

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ И ИСХОДЫ БАКТЕРИЕМИИ *BURKHOLDERIA CENOCEPACIA* В СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ

И.А. Курмуков, А.М. Пронина, Ш.Р. Кашия, Н.С. Багирова, Н.В. Дмитриева, З.В. Григорьевская, И.Н. Петухова, И.В. Терещенко

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина, Москва, Россия

Burkholderia cenocepacia bacteremia in the oncology clinic: clinical features and outcomes

I.A. Kurmukov, A.M. Pronina, Sh.R. Kashiya, N.S. Bagirova, N.V. Dmitrieva, Z.V. Grigor'yevskaya, I.N. Petuhova, I.V. Tereshchenko

National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin, Moscow, Russia

Резюме

Цель: описание клинического течения и исходов при бактериемии *Burkholderia cenocepacia* у пациентов, получающих противоопухолевое лечение.

Материалы и методы: десять взрослых пациентов с микробиологически подтвержденной катетер-ассоциированной бактериемией *Burkholderia cenocepacia*. Идентификация микроорганизмов проводилась масс-спектрометрическим анализом белковой фракции микробной клетки; чувствительность к антимикробным препаратам определяли на микробиологических анализаторах «Microscan WalkAway 40/96 Plus» (Германия) или «VITEK 2» (Франция).

Результаты: в большинстве случаев клиническая картина бактериемии была неявной, что затруднило быстрое выявление инфекции кровотока стандартными клиническими инструментами диагностики. Постоянным симптомом была лихорадка; лейкоцитоз или лейкопения, которые можно было бы связать с инфекцией, не зафиксированы. Во всех случаях антибиотикотерапию начинали с первых суток появления симптомов инфекции. Септический шок осложнил течение бактериемии только в одном наблюдении. У всех пациентов с имплантированными венозными порт-системами они были колонизированы и в последующем удалены. После микробиологической идентификации коррекция эмпирической антибиотикотерапии потребовалась в 7 случаях. Все пациенты были излечены и продолжили планировавшееся ранее противоопухолевое лечение.

Заключение: учитывая низкую вероятность спорадических случаев, выявление в медицинском учреждении более 1 случая бактериемии *Burkholderia cenocepacia* за небольшой промежуток времени должно быть поводом для проведения санитарно-эпидемиологического расследования. Эмпирическая антибиотикотерапия, применяющаяся в настоящее время при фебрильной нейтропении, клинически эффективна в большинстве случаев *Burkholderia cenocepacia*, однако пероральный прием антибиотиков не обеспечивает эрадикацию возбудителя из внутреннего просвета венозных катетеров. Идентификация возбудителя и определение чув-

Abstract

Aim of the study: To determine clinical course of *Burkholderia cenocepacia* bacteremia and outcomes in patients receiving cancer therapy.

Materials and methods: We identified 10 adult patients with culture-verified catheter-related *Burkholderia cenocepacia* bacteremia. Pathogens were identified with protein mass spectrometry of bacteria cells. Testing for the «Microscan WalkAway 40/96 Plus» (Germany) did antibiotic sensitivity or «VITEK 2» (France).

Results: In the majority of cases course of bacteremia was indolent; this fact precluded its rapid identification with standard procedures for diagnosing bloodstream infection. All patients developed fever but we revealed neither leukocytosis nor leucopenia which could be attributed to active infection. However, antibiotic treatment was initiated during the 24 h after the first signs of infection in all cases. In one patient bacteremia was complicated with septic shock. We revealed that *Burkholderia cenocepacia* was able to form biofilms and persist in implanted venous port systems after treatment and in order to eradicate the pathogen venous catheters had to be removed despite effective antibacterial treatment. Initial treatment was prescribed empirically and further antibacterial treatment was adjusted based on sensitivity testing results in 7 patients. *Burkholderia cenocepacia* eradication rate was 100% and all patients were cured and were able to continue prescribed cancer therapy afterwards.

Conclusion: given to the low frequency of *Burkholderia cenocepacia* sporadic infections, clinicians must be aware of the possibility of drugs and medical supplies contamination with this pathogen. If one reveals ≥ 1 case of *Burkholderia cenocepacia*-associated infection the internal investigation must be initiated. Empiric antimicrobial therapy widely prescribed to treat febrile neutropenia in cancer patients is effective in these cases. However, it cannot eradicate the pathogen from inner lumen of implanted venous catheters. Identification of the possible pathogen in blood cultures and antibiotics sensitivity testing using microbiological analyzers prompts the diagnosis of bacteremia and prescription of most effective therapy.

