

UDC: 616-002.17-003.4-008.842/.848-022.7-097:579.61:579.84

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(154\).2025.234-248](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(154).2025.234-248)

Received: February 14, 2025

Accepted: June 03, 2025

Комплекс *Burkholderia cepacia* (BCC) як мікробна детермінанта ускладненого перебігу муковісцидозу: патогенетичні ланки та клінічні аспекти (систематичний огляд літературних джерел)

Максим Марцев¹, Юлія Пашкова²

¹ Студент Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, Вінниця, Україна

² Кандидат медичних наук, доцент кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, Вінниця, Україна.

Corresponding Authors:

Martsev Maksym

+390980171365

martsev2708@gmail.com

Pashkova Iuliia

+380677330108

pashkovai354@gmail.com

Анотація: муковісцидоз – аутосомне-рецесивне захворювання, яке порушує екзокринну секрецію організму людини. Причиною його виникнення є мутація гену CFTR. Незважаючи на те, що за останні 40 років спостерігається невпинний прогрес розвитку ефективного лікування хвороби, здебільшого смертність від цього захворювання зумовлюється хронічною колонізацією організму хворих на муковісцидоз такими видами бактерій: *Pseudomonas aeruginosa*, метицилін-резистентний *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Haemophilus influenzae*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans* і види комплексу *Burkholderia cepacia* (BCC – *Burkholderia cepacia* complex). Під *Burkholderia* залишається досі не вивченим до кінця, адже лише минулого року було відкрито 130 видів β -протеобактерій. Понад 22 види здатні провокувати виникнення ускладнень муковісцидозу, а також зумовлювати “синдром *B. cepacia*” навіть у пацієнтів, що не хворіють на муковісцидоз, проте мають імунodefіцитні стани. Було опрацьовано понад 40 джерел, які було взято із таких наукових баз: PubMed, MEDLINE, Embase, Google Scholar, Scopus, American Society for Microbiology. Проаналізовано та встановлено, що комплекс *Burkholderia cepacia* відіграє значну роль в ускладненні муковісцидозу як самостійного генетично обумовленого захворювання. Про це свідчить зниження однорічної виживаності більш ніж на 10% у пацієнтів після трансплантації легенів, а також те, що контамінація організму хворих на муковісцидоз *Burkholderia cepacia* є протипоказом до трансплантації легенів. Встановлено, що ризик контамінації цією групою бактерій є дуже високим, адже описані мікроорганізми мають надзвичайно широкий ареал. Контамінованими залишаються навіть певне медичне приладдя та лікувальні засоби. Висока вірулентність та антибіотикорезистентність цієї родини бактерій є соціально небезпечним фактором.

Отримані дані слугують чудовим підґрунтям для розвитку різних методів терапії, а саме: антибіотикотерапії новітніми препаратами, ефективної комбінації антибактеріальних препаратів, використання бактеріофагів та створення вакцин проти ВСС. Перспективою подальших досліджень залишається питання лікування ускладнень, зумовлених ВСС. Висока соціальна небезпека, яка обумовлена циркулюванням комплексу *Burkholderia cepacia* серед населення викликає необхідність дослідити механізми взаємодії ВСС з організмом людини та розглянути особливості перебігу муковісцидозу, ускладненого цією групою бактерій для попередження колонізації організму ВСС хворих на муковісцидоз та розробки ефективних методів профілактики та лікування цієї інфекції.

Ключові слова: муковісцидоз, *Burkholderia cepacia*, комплекс *Burkholderia cepacia*, синдром, антибіотикорезистентність.

Вступ

Рід *Burkholderia* був відкритий у 1949 році Вільямом Буркхолдером – американським бактеріологом під час мікроскопії шкірки гнилої цибулі. Рід залишається не до кінця вивченим, адже вчені з усього світу надалі продовжують відкривати нові види. Лише у вересні 2023 року було відкрито понад 130 видів β -протеобактерій роду *Burkholderia*. Рід поділяється на дві підгрупи: комплекс *Burkholderia pseudomallei* (BPC) та *Burkholderia cepacia* (BCC) [1].

