

DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-1-102-105

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО РАЗРЕШЕНИЯ ДВУХСТОРОННЕЙ ПНЕВМОНИИ, ВЫЗВАННОЙ BURKHOLDERIA CEPACIA COMPLEX У БОЛЬНОЙ МУКОВИСЦИДОЗОМ

Д.Ф. Сергиенко¹, И.А. Аверина¹, С.А. Красовский²,
М.В. Афанасьева²

¹ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава России, г. Астрахань, Россия;

²ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, г. Москва, Россия

В статье приведен клинический пример развития сепатия-синдрома у больной муковисцидозом и подробно изложена 4-месячная терапия, которая неоднократно корректировалась в зависимости от состояния пациентки.

Ключевые слова: муковисцидоз, дети, *Burkholderia cepacia complex*, сепатия-синдром

Ответственный за переписку:

Сергиенко Диана Фикретовна — д.м.н., профессор кафедры факультетской педиатрии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121. E-mail: gazken@rambler.ru

Красовский С.А. SPIN-код: 3385-6489, ORCID: 0000-0001-9642-0947

Афанасьева М.В. SPIN-код: 7271-7408

Муковисцидоз (МВ) — наследственное моногенное заболевание, характеризующееся поражением экзокринных желез жизненно важных органов и систем и имеющее обычно тяжелое течение и прогноз. Респираторный тракт больных МВ представляет уникальную среду для существования бактерий: затрудненный мукоцилиарный клиренс, густая вязкая мокрота, маловентилируемые участки бронхиального дерева, специфичность строения апикальной поверхности эпителиальных клеток. Наиболее распространенными возбудителями при МВ являются *S. aureus*, *H. influenzae* и *P. aeruginosa*. В настоящее время возросла роль микроорганизмов *Burkholderia cepacia complex*, которые могут приводить к формированию тяжелого, неконтролируемого гнойно-воспалительного процесса в респираторном тракте и гибели больного в течение нескольких лет после инфицирования. Своевременная диагностика, адекватный выбор антибиотиков, их

комбинации и доз являются основополагающими в терапии этого тяжелого состояния [1]. Приводим собственное клиническое наблюдение.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Из анамнеза: Пациентка Д. 14 лет наблюдалась в пульмонологическом отделении ГБУЗ АО «Городская детская клиническая больница № 2» г. Астрахани с октября 2004 года, когда в возрасте 10 месяцев по совокупности клинических и лабораторных показателей был выставлен диагноз «Муковисцидоз». Девочка регулярно осматривалась пульмонологом по месту жительства, проводила многокомпонентную терапию согласно современным рекомендациям и при обострениях бронхолегочного процесса госпитализировалась в стационар для прохождения курса внутривенной антибактериальной терапии с учетом антибактериальной чувствительности доминирующего респираторного микробного агента — *Pseudomonas aeruginosa*.

В феврале 2016 года при исследовании микробиоты дыхательных путей впервые идентифицирована *Burkholderia cepacia complex*. Однако на протяжении последующих 1,5 лет состояние ребенка оставалось стабильным.

В конце июня 2017 года состояние девочки ухудшилось: усилился кашель, особенно в ночное время, увеличилось количество мокроты, появилась одышка, фебрильная лихорадка, резко ухудшилось самочувствие. Отрицательная динамика в состоянии ребенка ассоциирована с самопроизвольным отказом от терапии в течении 14 дней после психологической травмы. 30.06.17 с вышеуказанными жалобами родители ребенка обратились за медицинской помощью в пульмонологическое отделение ГБУЗ АО ОДКБ им. Н.Н. Силищевой г. Астрахани.

При поступлении: Состояние ребенка тяжелое. Девочка правильного телосложения, пониженного питания. Рост 159 см, вес 37,5 кг (ИМТ 15). Кожа, слизистые чистые, бледные, с сероватым оттенком, деформация дистальных фаланг пальцев по типу «барабанных палочек», «часовых стекол» выражены значительно. SpO₂ = 82—84%. Одышка с участием вспомогательной мускулатуры. ЧДД 38 в минуту. Кашель малопродуктивный, мокрота отходит с затруднением, серо-зеленого цвета. Перкуторно — над легкими начиная с середины лопатки с обеих сторон притупление перкуторного тона. Аускультативно — дыхание ослаблено с обеих сторон, больше слева, выслушиваются обильные влажные хрипы, преимущественно мелкопузырчатые и крепитирующие. Тоны сердца приглушены, ритмичные, систолический шум хордального тембра. Живот не вздут, при пальпации мягкий, б/б во всех отделах. Печень + 3 реберной дуги, край плотный. Селезенка пальпируется на 1,5 см ниже реберной дуги. Стул 1 раз в день, оформленный. Мочеиспускание свободное, безболезненное. По тяжести состояния ребенок госпитализирован в отделение реанимации.