ствительности к антимикробным препаратам с помощью микробиологических анализаторов способствует быстрой диагностике инфекции кровотока и адекватной коррекции эмпирической антибиотикотерапии.

Ключевые слова: *Burkholderia cenocepacia*; бактериемия; госпитальная эпидемиология; внутрибольничная инфекция; антибиотикорезистентность; полностью имплантируемые порт-системы.

Введение

Burkholderia cenocepacia, грамотрицательная неферментирующая бактерия, важный представитель бактерий комплекса *Burkholderia cepacia* (геновар III), относится к условно-патогенным бактериям и в Российской Федерации имеет существенное значение как возбудитель инфекции дыхательных путей у пациентов с муковисцидозом [1]. Частота инфекции кровотока, вызванной *B. cenocepacia* у пациентов без муковисцидоза, в общем очень невелика и ограничена, как правило, либо спорадическими случаями внебольничного инфицирования при внутривенных инъекциях (например, у героиновых наркоманов), либо внутрибольничными эпидемическими вспышками, обычно вследствие нарушения санитарно-эпидемических правил приготовления или использования растворов для внутривенных инфузий [2]. Клиническая и эпидемическая важность *B. cenocepacia* связана с удивительной природной и приобретаемой устойчивостью к антибактериальным препаратам и дезинфицирующим средствам, применяемым в медицине [3], а вызванная этим возбудителем бактериемия — высокой атрибутивной летальностью [4]. В феврале — марте и августе 2018 г. в клиниках НИИ клинической онкологии бактериемия *B. cenocepacia* была выявлена у 10 пациентов. Проведенный после первых двух выявленных случаев бактериемии аудит полученного пациентами противоопухолевого и сопроводительного лечения, санитарное обследование использовавшихся для лечения помещений и оборудования существенных нарушений не обнаружил. При повторных микробиологических исследованиях содержимого флаконов и ампул (фабричного производства и с ненарушенной упаковкой), отобранных из списка лекарств и тех же производственных серий, которые получали пациенты с выявленной бактериемией, из раствора, содержавшегося в одной из ампул дексаметазона, был получен рост *Enterobacter kobei*, в связи с чем весь препарат «подозрительной» серии был изъят из обращения. Одновременно прекратились и новые случаи заражения *B. cenocepacia*. При повторном выявлении бактериемии *B. cenocepacia* в середине августа 2018 г. было проведено аналогичное санитарно-эпидемическое расследование

Key words: *Burkholderia cenocepacia*; bloodstream infection; hospital epidemiology; nosocomial infection; antimicrobial resistance; totally implantable venous access port.

и микробиологическое исследование препаратов производственных серий, полученных пациентами. Из содержимого одной ампулы дексаметазона был получен рост *Ralstonia pickettii* (*Ralstonia mannitolilytica*). В течение месяца после изъятия из обращения дексаметазона этой серии (иной, чем при первой эпидемической вспышке, но того же производителя) новые случаи заражения *B. cenocepacia* не выявлены.

Цель исследования — описание случаев бактериемий *B. cenocepacia*, выявленных в феврале — августе 2018 г. у пациентов, получавших противоопухолевое лечение в нашей клинике.

Материалы и методы

Десять взрослых пациентов (медиана возраста 53,5 года), получавших лечение по поводу злокачественных новообразований, с микробиологически подтвержденной бактериемией *Burkholderia cenocepacia*. Все пациенты получали дексаметазон «подозрительных» серий либо в связи с противоопухолевой химиотерапией (9 пациентов), либо в раннем послеоперационном периоде (1 пациент).

Микробиологическое исследование проведено в лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии нашего института. Для идентификации чистой культуры микроорганизмов использовали масс-спектрометрический анализ белковой фракции микробной клетки на приборе «MALDI-TOF Microflex LT» (Германия) с общей базой данных, включающей более 5000 микроорганизмов. Результат видовой идентификации считали высоковероятным при индексе достоверности не менее 2,300. Чувствительность к антимикробным препаратам определяли с помощью микробиологических анализаторов «Microscan WalkAway 40/96 Plus» (Германия) и «VITEK 2» (Франция).

Проспективно фиксировали клинические и лабораторные данные при развитии клинических проявлений инфекции: витальные функции, наличие возможных очагов инфекции, уровень лейкоцитов и выраженность сдвига лейкограммы влево, уровень прокальцитонина, результаты микробиологического исследования биологических жидкостей и удаленных устройств венозного доступа, а также проводившееся антибактериальное лечение,

его эффективность и длительность. Ретроспективно установили момент введения дексаметазона «подозрительных» серий (то есть вероятного инфицирования) и время, прошедшее до первых клинических проявлений. Для объективизации симптомов и понимания возможности клинического предположения инфекции кровотока для каждого пациента на момент развития лихорадки оценивали проявления синдрома системного воспалительного ответа

(ССВО) [5] и клинической вероятности инфекции кровотока [6]. Демографические и исходные данные пациентов приведены в таблице 1.

