

## РЕДКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ СЕПСИСА, ВЫЗВАННОГО WEISSELLA CONFUSA, НА ФОНЕ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТА С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ ПРИ АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Петрова Л.В., Можаяева К.В.\*,  
Федоренко Д.А.Национальный медико-хирургический  
Центр имени Н.И. Пирогова, Москва

УДК: 616.832-004.2-089.

DOI: 10.25881/BPNMSC.2019.66.40.030

**Резюме.** Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) – метод эффективного лечения рассеянного склероза (РС), позволяющий замедлить инвалидизацию и улучшить качество жизни больных. Иммуносупрессивная терапия часто сопровождается развитием инфекционных осложнений, что требует тщательного инфекционного контроля.

В настоящей статье представляем случай развития инфекционного осложнения, вызванного редко встречающимся возбудителем *Weissella confusa*.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, иммуносупрессивная терапия, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, *Weissella confusa*, грамположительные коккобациллы, возбудитель, сепсис, резистентность, ванкомицин.

## Введение

Рассеянный склероз (РС) – хроническое прогрессирующее заболевание центральной нервной системы, которое клинически проявляется мультифокальной неврологической симптоматикой, патоморфологически характеризуется образованием множественных очагов демиелинизации в белом веществе головного и спинного мозга [2]. В мире РС страдает более 3 миллионов человек. В патогенезе заболевания ведущая роль принадлежит аутоиммунным процессам. Основным механизмом, приводящим к повреждению миелина, является опосредованная Т-лимфоцитами реакция гиперчувствительности замедленного типа, а непосредственными клетками – эффекторами иммунопатологического процесса – макрофаги. РС значительно уменьшает продолжительность жизни, однако у большинства пациентов в различные сроки после начала заболевания развивается тяжелая степень инвалидности [5].

Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) является эффективным методом лечения многих гематологических, онкологических заболеваний и отдель-

## A RARE CASE OF SEPSIS CAUSED BY WEISSELLA CONFUSA AGAINST THE BACKGROUND OF IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY IN A PATIENT WITH MULTIPLE SCLEROSIS WITH AUTOLOGOUS TRANSPLANTATION OF HEMATOPOIETIC STEM CELLS

Petrova L.V., Mozhaeva K.V.\*, Fedorenko D.A.

Federal State Public Institution «National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

**Abstract.** Autologous transplantation of hematopoietic stem cells (autoHSCT) is a method of effective treatment of multiple sclerosis (MS) that can slow the degree of disability in patients and improve their quality of life. Immunosuppressive therapy is often accompanied by the development of infectious complications, such as sepsis, so the careful infectious control is very important.

The article presents a case of sepsis caused by a rare pathogen of *Weissella confusa*.

**Keywords:** multiple sclerosis, immunosuppressive therapy, autologous transplantation of hematopoietic stem cells, *Weissella confusa*, coccobacilli gram-positive pathogen, sepsis, resistance, vancomycin.

ных типов системных аутоиммунных заболеваний, в том числе РС. Ежегодно в мире выполняется более 30000 аутоТГСК, большей частью при лимфопролиферативных заболеваниях, причем количество трансплантаций постоянно увеличивается. В настоящее время аутоТГСК используется как метод эффективного лечения пациентов РС, с целью замедления инвалидизации и улучшения качества жизни. Клинический ответ на лечение в виде стабилизации РС или улучшения сохраняется у большинства больных в отдаленные сроки после трансплантации. Однако, при проведении трансплантации развиваются различные осложнения, самые частые из которых связаны с выраженной иммуносупрессией (инфекционные осложнения, сепсис) [3]. Таким образом, безопасность и эффективность являются основной проблемой проведения ТГСК.

## Клиническое наблюдение

Целью данной публикации является своевременная диагностика и успешное лечение редкого инфекционного осложнения у больного РС при проведении аутоТГСК.

У пациента Б. 1983 года рождения, страдающего с 2006 года рассеянным

склерозом, вторично-прогрессирующим течением EDSS 6.0 баллов, на фоне современных методов лечения (Интерфероны, Алемтузумаб) диагностировано прогрессирование заболевания, что и послужило показанием к трансплантации.