Комплекс *Burkholderia cepacia* (BCC) включає понад 22 види внутрішньоклітинних неферментуючих грамнегативних бактерій, які можуть населяти дихальні шляхи хворих на муковісцидоз: *B. cepacia*, *B. multivorans*, *B. cenocepacia*, *B. stabilis*, *B. vietnamiensis*, *B. dolosa*, *B. ambifaria*, *B. anthina*, *B. pyrrocinia*, *B. ubonensis*, *B. latens*, *B. diffusa*, *B. arboris*, *B. seminalis*, *B. metallica*, *B. contaminans*, *B. lata*, *B. mallei* та *B. pseudomallei* (рис. 1) [2, 3]. Найбільш важливу роль в контексті ускладненого перебігу муковісцидозу відіграють *B. cepacia*, *B. multivorans* та *B. cenocepacia* [4, 5].

Мета

Метою цього огляду є детальне вивчення механізмів патогенності комплексу *Burkholderia cepacia* та його ролі в ускладненні перебігу муковісцидозу. В огляді буде наведено молекулярні механізми вірулентності ВСС, клінічні прояви інфекцій, викликаних цими бактеріями, а також сучасні підходи до лікування та профілактики ускладнень, зумовлених контамінацією ВСС. Глибоке розу-



Рисунок 1. Електронна мікрофотографія *B. cepacia* [3]

міння патогенезу ВСС є необхідною умовою для розробки новітніх методів лікування.

Матеріали та методи

Було опрацьовано 40 наукових джерел, які включали в себе експериментальні, оглядові статті та підручники. Серед джерел були використані рандомізовані контрольовані випробовування та систематичні огляди. Всі використані публікації були опубліковані впродовж останніх 5 років, та лише 2 джерела було опубліковано в більш ранній період. Мова джерел – англійська. Переважна більша кількість джерел мали повний текст публікації. Джерела взято із таких наукових баз: PubMed, MEDLINE, Embase, Google Scholar, Scopus, American Society for Microbiology (рис. 2).

Результати

1) Поширення. ВСС зустрічається у воді, ґрунті, описані випадки колонізації організму пацієнтів, що вживали нестерильні лікарські розчини чи мали контакт із забрудненими поверхнями лікувальних установ [6, 7, 8]. Розслідування в Туреччині довело, що джерелом спалаху *B. cepacia* була партія закритого 2%