Результаты и обсуждение

Основным и постоянным клиническим проявлением инфекции кровотока, вызванной *V. сепосерасіа*, была лихорадка (табл. 2). У 4 пациентов лихорадка возникла в первые сутки после

Таблица 1

Общие сведения о пациентах, включенных в исследование

Пациент*	Возраст (полных лет)	Пол	Диагноз опухолевого заболевания	Лечение опухолевого заболевания
A	44	Женский	Рак яичников (низкодифференцированная аденокарцинома)	Комбинированное лечение (2014 – 2018); химиотерапия
B	57	Женский	Рак молочной железы	Химиотерапия (неoadьювантный режим)
C	44	Женский	Рак яичников (серозная аденокарцинома)	Комбинированное лечение (2015 – 2018); химиотерапия
D	69	Женский	Рак слепой кишки	Комбинированное лечение (2017 – 2018); химиотерапия
E	50	Женский	Рак поджелудочной железы	Химиотерапия
F	69	Мужской	Рак поджелудочной железы	Комбинированное лечение (2017 – 2018); химиотерапия
G	58	Женский	Рак желудка	Комбинированное лечение (2017 – 2018); химиотерапия
I	42	Мужской	Гепатоцеллюлярный рак	Хирургическое лечение – правосторонняя гемигепатэктомия
K	30	Женский	Синовиальная саркома	Комбинированное лечение (2016 – 2018); химиотерапия
L	68	Мужской	Рак желудка	Комбинированное лечение (2017 – 2018); химиотерапия

*Пациенты кодированы буквами латинского алфавита последовательно, в соответствии с датой вероятного инфицирования.

Таблица 2

Клинические и лабораторные проявления бактериемии *V. сепосерасіа*

Пациент	Время, прошедшее от начала инфузии до развития лихорадки	Основные клинические проявления	ССВО ^{а1}	PittBS ^{а1}	РСТ ^{а1} , [нг/мл]	Микробиологическое исследование крови
A ^{а1}	Через 3 суток (амбулаторно)	Лихорадка	3	1	Н/И	Н/И
A ^{а1}	В течение 1-х суток	Лихорадка, артериальная гипертензия	2	0	Н/И	BC
B ^{а1}	Через 20 мин	Лихорадка, артериальная гипертензия	2	0	Н/И	BC
C ^{а1}	Через 3 суток (амбулаторно)	Лихорадка	3	1	Н/И	Н/И
C ^{а1}	В течение 1-х суток	Лихорадка, артериальная гипертензия	2	0	Н/И	BC
D ^{а1}	Через 3 суток (амбулаторно)	Лихорадка	3	0	Н/И	Н/И
D ^{а1}	В течение 1-го часа	Лихорадка, артериальная гипертензия	3	2	138,75	BC
E ^{а1}	В течение 1-х суток	Лихорадка	3	2	0,95	BC

Пациент	Время, прошедшее от начала инфузии до развития лихорадки	Основные клинические проявления	ССВО ^{а1}	PittBS ^{а2}	РСТ ^{а3} , [нг/мл]	Микробиологическое исследование крови
F ^{а1}	Через 3 суток (амбулаторно)	Лихорадка, одышка	4	1	Н/И	Н/И
F ^{а1}	—	Септический шок	4	3	5,7	BC
G ^{а1}	Через 20 минут	Лихорадка	2	2	0,12	BC
I ^{а1}	Через 4 суток	Лихорадка	3	2	Н/И	BC
K ^{а1}	В течение 1-х суток	Лихорадка	4	1	4,38	BC
L ^{а1}	Через 3 суток (амбулаторно)	Лихорадка	2	1	Н/И	Н/И
L ^{а1}	—	Лихорадка, пневмония	1	0	0,05	BC

BC — *V. septicemia*; Н/И — исследование не проводилось;

^{а1} эпизод лихорадки после заражения;

^{а2} повторное использование перманентного сосудистого доступа (во время следующего курса противоопухолевого лечения);

^{а3} микробиологическое подтверждение бактериемии через 10 суток от момента заражения;

^{а4} ССВО — синдром системного воспалительного ответа, количество выявленных критериев;

^{а5} PittBS — Pittsburgh Bacteremia Score (оценка вероятности инфекции кровотока по клиническим данным), сумма баллов;

^{а6} РСТ — максимальный уровень прокальцитонина в первые 48 ч клинических проявлений.