При обследовании: Общий анализ крови 30.06.17: Нб — 131 г/л, лейкоциты — $16,8 \times 10^9$ (эоз — 2%, палочкоядерные — 7%, сегментоядерные — 70%, лимфоциты — 15%, моноциты — 6%); СОЭ — 45 мм/ч. Токсическая зернистость +++ . Общий анализ мочи, копро-

грамма, биохимические показатели крови — без значимых изменений.

Посев мокроты на флору и чувствительность к антибиотикам: *B. cepacia complex* чувствительность к левомицитину и цефтазидиму, резистентность к меропенему, имипенему, цефипиму, амикацину, цефтриаксону.

Рентгенограмма органов грудной клетки от 30.06.18. Отмечается снижение пневматизации обеих легочных полей средней интенсивности неравномерной плотности, больше в проекции нижней доли левого легкого. Легочный рисунок усилен, деформирован, корни четко не дифференцируются, синусы свободны, диафрагма расположена обычно, органы средостения без особенностей.

По совокупности клинических, лабораторных и инструментальных методов в исследовании был выставлен следующий клинический диагноз: муковисцидоз (F508del/F508del), смешанная форма, тяжелое течение. Хронический обструктивный бронхит, обострение. Двусторонняя полисегментарная пневмония. Диссеминированные бронхоэктазы. Диффузный пневмофиброз. ДН — II—III степени. Хроническое инфицирование дыхательных путей *B. cepacia complex*. Хроническая панкреатическая недостаточность. Белково-энергетическая недостаточность 2 степени. Принимая во внимание, что у ребенка хроническая сепационная инфекция, при поступлении назначена терапия с 4 антибактериальными препаратами: меропенем 6 г/сутки, цефтазидим 7,5 г/сутки внутривенно, бисептол 3,36 г/сутки и ципрофлоксацин 2 г/сутки внутрь. Помимо антибактериальной терапии ребенку была продолжена и расширена муколитическая и бронходилатирующая терапия: ингаляции пульмозима 2,5 мг × 1 раз в день; гипертонический раствор 7% по 4 мл × 2 раза в день, АЦЦ 600 мг × 1 раз в день; ингаляции беродуала по 20 капель × 3 раза в день. Продолжена базисная терапия: креон 10 000 — 20 капсул в сутки и урсосан 1000 мг/сут назначены системные глюкокортикоиды.

Несмотря на проводимую терапию, наблюдалась отрицательная клинико-рентгенологическая динамика. Ребенка продолжало лихорадить на фебрильных цифрах,росло тахипное

до 46 дыхательных движений в минуту, уровень сатурации кислорода в крови при постоянной дотации не превышал 89—90% (на воздухе: 75—80%), наблюдались эпизоды кровохарканья. При аускультации легких на фоне тотального ослабления дыхания выслушивались влажные, преимущественно мелкопузырчатые и крепитирующие хрипы. Рентгенограмма органов грудной клетки от 02.07.17: Тотально в правом легком и в проекции нижней доли левого легкого определяется снижение пневматизации инфильтративного характера за счет мелкоочаговых уплотнений с нечетким контуром, склонные к слиянию. Отрицательная динамика по сравнению с рентгенограммой от 30.06.17.

Неоднократно проводилась заочные телефонные консультации с врачами московских центров муковисцидоза. Согласно рекомендациям на 3-й день лечения присоединен препарат из группы тетрациклинов — минолексин в дозе 200 мг/сут. Несмотря на терапию состояние ребенка оставалось крайне тяжелым с отрицательной динамикой, в связи с чем расширен комплекс антибиотиков до 6 препаратов и увеличены дозы до максимальных по данной нозологии (меропенем 9 г/сут, цефтазидим 12 г/сут, левомецетин 1,5 гр/сут, ципрофлоксацин 1,5 гр/сут, минолексин 200 мг/сут, бисептол 4,8 гр, флуимуцил-ИТ — антибиотик ингаляционно 1,5 гр/сут). Добавлен противогрибковый препарат (флюкорус). Учитывая степень тяжести ребенка, по жизненным показаниям терапия проводилась оригинальными антибактериальными препаратами. Использование данной комбинации продолжалось в течение 28 дней. Уменьшение доз или количества антибактериальных препаратов приводило к ухудшению состояния пациентки. После 1 месяца использования данной комбинации наблюдалась положительная клинико-лабораторная динамика. У ребенка улучшилось самочувствие, тахипное снизилось до 24 дыхательных движений в минуту в покое. Необходимость в дотации кислорода возникла только при физической нагрузке, в покое SpO₂ составляла 91—93%. Кашель стал реже, продуктивнее. В анализах крови наблюдался тренд регрессии воспалительной активности в виде: уменьшения количества лейкоцитов до $10,8 \times 10^9$, исчезновения палочко-

ядерных форм, снижения СОЭ до 22 мм/ч, уровня СРБ и прокальцитонина.

Через 1,5 месяца с момента поступления на фоне стабилизации состояния был уменьшен объем антибактериальной терапии до 4 препаратов и снижены суточные дозы (меропенем 9 г/сут, цефтазидим 9 гр/сут, левомецетин 1,5 г/сут, флуимуцил-ИТ — антибиотик ингаляционно 1,5 гр/сут).