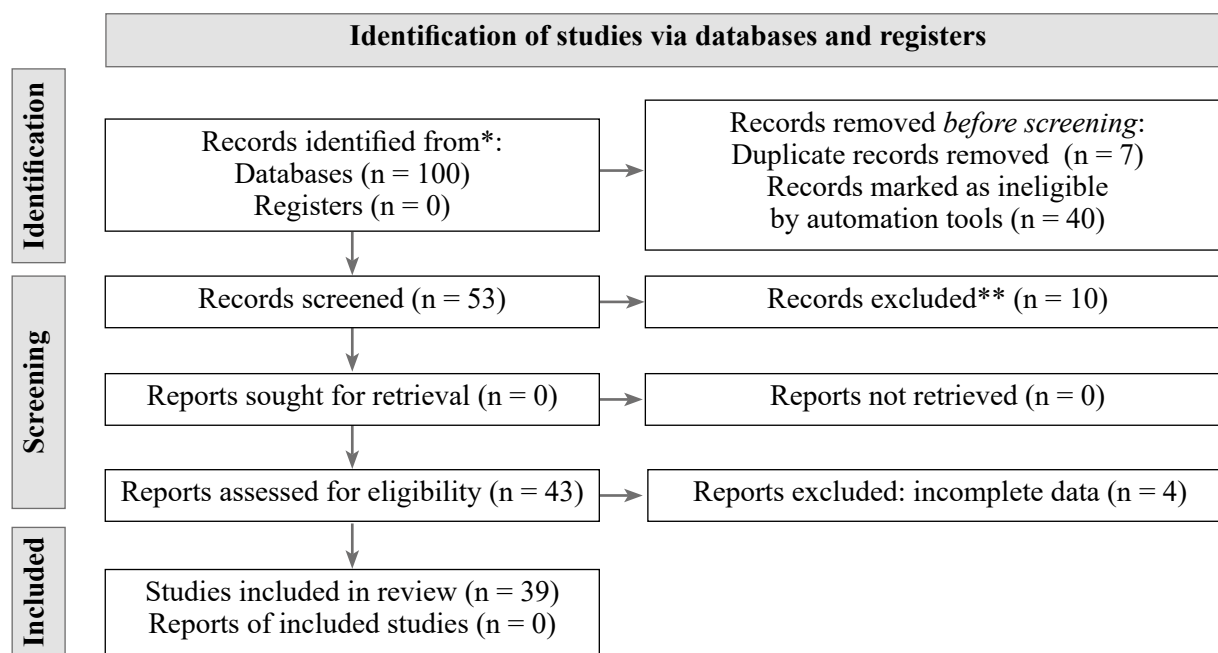


Рисунок 2. Схема відбору джерел відповідно до діаграми PRISMA

розчину хлоргексидину [9]. Протягом 2016-2019 року в Китаї зареєстровано інвазивну інфекцію *BCC* у 13 чоловіків, що вживали героїн ін'єкційним шляхом [8]. Серед нещодавно зареєстрованих спалахів можна відзначити те, що відбулося в лютому 2018 року в США: 60 пацієнтів, які проходили лікування в різних лікарнях Каліфорнії, Нью-Джерсі, Пенсільванії, Мен, Невади та Огайо, були інфіковані *BCC* внаслідок використання очищувальної піни [1, 10]. У 2021 році у Вірджинії було зафіксовано внутрішньолікарняний спалах *BCC* у пацієнтів, які проходили УЗД з використанням контамінованого гелю [11]. Значне поширення *Burkholderia contaminans* як виду *BCC* знайдено у фармацевтичних продуктах, таких як назальні спреї, дитячі серветки, дезінфікуючі засоби для рук та операційного поля, контамінованими були навіть небулайзери та інша медична техніка [12]. Деякі джерела зазначають, що резервуаром *BCC* є хворі на муковісцидоз, зокрема, в клініках Ганноверської медичної школи існують записи про те, що у період 1992-1993 років із 20 обстежених пацієнтів, що хворіють на муковісцидоз, перші 12 були *BCC*-позитивними, мали термінальну стадію захворювання [13], проте у більшості випадків після трансплантації легенів носійство комплексу

Burkholderia cepacia припиняється з різним інтервалом: від декількох місяців до 2 років, але описані випадки, коли збудник зберігався в організмі людини ще понад 20 років з моменту трансплантації.

2) Культуральні властивості. Аналіз мокротиння хворих на муковісцидоз продемонстрував, що рН мокроти може досягати значень 2,9, що значно нижче за показники рН у здорових людей. Патофізіологія пояснює це явище як варіант норми при запаленні, а інфекція, яка нерідко присутня в запальному осередку може сприяти закисленню середовища ще більше. Цікавим є те, що в хворих на муковісцидоз у мокроті відзначається підвищений вміст йонів заліза та цинку [14], що може нашкодити на думку про те, що такі зміни сприяють культивуванню бактерій комплексу *Burkholderia cepacia*.

Палмер з колегами розробили синтетичне середовище SCFM для культивування комплексу *Burkholderia cepacia*, яке моделює хімічний склад мокротиння пацієнтів із муковісцидозом.