инфицирования, сопровождалась ознобом и повышением артериального давления. Отсроченное, более чем через 2 суток после введения инфицированного раствора, возникновение лихорадки отмечено у 6 пациентов. Ни у кого лихорадка не сопровождалась значительным лейкоцитозом или лейкопенией. При повторном использовании инфицированного венозного доступа лихорадка рецидивировала, всегда появляясь уже в первые часы. Уровень прокальцитонина варьировал в очень широких пределах, и небольшое число наблюдений не позволяет определить его значение в ранней диагностике бактериемии *V. septicemia*.

Была установлена резистентность выделенных штаммов возбудителя к тикарциллину/клавулановой кислоте и пиперациллину (исследованы все штаммы), а также к аминогликозидам (исследованы только штаммы, выделенные из крови пациентов E, I, K). Высокая чувствительность была обнаружена в обоих случаях тестирования к пиперациллину/тазобактаму (исследованы только штаммы, выделенные из крови пациентов I и K). Данные в отношении чувствительности выделенных из крови штаммов к другим антибактериальным препаратам приведены в таблице 3.

Таблица 3

Чувствительность выделенной из крови культуры *V. septicemia* к основным антибактериальным препаратам

Культура крови пациента	Карбапенемы	Цефалоспорины с антисинегнойной активностью (цефтазидим, цефепим)	Фторхинолоны	СФМ/ТП
A	R	R	R	S
B	S	R	S	S
C	S	S	S	S
D	R	R	S	S
E	S	R	S ^{а1} / R ^{а2}	R
F	S	R	S	R
G	S	R	S	R
I	S	R	S	R
K	S	R	S	R
L	S	R	S	R

СФМ/ТП — сульфаметаксазол/триметоприм; R — резистентная; S — чувствительная;

^{а1} в отношении левофлоксацина; ^{а2} в отношении ципрофлоксацина.

Всем пациентам антибиотикотерапия была назначена не позднее первых суток развития лихорадки, при этом эмпирическая антибиотикотерапия госпитализированным больным основывалась на внутрибольничных эпидемиологических данных, а амбулаторным пациентам — на стандартных рекомендациях о проведении антибиотикотерапии при фебрильной нейтропении в амбулаторной практике. Одному пациенту (F) первичная антибиотикотерапия была назначена в другом лечебном учреждении.

Проведенное лечение, включавшее антибиотикотерапию и удаление сосудистого доступа, отражено в таблице 4.

У 5 пациентов признаки инфекции возникли отсроченно, после выписки из стационара. В соответствии с полученными рекомендациями четверо из них (A, C, D, L) принимали амоксициллин/клавулановую кислоту и ципрофлоксацин внутрь, что привело к быстрому купированию симптомов ин-

фекции и не изменило запланированный график госпитализаций для проведения химиотерапии. Ни у кого из них перманентный сосудистый доступ — полностью имплантируемая порт-система (ПИПС) — до следующего курса противоопухолевого лечения не использовался. Возобновление инъекций или инфузий через ПИПС у всех этих пациентов привело к рецидиву лихорадки, а при посеве крови была выявлена бактериемия *V. septicemia*. Одной пациентке (C) ПИПС при рецидиве лихорадки была удалена немедленно, после чего проводилась антибиотикотерапия левофлоксацином внутрь; лихорадка после удаления порт-системы прекратилась и больше не рецидивировала. В трех остальных случаях эмпирическая антибиотикотерапия была скорректирована после получения результатов чувствительности возбудителя; во всех этих случаях антибактериальные препараты вводились через порт-системы до их удаления, а затем — в периферические вены. Один