01.09.2018 г. начата мобилизация и коллекция аутологичных стволовых клеток периферической крови по протоколу: Филгастим 10 мкг/кг, 1–5 дни с доступом через центральный венозный катетер на 6 и 7 дни. С 08.09.2018 г. начат курс иммуносупрессивной терапии по лимфоаблативному протоколу «Циклофосфамид 175 мг/кг + Ритуксимаб 500 мг/м<sup>2</sup>». Реинфузия аутологичных гемопоэтических клеток 13.09.2018 г.

Посттрансплантационный период характеризовался лейкопенией IV ст. (с максимальным снижением лейкоцитов до  $0,02 \times 10^9/\text{л}$  в Д+6), нейтропенией IV ст. (с максимальным снижением нейтрофилов до 0 в Д+6), анемией II ст. (с максимальным снижением уровня гемоглобина до 97 г/л), тромбоцитопенией III ст. (с максимальным снижением тромбоцитов до  $32 \times 10^9/\text{л}$ ). Восстановление кроветворения на Д+9.

На фоне критической нейтропении (Д+6) пациент отметил озноб, выражен-

\* e-mail: ksu\_12\_06@mail.ru

ную слабость. Была зарегистрирована тахикардия, гипотония, субфебрильная лихорадка (37,8° С). В лабораторных показателях отмечен рост прокальцитонинового теста до 0,74 нг/мл. Начата эмпирическая терапия нейтропенической лихорадки по внутреннему протоколу НМХЦ им. Пирогова (дорипенем 3 г/сут., линезолид 1200 мг/сут., полимиксин 750 мг/сут.). На фоне проводимой антибактериальной терапии отмечались нормализация температуры тела, стабилизация гемодинамических показателей, положительная динамика со стороны лабораторных показателей, прирост уровня лейкоцитов, снижение уровня прокальцитонинового теста (Рис. 1).

При бактериологическом исследовании крови из периферической вены и центрального катетера была выявлена грамположительная бактерия *Weissella confusa*.

*Weissella confusa* – это довольно редко встречающиеся грамположительные, неспорообразующие, неподвижные, полиморфные, короткие, палочковидные, каталазоотрицательные коккобациллы. Дают α-гемолиз на средах с кровью (5% кровяной агар с добавлением дефибрированной крови барана) [7]. Филогенетически бактерия была выделена в род *Weissella* впервые в 1990 году [8]. Представители рода *Weissella* были выделены из разнообразных источников внешней (окружающей) среды, таких как свежие овощи, ферментированный силос, мясо и мясные продукты. *W. confusa* можно выделить из сахарного тростника, морковного сока, заквашенной еды, молока, нечистот и из клинических образцов (головной мозг, печень, селезенка, слона) [12]. Они также входят в состав нормальной микрофлоры кишечника человека [14]. Из-за окраски по Граму и морфологии данный вид легко спутать с лактобактериями или лейкококкоподобными микроорганизмами, а

также с *Streptococcus* группы *Viridans*. *Weissella confusa* обнаруживается в ферментированных пищевых продуктах, а также в грудном молоке, собранном в асептических условиях [1]. Поэтому предполагается использование *Weissella confusa* в пробиотиках [4]. Но описано 18 достоверных случаев сепсиса у людей, вызванных *Weissella confusa* [6; 9], а также случаи сепсиса с летальными исходами у животных [10].

*Weissella confusa* была изолирована из фекалий детей с бактериальными инфекциями и с трансплантации печени, а также из перитонеальной жидкости двух пациентов. У животных *W. confusa* был изолирован из некротических образцов из уха собаки с отитом. Также описан случай абсцесса большого пальца, вызванного *W. confusa* у здорового 49-летнего мужчины [12].

Описан случай сепсиса у двухдневного жеребенка. Культура крови дала чистый рост грамположительной коккобациллы, которая была идентифицирована как *W. confusa*. Жеребенок первоначально ответил на антимикробную терапию цефтиофуrom и метронидазолом. Но позднее у него развились септические осложнения правого тарсокурального сустава и оболочки сухожилия правого сгибателя, поэтому жеребенок был усыплен. На вскрытии и гистологическом исследовании выявлены желтуха, диффузная интерстициальная пневмония, септический синовит, некротический васкулит с выраженными тромбозами и кровоизлияниями в сосуды правой задней конечности, ишемический некроз правого заднего копыта [10].