Згодом L. Daniela Morales та інші модифікували середовище SCFM шляхом додавання до нього йонів цинку та заліза (SCFM-FeZn) для оцінки впливу рН середовища на культуральні властивості *B. cepacia* (рис. 3)

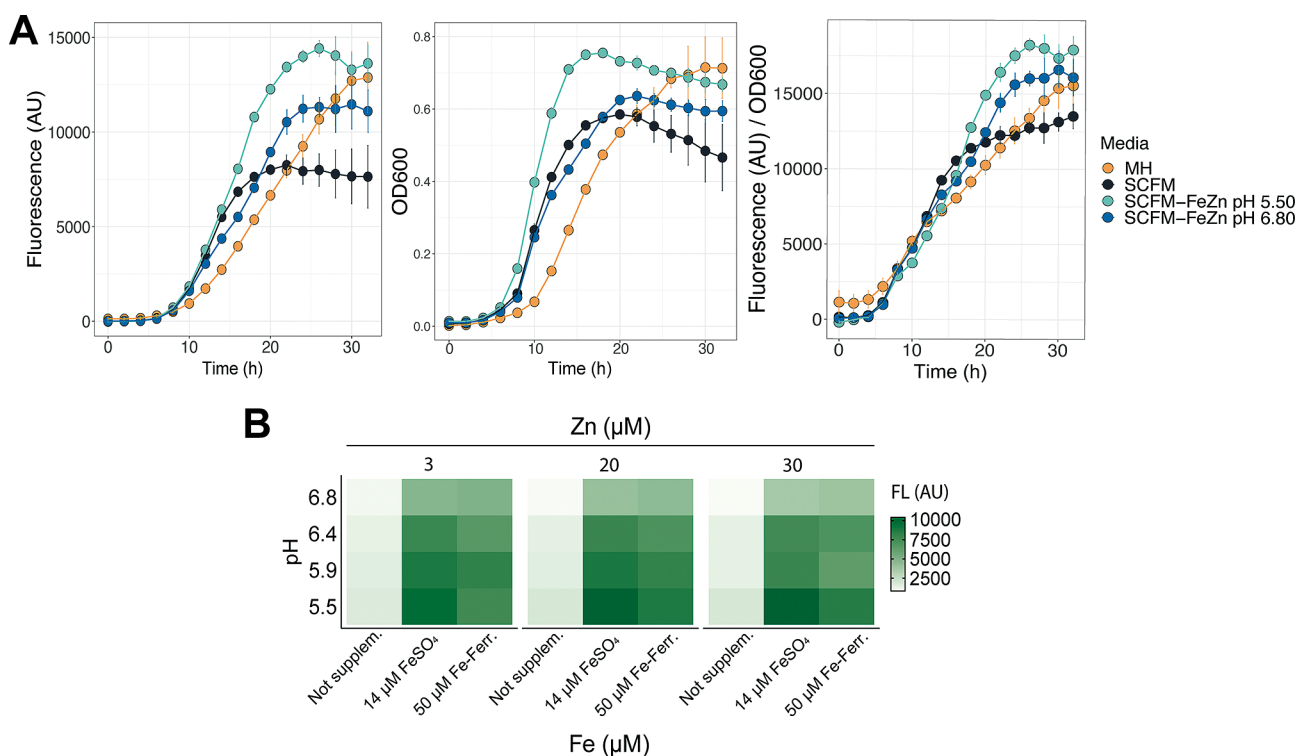


Рисунок 3. Низький pH і добавки заліза посилюють ріст *B. cepacia* K56-2 у живильному середовищі CF. *B. cepacia* вирощували в MH, SCFM і SCFM-FeZn при pH 5,50 і SCFM-FeZn при pH 6,80 (початкова OD 600 = 0,02). (A) Флуоресценцію та OD 600 вимірювали кожні 2 години протягом 32 годин під час інкубації при 37°C. (B) Середня флуоресценція репортерного штаму після 24 годин інкубації в SCFM при pH 5,5, 5,9, 6,4 і 6,8, доповнених різними концентраціями заліза (без добавок, 14 і 50 мкмоль) і цинку (3, 20 і 30 мкмоль). Цинк був доповнений ацетатом цинку. Залізо доповнювали сульфатом заліза (FeSO₄) для 14 мкмоль і залізом, пов'язаним з феритином (Fe-Ferr.) для 50 мкмоль. Вимірювання проводили в трьох повторях двох незалежних експериментів (n = 6) [14].