Таблица 4

Антимикробное лечение и венозный доступ

Пациент	Эмпирическая антибиотикотерапия (длительность в сутках)	Антибиотикотерапия 2-й линии (длительность в сутках)	Результат лечения	Примечание
A ^{al}	ЦПФ + АК/КК внутрь (5)	—	Нормотермия	ПИПС не использовался
A ^{bl}	Меропенем в/в (4)	СФМ/ТП в/в (6)	Выздоровление	ПИПС удалена
B ^{al}	Пиперацillin/ тазобактам в/в (5)	—	Выздоровление	Катетер удален немедленно
C ^{al}	ЦПФ + АК/КК внутрь (7)	—	Нормотермия	ПИПС не использовался
C ^{bl}	Левифлоксацин внутрь (5)	—	Выздоровление	ПИПС удалена немедленно
D ^{al}	ЦПФ + АК/КК внутрь (5)	СФМ/ТП внутрь (8)	Нормотермия	ПИПС не использовался
D ^{bl}	ЦФ/СБ в/в (1)	Меропенем в/в (6) и СФМ/ТП внутрь (9)	Выздоровление	ПИПС удалена
E ^{al}	Ванкомицин и ЦФ/СБ в/в (3)	Меропенем в/в (4)	Выздоровление	ПИПС удалена
F ^{al}	Азитромицин внутрь и цефепим в/в (4)	—	Септический шок	ПИПС использовался
F ^{bl}	—	Меропенем в/в (10)	Выздоровление	ПИПС удалена во время 2-й линии терапии
G ^{al}	Моксифлоксацин внутрь (7)	—	Выздоровление	ПИПС удалена
I ^{al}	Имипенем/ циластатин (5)	—	Выздоровление	Катетер удален на 4-е сутки
K ^{al}	ЦФ/СБ в/в (1)	Меропенем в/в (14)	Выздоровление	ПИПС удалена
L ^{al}	ЦПФ + АК/КК внутрь (7)	—	Нормотермия	ПИПС не использовался
L ^{bl}	ЦФ/СБ в/в и кларитромицин внутрь (3)	Меропенем в/в (7) и левофлоксацин в/в (5)	Выздоровление	ПИПС удалена

в/в — внутривенно; ЦПФ — ципрофлоксацин; АК/КК — амоксициллин/клавулановая кислота, СФМ/ТП — сульфаметаксазол/триметоприм, ЦФ/СБ — цефоперазон/сульбактам; ПИПС — полностью имплантируемая порт-система;

^{al} эпизод лихорадки после заражения;

^{bl} рецидив лихорадки при использовании ПИПС во время следующего курса противоопухолевого лечения;

^{bl} микробиологическое подтверждение бактериемии.

пациент (F) в первые сутки лихорадки был госпитализирован в больницу по месту проживания, где получал цефепим внутривенно и азитромицин перорально. Для проведения инфузионной терапии использовалась ПИПС. Несмотря на лечение, состояние пациента ухудшалось, через четверо суток развился септический шок. После перевода в отделение реанимации нашей клиники были выполнены посевы крови и смена антибиотикотерапии на меропенем, который также вводился через порт-систему до ее удаления. Шок разрешился в течение следующих 3 суток лечения.

У 6 пациентов лихорадка после инфицирования появилась еще во время стационарного лечения, в связи с чем посевы крови и внутривенное назначение антибактериальных препаратов были проведены сразу же; в двух случаях потребовалась коррекция эмпирической антибиотикотерапии после получения результатов чувствительности возбудителя к антибиотикам. Одной пациентке (B), получавшей химиотерапию, внутривенные вливания проводились через катетер периферической вены; в этом случае замена сосудистого доступа была проведена немедленно при появлении лихорадки, а забор крови на микробиологическое исследование был проведен только из периферической вены. У одного пациента (I) инфицирование произошло в раннем послеоперационном периоде, а в качестве венозного доступа использовался не-туннелируемый катетер центральной вены. Остальным пациентам (E, G, K, L) антибактериальные препараты вводились через порт-системы до их удаления, а затем — в периферические вены.

Во всех случаях рост культуры *V. seposeracia* в крови, забранной из венозных катетеров, опережал рост культуры из периферической крови: медиана времени роста культуры из крови, забранной для исследования из катетера (ПИПС), составила 9 ч 48 мин (от 4 ч 13 мин до 14 ч 16 мин), а медиана разности времени — 13 ч (от 3 ч 28 мин до 15 ч 37 мин), что соответствует формальным критериям катетер-ассоциированной инфекции кровотока [7].

Сложность лечения пациентов с инфекцией кровотока, вызванной *V. seposeracia*, и включенных в наше описание, была связана с несколькими факторами: отсутствием в большинстве случаев яркой клинической картины бактериемии непосредственно во время заражения; наличием в большинстве наблюдений не только искусственного пути заражения, но и искусственного вторичного очага инфекции в виде перманентного сосудистого доступа (постоянной имплантированной порт-системы); множественной резистентностью к антибиотикам, а при второй эпидемической вспышке — и к триметоприм-сульфаметаксазолу. Эти факторы определенно препятствовали бы-

строй клинической диагностике инфекции кровотока (у 6 пациентов), назначению адекватной (как по антибиотикорезистентности, так и по пути введения антибиотиков) эмпирической антибиотикотерапии (у 7 пациентов), а в 7 наблюдениях привели к колонизации перманентных венозных сосудистых доступов и рецидивам эпизодов бактериемии при их последующем использовании.