В литературе имеются один случай, с бактериемией, вызванной *Weissella confusa*, но клиническая значимость его остается неясной. Описан случай бактериемии *W. confusa* у 46-летнего мужчины с диссекцией и репарацией брюшной аорты в анамнезе, что привело к ишемии кишечника, и потребовало массивной резекции тонкой кишки. Позже у мужчины развился эндокардит аортального клапана, что повлекло за собой шунтирование коронарной артерии и замены корня аорты. При этом в течение 6 недель внутривенно вводился ампициллин и гентамицин. Культуры крови также были положительными: *K. pneumoniae* и *W. confusa* в 4 из 4 проб крови. Визуально очаги инфекции выявлены не были. Посев дистального кончика катетера у пациента был отрицательный. Пациенту был назначен пиперацillin/тазобактам и гентамицин. Его состояние улучшилось, и он был выписан домой. Однако наличие ванкомициноустойчивых грамположительных коккобацилл в куль-

туре крови должно насторожить врачей о возможности бактериемии, вызванной *W. Confuse* [11].

Описан случай бактериемии, вызванной *Weissella confusa*, у 48-летнего мужчины, оперированного по поводу аденокарциномы желудочно-пищеводного отверстия, находящегося на парентеральном питании. Посевы крови были положительными. Определялся ванкомициноустойчивый микроорганизм, который был идентифицирован как *W. Confuse* [9].

54-летний мужчина с неалкогольным стеатогепатитом и гепатоцеллюлярной карциномой в анамнезе поступил через 2 месяца после ортотопической трансплантации печени с лихорадкой и болью в животе. Двумя неделями ранее у него был тромбоз печеночной артерии и билиарная стриктура, вследствие чего были установлены билиарный стент и стент печеночной артерии. Две пробы крови оказались положительными. Первоначально микроорганизм был идентифицирован как α-гемолитический стрептококк, резистентный к ванкомицину. Через 2 дня дальнейшая идентификация подтвердила микроорганизм как *Weissella confusa*. *W. confusa* может быть выделен из стула пациентов с трансплантацией печени, что может быть причиной неверной интерпретации инфекции. Но *Weissella confusa* может вызвать инфекцию у таких иммуносупрессированных пациентов, поэтому идентификация этого организма имеет первостепенное значение, поскольку он устойчив к ванкомицину. Неверная идентификация может привести к неверному назначению антибактериальной терапии и в конечном итоге ухудшить течение заболевания или привести к летальному исходу пациента [13].

В бактериологическую лабораторию СКЛД поступило 2 пробы крови 19.09.2018 года во флаконах со средой и адсорбирующими полимерными гранулами для выделения аэробных гемокультур BacT/Alert FA PLUS и для выделения анаэробных гемокультур BacT/Alert FN PLUS для бактериологического автоматического анализатора культур крови BacT/Alert 3D, производства bioMerieux, Франция. На следующие сутки анализатор просигналил рост во флаконах. Был произведен высев на твердые питательные среды: 5% кровяной агар с добавлением дефибрированной крови барана и Эндо агар, производства bioMerieux, Франция. Также был сделан мазок культуры крови с окраской по Граму, в котором обнаруживались грамположительные мелкие палочки (Рис. 2).

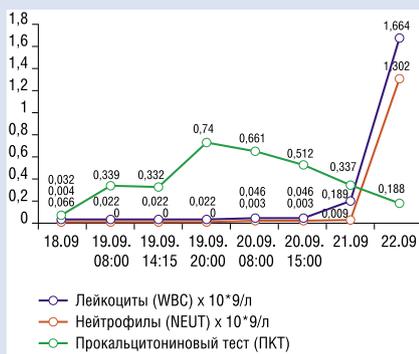
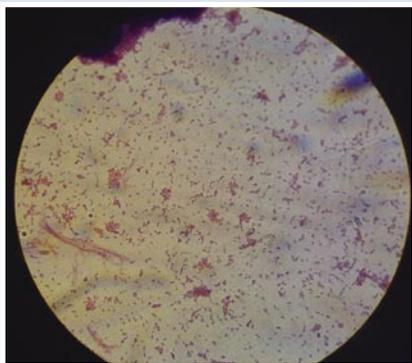


Рис. 1. Динамика лабораторных показателей на фоне проведения антибактериальной терапии.