[14]. Вчені зазначили, що на основі флуоресцентних вимірювань щільність клітин зросла на ~20% і 50% у SCFM-FeZn при кислому pH порівняно з SCFM-FeZn при нейтральному pH і SCFM. Відповідно. Надалі було об'єднано максимальні темпи зростання для кожного стану середовища під час експоненціального зростання та виявлено значні відмінності між усіма умовами. Найвища швидкість росту спостерігалася в SCFM-FeZn при кислому pH і найменша в MH. У SCFM-FeZn при кислому pH клітини росли на ~40% швидше, ніж у MH, і на ~30% швидше, ніж у SCFM-FeZn при нейтральному pH і SCFM. Це свідчить про те, що кислий pH у поєднанні з добавками заліза та цинку збільшив швидкість росту та щільність клітин порівняно з MH та SCFM [14, 15]. Також для оцінки культуральних властивостей *B. cepacia* було використано агар CHROMagar™. Для цього

було досліджено 11 ізолятів з комплексу BCC. Чутливість вказаного агару перевірялась з уже раніше використовуваним агаром BCA (Oxoid, Великобританія) як золотим стандартом культивування цієї групи бактерій. З 180 клінічних зразків мокротиння виросло 11 ізолятів BCC на CHROMagar™ при 37°C через 48 годин. Позитивно (PPV) та негативно прогнозовані значення (NPV) склали 87,5% та 100% відповідно, що свідчить про високу чутливість та специфічність CHROMagar™ до BCC [4].

3) Механізми патогенності BCC. Одним із найбільш патогенних видів, які відіграють вагомий роль у перебігу ускладненого муковісцидозу є *Burkholderia cepacia* (*B. cepacia*). *B. cepacia* володіє здатністю до кворум-сенсингу (QS – quorum sensing) – міжбактеріального “спілкування” за допомогою сигнальних молекул. Ця систе-

ма регулює гени вірулентності та може сприяти розвитку антибіотикорезистентності [16, 17, 18]. Цілком ймовірно, що така система міжбактеріальної комунікації може бути причиною розвитку антибіотикорезистентності в даного виду *BCC*, що може бути черговою темою для досліджень.

B. cepnoscercia складає понад 40% ізолятів, що були отримані від хворих на муковісцидоз і найчастіше асоціюється з важким перебігом захворюванням і “синдромом *B. cepnoscercia*”. Дослідження легеневої тканини показало, що *B. cepnoscercia* локалізується переважно в макрофагах, що обумовлено наявністю в її арсеналі вірулентності системи секреції типу VI (T6SS). Механізм цієї системи полягає в інактивації енергетичних систем макрофагів (ГТФаз), що порушує енергетичну забезпеченість фагоцитозу як виду активного транспорту. Запальний ланцюг медіаторів, які попередньо активуються каспазами *B. cepnoscercia* зумовлює загибель інфікованої клітини шляхом піроптозу [19, 20, 21].

Оскільки комплекс *Burkholderia cepnoscercia* характеризується великою видовою різноманітністю, цілком логічно, що вірулентність

бактерій цього комплексу не може обумовлюватись лише функціонуванням системи секреції типу VI.

Система секреції типу II (T2SS) обумовлює синтез специфічного білка, який після потрапляння в периплазму зазнає конформаційної модифікації до третинної білкової структури (рис. 4, а). Після цього відбувається доставка білка через зовнішню мембрану білковим комплексом T2SS, який в свою чергу здатен до продукції ліпаз, протеаз та хітиназ, що допомагає бактеріям викликати захворювання в різних макроорганізмів. Наприклад, Уїрліх в одній зі своїх робіт 1975 року зазначає, що полігалактуроназа (PGase) виробляється під час інфікування цибулі *B. cepnoscercia* [22].