Внутривенный путь непреднамеренного заражения описывается в большинстве сообщений об эпидемических вспышках бактериемии комплексом *V. seposeracia* в лечебных учреждениях; при этом очень редко удается установить непосредственный источник заражения, но изъятие из обращения всех потенциально инфицированных препаратов всегда прекращает эпидемическую вспышку [2, 4, 8]. Описанная нами серия является по существу двумя эпидемическими вспышками, соответствовавшими заражению пациентов одного из отделений химиотерапии нашей клиники в феврале (первые четыре наблюдения) и четырех отделений (двух хирургических и двух отделений химиотерапии) во второй половине августа 2018 г. (последние шесть наблюдений). Наиболее вероятной причиной бактериемии в описываемых нами случаях стало непреднамеренное внутривенное введение инфицированного раствора дексаметазона: содержимое некоторых из исследованных ампул двух производственных серий этого препарата было нестерильным; бактериемия *V. seposeracia* была выявлена только у пациентов отделений, где использовался препарат этих двух серий; после изъятия препаратов «подозрительных» серий случаи выявления бактериемии *V. seposeracia* прекратились.

Точность микробиологического диагноза, безусловно, зависит от метода идентификации бактерий. В описываемых наблюдениях не удалось провести молекулярный анализ бактерий выделенных из крови культур. Однако использование автоматизированной системы идентификации возбудителей на основании времяпролетной масс-спектрометрии при индексе достоверности выше 2,300 сводит ошибку верификации *V. seposeracia* во всех выделенных культурах к минимуму. В описанных наблюдениях быстрая идентификация возбудителя при микробиологическом исследовании позволила своевременно провести коррекцию эмпирической антибиотикотерапии (во всех случаях — в течение первых 3 суток после выполнения посева крови), что, безусловно, способствовало эффективности лечения.

В большей части наших наблюдений временной промежуток от момента инфицирования до появления яркой клинической картины бактериемии превышал 2 суток (см. табл. 2). Отсроченный иммунный ответ, по-видимому, является характер-

ной особенностью при заражении *V. sepioserpacia* и может быть обусловлен отсутствием у большинства пациентов предшествующего контакта с возбудителем (и соответственно, отсутствием антител). Во всяком случае, описывая случаи бактериемии комплексом *V. sepioserpacia*, выявленные по базе крупнейшей сети госпиталей в США за 17 лет (248 пациентов), El. Chakhtoura et al. отметили, что после непреднамеренного внутривенного введения зараженных растворов у пациентов с муковисцидозом (эти пациенты имели антитела к *V. sepioserpacia*) клинические проявления инфекции кровотока возникали немедленно, а у большинства пациентов без муковисцидоза — через несколько часов или суток. [9]. Использование в сопроводительном лечении стероидных и нестероидных противовоспалительных средств (в нашей когорте — у всех пациентов), миелосупрессивное действие цитостатической терапии (у 9 из 10 пациентов) модифицировало иммунный ответ и «смягчало» симптомы бактериемии, значительно снижая чувствительность стандартных клинических инструментов диагностики инфекции кровотока. В частности, оценка более чем 4 балла по Питтсбургской шкале инфекции кровотока (PittBS), соответствующая высокой вероятности инфекции кровотока, не была зарегистрирована нами ни у кого из пациентов, что существенно отличается от обычно регистрируемой чувствительности этого показателя в отношении пациентов с бактериемией [10]. У наших пациентов, получавших химиотерапию, лихорадка всегда развивалась на несколько дней раньше, чем проявлялась гематологическая токсичность, и назначение им антибиотикотерапии, соответствовавшей протоколу эмпирической антибиотикотерапии при фебрильной нейтропении [11], приводило к купированию основных проявлений инфекции еще до развития нейтропении. В отличие от часто отмечаемой при бактериемии *V. sepioserpacia* высокой госпитальной летальности [9], ни один пациент нашей серии не погиб, а после успешного излечения инфекции всем была продолжена планировавшаяся ранее противоопухолевая терапия.