Петрова Л.В., Можаяева К.В., Федоренко Д.А.

РЕДКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ СЕПСИСА, ВЫЗВАННОГО WEISSILLA CONFUSA, НА ФОНЕ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТА С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ ПРИ АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК



**Рис. 2.** Микроскопическое изображение *Weissella confusa* (окраска по Граму. Увеличение 100х).



**Рис. 3.** Рост *Weissella confusa* на 5% кровяном агаре с добавлением дефибринированной крови барана.

Бактериологическая диагностика больного РС:

21.09.2018 года на 5% кровяном агаре обнаружился рост мелких прозрачных колоний (Рис. 3). На агаре Эндо рост отсутствовал.

Культура была идентифицирована с помощью лазерной десорбционной ионизационной времяпролетной масс-спектрометрии на масс-спектрометре Vitek MS, производства bioMérieux, Франция. Показатель достоверности составил 99,9% – *Weissella confusa*.

Поставлена проба на чувствительность к антибиотикам диско-диффузионным методом с использованием среды Мюллер-Хинтона (производства bioMérieux, Франция) с добавлением 5% дефибринированной крови барана, и дисков с антибиотиками, производства BioRad, Франция. Чтение антибиотограммы производилась на анализаторе автоматического чтения антибиограмм «Adajio». Данный анализатор имеет встроенную экспертную систему EUCAST-2017, которая выдает оценку чувствительности штаммов.

Выделенный штамм *Weissella confusa* у пациента Б. имел следующую чувствительность: резистентен к Ванкомицину и Клиндамицину – R, чувствителен к Линезолиду, Левофлоксацину и Эритромицину – S, что совпадает с литературными данными зарубежных авторов [6; 9].

### Заключение

Возбудителями нейтропенической лихорадки у иммунокомпроментированных больных могут быть редкие формы микроорганизмов. Ранняя и современная бактериологическая диагностика возбудителя с определением спектра чувствительности к препаратам является ключевым фактором обеспечения безопасного

проведения лечения с использованием иммуносупрессивной терапии.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Вопросы современной педиатрии /2014/ ТОМ 13/ № 2 стр. 20-27. Роль комменсальных микроорганизмов в формировании иммунной системы у детей, и новые возможности использования пробиотиков. С.В. Ильина Иркутский государственный медицинский университет, Российская Федерация. [Voprosy sovremennoy pediatrii/2014/tom 13/№ 2 str. 20-27. Rol' commensal'nykh mikroorganizmov v formirovaniy immunnoi sistemy u detey, I novye vozmozhnosti ispol'zovaniya probiotikov. S.V. Il'ina. IGMMU RF].
2. Новик, А.А., Иванов, Р.А. Клеточная терапия, под редакцией Ю.Л.Шевченко, Москва 2008 г. [Novik, A.A., Ivanov, R.A. Kletochnaya terapiya, pod redakciey Ju.L.Shevchenko, Moskva 2008].
3. Программное лечение заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. М.: Практика, 2012: 720-734. [Programmnoe lechenie zaboolevanij sistemy krovi. Pod red. V.G. Savchenko. M.: Praktika, 2012: 720-734].
4. Российская стоматология, 2, 2013 стр. 13-19. Применение пробиотиков в лечении патологии и тканей ротовой полости. Д.м.н., проф. А.В. МИТРОНИН, д.м.н., проф. Т.П. Вавилова, асп. О.А. Перевощикова, к.м.н. И.Г. Островская. Кафедра эндодонтии факультета последиplomного образования, кафедра биохимии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. [Rossiyskaya stimatologiya, 2, 2013, str. 13-19. Primenenie probiotikov lechenii patologii I tkanei rotovoi polosti. Dmn prof. A.V. Mitronin, dmn prof. T.P. Vavilova, asp. O.A. Perevosh'ikova, k.m.n. I.G. Ostrovskaya. Kafedra endodontii fakul'teta posle diplomnogo obrazovaniya, kafedra biohimii GBOU VPO MGMSU im. A.I. Evdokimova MZ RF].
5. Федоренко Д.А. Принципы оценки эффективности аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у больных лимфомами и рассеянным склерозом. Москва 2016 г. [Fedorenko D.A. Principy ocenki jeffektivnosti autologichnoj transplantacii gemopojeticheskikh stvolovykh kletok u bol'nyh limfomami i rassennym sklerozom. Moskva 2016].