Однако при дальнейшем снижении доз меропенема и цефтазидима до 6 г/сутки наблюдалось резкое ухудшение состояния ребенка, выражающееся в нарастании картины бронхита, дыхательной недостаточности, общей интоксикации: снижение SpO₂ до 86%, сноваросло утомление дыхательной мускулатуры с ЧДД до 32 в минуту. В общем анализе крови рецидивировали выраженные воспалительные изменения (30.06.17: Нб — 95 г/л, лейкоциты — $19,8 \times 10^9$ (эоз — 0%, палочкоядерные — 4 сегментоядерные — 85%, лимфоциты — 10%, моноциты — 1%); СОЭ — 60 мм/ч. На рентгенограмме от 18.09.17: отмечается тотальное снижение пневматизации обоих легочных полей средней интенсивности неравномерной плотности.

Учитывая выраженную отрицательную динамику в состоянии больной, комплекс антибактериальных средств вновь был увеличен до 6 препаратов в максимальных дозах с ротацией цефтазидима на пиперациллин/тазобактам. Была продолжена терапия: меропенем 9 г/сут, левомецетин 1,5 гр/сут, ципрофлоксацин 1,5 гр/сут, бисептол 4,8 гр, флуимуцил-ИТ — антибиотик ингаляционно 1,5 гр/сут. Принимая во внимание длительность и объем антибактериальной терапии, в лечение был добавлен вориконазол в дозе 400 мг/сут. Терапия в данном объеме проводилась в течении 4 недель и после стабилизации состояния была сокращена до 3-х энтеральных препаратов. После 4-х месяцев стационарного лечения 2.11.2017 ребенок был выписан с рекомендациями длительного приема ко-тримоксазола и ципрофлоксацина внутрь и флуимуцила-антибиотика ингаляционно. За время госпитализации было введено около 2000 грамм антибиотиков. В настоящее время ребенок продолжает получать 3 указанных препарата и наблюдаться амбулаторно.

Таким образом, данный клинический случай демонстрирует развитие крайне тяжелого состояния у больных муковисцидозом сепация-синдрома, характеризующегося фульминантным ухудшением легочной функции, ассоциированной с выраженными деструктивными изменениями легочной ткани, неконтролируемым, длительным, персистирующим воспалительным процессом. Это обусловлено гибкостью и адаптивностью к антибиотикам микроорганизмов *Burkholderia cepacia complex* с одной стороны, и многообразием факторов вирулентности, обеспечивающих неконтролируемую продукцию цитокинов, индуцирования апоптоза и дегрануляции иммунокомпетентных клеток, с другой [2]. В настоящее время не существует единых схем и алгоритмов лечения данного состояния, а дозы

препаратов и их комбинации носят рекомендательный характер. Исходя из вышеизложенного, можно утверждать, что при лечении сепации-синдрома необходима комбинация 3-х и более антибактериальных препаратов с возможной ротацией и коррекцией дозы в зависимости от состояния пациента и «ответа» на проводимую терапию.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Капранов Н.И. Муковисцидоз. М.: Медпрактика-М, 2014. 672 с.
2. Башкина О.А., Галимзянов Х.М., Сергиенко Д.Ф., Янкина Г.Н., Шашина М.С. Особенности цитокин-опосредованного воспаления у детей с муковисцидозом // Астраханский медицинский журнал. 2011. Т. 6. № 1. С. 109—112.

Поступила 31.01.2018
Принята 16.03.2018

DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-1-102-105

CLINICAL CASE OF SUCCESSFUL RESOLUTION OF BILATERAL PNEUMONIA CAUSED BY BURKHOLDERIA CEPACIA COMPLEX IN A PATIENT WITH CYSTIC FIBROSIS

D.F. Sergienko¹, I.A. Averina¹, S.A. Krasovskii²,
M.V. Afanasyeva²

¹Astrakhan state medical University Health Ministry of Russia, Astrakhan, Russia

²FSBI “SRI of pulmonology” of FMBA of Russia, Moscow, Russia

Abstract. The article presents a clinical case of development cepacia syndrome in a patient with cystic fibrosis and the detailed 4-month therapy, which is repeatedly adjusted depending on the condition of the patient.

Keywords: cystic fibrosis, children, Burkholderia cepacia complex, cepacia syndrome

Correspondence Author:

D.F. Sergienko — PhD, MD, Professor, Astrakhan state medical University Health Ministry of Russia, Astrakhan, Russia. E-mail: gazken@rambler.ru.

Krasovskii S.A. ORCID: 0000-0001-9642-0947

REFERENCES

1. Kapranov N.I. *Cystic fibrosis*. M.: Medpraktika-M, 2014. P. 672.
2. Bashkina O.A., Galimzyanov H.M., Sergienko D.F., Yankina, G.N., Shashina M.S. Features cytokineproducing inflammation in children with cystic fibrosis. *Astrakhan medical journal*. 2011. Vol. 6. No. 1. S. 109—112.

Received 31.01.2018
Accepted 16.03.2018