Особого внимания в связи с бактериемией *V. sepioserpacia* заслуживает вопрос сохранения или удаления венозного доступа и других внутрисосудистых искусственных устройств. Объем наших наблюдений, очевидно, недостаточно для однозначных выводов. Бактериологическое исследование удаленных катетеров порт-системы было проведено только в 6 случаях, в 4 из них был получен рост *V. sepioserpacia*. Все эти пациенты к моменту удаления ПИПС получали антибиотикотерапию в соответствии с чувствительностью возбудителя, пяти пациентам антибиотики вводились через порт-систему. Вероятно, латентный период после

инфицирования до клинических проявлений бактериемии и начала антибиотикотерапии оказался достаточным и для колонизации таких устройств, и для формирования колонией *V. sepioserpacia* биопленок. Образование биопленок — один из важных факторов высокой устойчивости колоний некоторых бактерий, в том числе комплекса *V. sepioserpacia*, к неблагоприятным для них воздействиям окружающей среды. В случае *V. sepioserpacia* в настоящее время установлен не только вторичный положительный мессенджер — циклический дигуанозин-монофосфат (общий вторичный мессенджер образования биопленок для многих видов бактерий), но и его эффекторы, и весь каскад реакций, регулирующих создание биополимер-стабилизирующего экзополисахарида биопленки. Считается, что используемый *V. sepioserpacia* тип регуляции, включающий двойную последовательную транскрипцию с участием альтернативного сигма-фактора RpoN ($\sigma 54$) и энхансер-связывающего белка VerB, в условиях положительного кворум-сенсинга позволяет бактериям эффективно обеспечивать и другие процессы жизнедеятельности, в том числе размножение, даже при крайне ограниченных ресурсах или цитостатических (бактериостатических) воздействиях [12]. С этой биологической особенностью, вероятно, связано то, что во всех четырех случаях клинически успешного эмпирического лечения перорально применявшимся ципрофлоксацином *V. sepioserpacia* оказалась способной к длительному сохранению во внутреннем просвете полностью имплантированных порт-систем, вызывая рецидив бактериемии при повторном использовании сосудистого доступа. Из соображений безопасности при подозрении бактериемии *V. sepioserpacia* следует, по-видимому, незамедлительно удалять (переставлять) венозные катетеры, а после подтверждения диагноза — по возможности и все другие, в том числе имплантируемые и перманентные внутрисосудистые устройства, поверхность которых может быть местом колонизации *V. sepioserpacia*.

Выводы

1. Учитывая низкую вероятность спорадических случаев, выявление в медицинском учреждении более 1 случая бактериемии *Burkholderia sepioserpacia* за небольшой промежуток времени должно быть поводом для проведения санитарно-эпидемиологического расследования и устранения всех сколько-нибудь подозрительных источников инфицирования.

2. Эмпирическая антибиотикотерапия, аналогичная применяемой в настоящее время в случаях фебрильной нейтропении, клинически эффективна в большинстве случаев *V. sepioserpacia*, однако пероральный прием антибиотиков не обеспечива-

ет эрадикацию возбудителя из внутреннего просвета венозных катетеров (ПИПС).

3. Применение для идентификации возбудителя и определения чувствительности к антимикробным препаратом микробиологических анализаторов способствует и быстрой диагностике инфекции кровотока, и адекватной коррекции эмпирической антибиотикотерапии, а в результате — благоприятному исходу лечения.

Литература

1. Voronina OL, Kunda MS, Ryzhova NN, et al. On Burkholderiales order microorganisms and cystic fibrosis in Russia. *BMC Genomics*. 2018;9;19(Suppl 3):74.
2. Woods CW, Bressler AM, LiPuma JJ, et al. Virulence Associated with Outbreak-Related Strains of Burkholderia cepacia Complex among a Cohort of Patients with Bacteremia. *Clinical Infectious Diseases* 2004;38:1243–50.
3. Romero-Gómez MP, Quiles-Melero MI, Peña García P, et al. Outbreak of Burkholderia cepacia bacteremia caused by contaminated chlorhexidine in a hemodialysis unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29(4):377-8.
4. Ku NS, Han SH, Kim CO, et al. Risk factors for mortality in patients with Burkholderia cepacia complex bacteraemia. *Scand J Infect Dis*. 2011;43(10):792-7.
5. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis. *Chest* 1992;101:1644-55.
6. Chang FY, MacDonald BB, Peacock JE Jr, et al. A prospective multicenter study of Staphylococcus aureus bacteremia: incidence of endocarditis, risk factors for mortality, and clinical impact of methicillin resistance. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82(5):322-32.
7. Багирова, Н.С. Инфекции, связанные с внутрисудистыми устройствами: терминология, диагностика, профилактика и терапия / Н.С. Багирова // Злокачественные опухоли. — 2014. — № 3 (10). — С. 164–171.
8. Bressler AM, Kaye KS, LiPuma JJ, et al. Risk factors for Burkholderia cepacia complex bacteremia among intensive care unit patients without cystic fibrosis: a case-control study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:951–8.
9. El Chakhtoura NG, Saade E, Wilson BM, et al. A 17-Year Nationwide Study of Burkholderia cepacia Complex Bloodstream Infections Among Patients in the United States Veterans Health Administration. *Clin Infect Dis*. 2017;15;65(8):1253-1259.
10. Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, de Cueto M, et al. A Predictive Model of Mortality in Patients With Bloodstream Infections due to Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(10):1362-1371.