6. Front. Microbiol., 12 June 2014 *Weissella confusa*: problems with identification of an opportunistic pathogen that has been found in fermented foods and proposed as a probiotic. Marilyn R. Fairfax, Paul R. Lephart and Hossein Salimnia. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2014.00254/full>.
7. Front. Microbiol., 31 October 2015, Identification and significance of *Weissella* species infections. Kamal Kamboj, Amber Vasquez, Joan-Miquel Balada. Clinical Microbiology Laboratory, Department of Pathology, The Ohio State University Wexner Medical Center, Columbus, OH, USA; 2Department of Internal Medicine, Division of Infectious Diseases, The Ohio State University Wexner Medical Center, Columbus, OH, USA <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2015.01204/full>.
8. Taxonomic study of *Weissella confusa* and description of *Weissella cibaria* sp. nov., detected in food and clinical samples K. Johanna Bjorkroth, Ulrich Schillinger, Rolf Geisen, 2 Norbert Weiss, Bart Hoste, 4 Wilhelm H. Holzapfel, Hannu J. Korkeala and Peter Vandamme International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology (2002), 52, 141–148. <http://jjs.microbiologyresearch.org/content/journal/ijsem/10.1099/00207713-52-1-141>.
9. Journal of Medical Microbiology (2011), 60, 1539–1541 *Weissella confusa*: a rare cause of vancomycin-resistant Gram-positive bacteraemia Anil Kumar, Deepthi Augustine, S. Sudhindran, Anu M. Kurian, Kavitha R. Dinesh, Shamsul Karim and Rosamma Philip. <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=s2.0-80053139182&partnerID=40&md5=e1c9553ce3ca1018a007fae55645b940>.
10. Journal of veterinary diagnostic investigation: official publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians. 2013-12-10. *Weissella confusa* septicemia in a foal. Sara D Lawhon; Franklin R Lopez; Amanda Joswig; Hannah C Black; Ashlee E Watts; Tracy E Norman; Brian F Porter. <http://www.scicombinator.com/articles/812420>.
11. *Weissella confusa* (basonym: *Lactobacillus confusus*) bacteremia: a case report. A. Olano; J Chua; S Schroeder; A Minari; M La Salvia; G Hall. Journal of clinical microbiology, 2001 Apr. <http://www.biomedsearch.com/nih/Weissella-confusa-basonym-Lactobacillus-confusus/11283096.html>.
12. *Weissella confusa* Infection in Primate (*Cercopithecus mona*) Ana I. Vela, Concepción Porrero, Joaquín Goyache, Ana Nieto, Belen Sánchez, Víctor Briones, Miguel Angel Moreno, Lucas Domínguez, and José F. Fernández-Garayzábal Emerging Infectious Diseases Vol. 9, No. 10, October 2003. [http://www.academia.edu/10798616/Weissella\\_confusa\\_infection\\_in\\_Prima-te\\_Cercopithecus\\_mona](http://www.academia.edu/10798616/Weissella_confusa_infection_in_Prima-te_Cercopithecus_mona).
13. *Weissella confusa* bacteremia in a liver transplant patient with hepatic artery thrombosis. Harlan NP1, Kempker RR, Parekh SM, Burd EM, Kuhar DT. Transpl Infect Dis. 2011 Jun;13(3): 290-3. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21504525>.
14. 16S rRNA-Based Identification of a Glucan-Hypereproducing *Weissella confusa* Shradha Shukla and Arun Goyal SAGE-Hindawi Access to Research Enzyme Research Volume 2011, Article ID 250842, 10 pages doi:10.4061/2011/250842. <http://www.biomedsearch.com/nih/16S-rRNA-Based-Identification-Glucan/21603260.html>.