условном делении на персистентные и агрессивные формы. У 42 больных инфицирование *Vcc* практически никак не сказалось на их состоянии (I тип реакции по *Connet*), только у одного больного течение бронхолегочного процесса приняло угрожающий характер (штамм ST-040) – II тип реакции по *Connet*.

В фатальном исходе сыграли свою роль отягчающие факторы: возраст больной (17 лет), фоновое тяжелое состояние легких, цирроз печени, сахарный диабет, отставание в физическом и половом развитии, повторное применение аминогликозидов и ингаляции колестилина. Проявляет себя и так называемый феномен взаимного отягощения – сосуществование в респираторном тракте больного двух близкородственных бактерий – *B. cepacia* и *P. aeruginosa* (*B. cepacia* ранее относилась к роду псевдомонад).

ВЫВОДЫ

Уточненный генетический диагноз инфекции (тип и штамм геномовара), вызванной представителями *B. cepacia complex*, поможет в оценке прогноза результатов клинических исходов и снабдит врачей важной информацией, касающейся патогенности и трансмиссивности *B. cepacia complex*, так как само по себе инфицирование *Vcc* – не приговор.

По предварительным данным, в популяции детей с МВ в г. Москве циркулируют преимущественно

штаммы *B. cepacia complex*, относящиеся к геномовару *B. cenocepacia* (III А). *B. cepacia complex* – оппортунистическая инфекция, которая ведет себя «миролюбиво» у подавляющего большинства наших больных. Для развития *cepacia*-синдрома в силу условно-патогенного характера этой инфекции требуется ряд предрасполагающих факторов: на наш взгляд, это может быть сахарный диабет, цирроз, наличие в мокроте мукоидных штаммов синегнойной палочки (адгезия *Vcc* усиливается в присутствии *P. aeruginosa*), повторное применение аминогликозидов и колестилина.

Литература

1. *Continho H.* Burkholderia cepacia complex: virulence characteristics, importance and relationship with cystic fibrosis. *Judian J med Sci* 2007; 61 (7).
2. *Isles A.I., et al.* Pseudomonas cepacia infection in cystic fibrosis: emerging problem. *J pediatr* 1984; 104: 206–10.
3. *Hoiby N.P.* Aureginosa infection in cystic fibrosis. Diagnostic and prognosis significans of *P. aeruginosa* precipitins determined by means of crocked immunoelectrophoresis. *Acta Pathol. Microbiol. Scand (C)* 1977, Suppl 262:3–96.
4. *Connet G.* Respiratory management *B. cepacia*. In.: *Practical Guidelines for cystic fibrosis care.* Solvay Helctcare 1998, p. 26–27.
5. *Чернуха М.Ю. и соавт.* Антибиотикорезистентность и формирование биопленок клинических штаммов бактерий комплекса *B. cepacia* // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*, 2006, № 2, прилож. 1, с. 41–42.
6. *Mehenthalingam E., et al.* Infection with Burkholderia cepacia complex genomovars in patients with cystic fibrosis: ovalent transmissible strains of genomovar III can replace *B. multivorans*. *COB* 2001: 33: 1469–75.
7. *Dverinek P., et al.* Diversity of the par B and rep A genes of the Burkholderia cepacia complex and their utility for rapid identification of *B. cenocepacia*. *BMC Microbiology* 2008; 8: 44.
8. *Wirtzmahn K.A., et al.* Successful treatment of three cases of cepacia cyndrome triggered by RSV in cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology Suppl.* 20: 301.
9. *Denis M. St., et al.* Infection with Burkholderia cepacia complex bacteria and pulmonary exacerbation of cystic fibrosis. *Chest* 2007; 131: 1188–96.
10. *McClellan S., Callaghan M.* Burkholderia cepacia complex: epithelial cell-pathogen confrontation and potential for therapeutic intervention. *J Med Microbiol* 2009; 58: 1–12.
11. *Чернуха М.Ю.* Реализация патогенности бактерий *B. cepacia* при разных формах инфекций // Автореф. дисс. д-ра мед. наук. – М., 2008.
12. *Алексеева Г.В.* Эпидемиологические и микробиологические особенности хронической инфекции, вызванной *B. cepacia* у больных МВ // Автореф. канд. мед. н. – М., 2011.