11. Klustersky J, de Naurois J, Rolston K, et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*. 2016;27(Suppl 5):111–118.

12. Fazli M, Rybtke M, Steiner E, et al. Regulation of Burkholderia cenocepacia biofilm formation by RpoN and the c-di-GMP effector BerB. *Microbiologyopen*. 2017;6(4).

References

1. Voronina OL, Kunda MS, Ryzhova NN, et al. On Burkholderiales order microorganisms and cystic fibrosis in Russia. *BMC Genomics*. 2018;9;19(Suppl 3):74.
2. Woods CW, Bressler AM, LiPuma JJ, et al. Virulence Associated with Outbreak-Related Strains of Burkholderia cepacia Complex among a Cohort of Patients with Bacteremia. *Clinical Infectious Diseases* 2004;38:1243–50.
3. Romero-Gómez MP, Quiles-Melero MI, Peña García P, et al. Outbreak of Burkholderia cepacia bacteremia caused by contaminated chlorhexidine in a hemodialysis unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29(4):377-8.
4. Ku NS, Han SH, Kim CO, et al. Risk factors for mortality in patients with Burkholderia cepacia complex bacteraemia. *Scand J Infect Dis*. 2011;43(10):792-7.
5. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis. *Chest* 1992;101:1644-55.
6. Chang FY, MacDonald BB, Peacock JE Jr, et al. A prospective multicenter study of Staphylococcus aureus bacteremia: incidence of endocarditis, risk factors for mortality, and clinical impact of methicillin resistance. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82(5):322-32.
7. Багирова Н.С. Инфекции, связанные с внутрисудистыми устройствами: терминология, диагностика, профилактика и терапия. *Злокачественные опухоли*. 2014. № 3 (10). С. 164-171
8. Bressler AM, Kaye KS, LiPuma JJ, et al. Risk factors for Burkholderia cepacia complex bacteremia among intensive care unit patients without cystic fibrosis: a case-control study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:951–8.
9. El Chakhtoura NG, Saade E, Wilson BM, et al. A 17-Year Nationwide Study of Burkholderia cepacia Complex Bloodstream Infections Among Patients in the United States Veterans Health Administration. *Clin Infect Dis*. 2017;15;65(8):1253-1259.
10. Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, de Cueto M, et al. A Predictive Model of Mortality in Patients With Bloodstream Infections due to Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(10):1362-1371.
11. Klustersky J, de Naurois J, Rolston K, et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*. 2016;27(Suppl 5):111–118.
12. Fazli M, Rybtke M, Steiner E, et al. Regulation of Burkholderia cenocepacia biofilm formation by RpoN and the c-di-GMP effector BerB. *Microbiologyopen*. 2017;6(4).

Авторский коллектив:

Курмуков Илгар Анварович — ведущий научный сотрудник отделения реанимации и интенсивной терапии № 4 Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина, к.м.н.; тел.: 8(499)324-62-59, e-mail: kurmukovia@gmail.com

Пронина Анна Михайловна — врач отделения реанимации и интенсивной терапии № 4 Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина; тел.: 8(499)324-62-59, e-mail: belmar9@yandex.ru

Кашия Шалва Робертович — руководитель отдела функциональной диагностики, интенсивной терапии и реабилитации Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина, к.м.н.; тел.: 8(499)324-62-59, e-mail: k_shalva@mail.ru

Багирова Наталья Сергеевна – ведущий научный сотрудник лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина, д.м.н.; тел.: 8(499)324-18-50, e-mail: nbagirova@mail.ru

Дмитриева Наталья Владимировна – руководитель лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина, д.м.н., профессор; тел.: 8(499)324-18-40, e-mail: prof.ndmitrieva@mail.ru

Григорьевская Злата Валерьевна – старший научный сотрудник лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина, д.м.н.; тел.: 8(499)324-18-50, e-mail: zlatadoc@list.ru

Петухова Ирина Николаевна – ведущий научный сотрудник лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина, д.м.н.; тел.: 8(499)324-18-50, e-mail: irinapet@list.ru

Терещенко Инна Васильевна – научный сотрудник лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина; тел.: 8(499)324-18-50, e-mail: in.ter68@inbox.ru