Система секреції типу III (T3SS) сприяє вірулентності багатьох рослинних патогенів, таких як *Xanthomonas euvesicatoria*, *Ralstonia solanacearum* і *Pseudomonas syringae* (рис. 4, с) [22].

Система секреції типу IV (T4SS) індукує фенотип PTW (PWT – plant tissue water-soaking) як критичний фактор вірулентності *B. cepnoscercia* під час інфікування цибулі (рис. 4, b) [22].

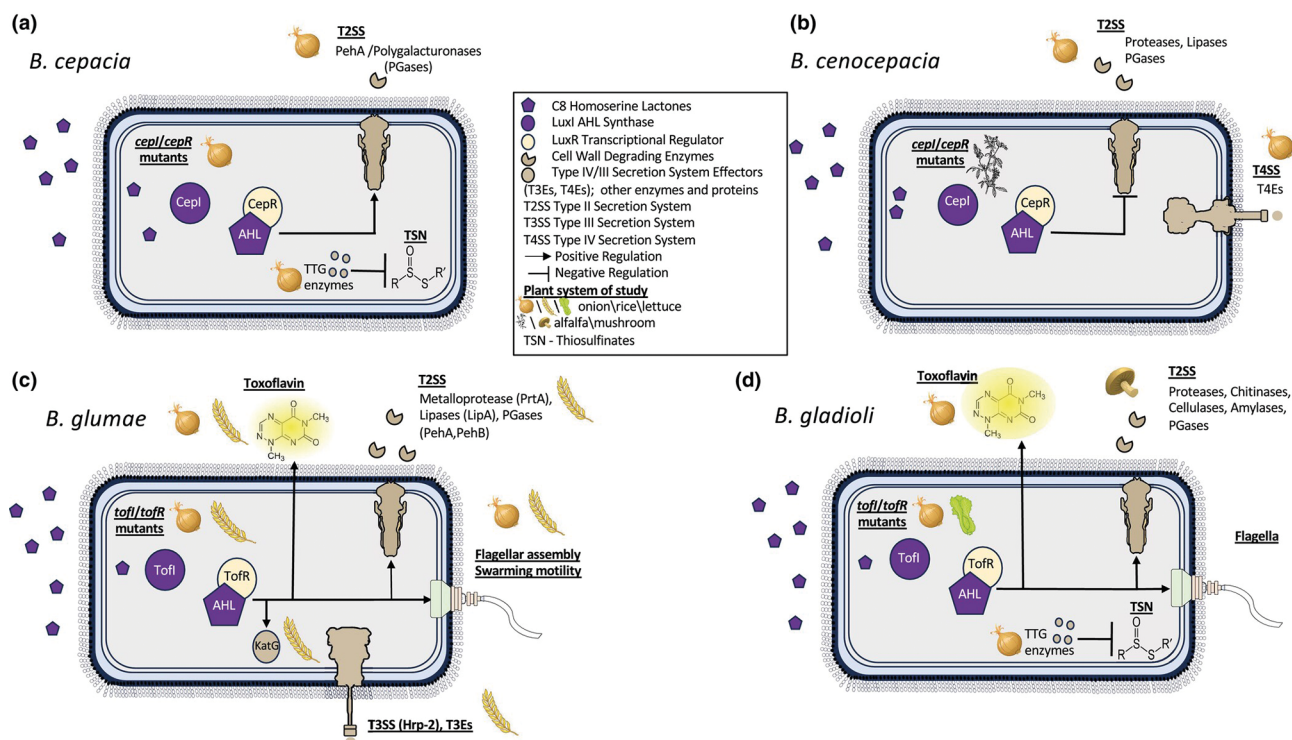


Рисунок 4. Система секреції білка та інші регульовані кворум-сенсором ознаки вірулентності патогенних для цибулі видів *Burkholderia* [22].

Оскільки *BCC* являє собою велику когорту видів бактерій, цілком логічно, що клітинами-мішенями для цих мікроорганізмів є не лише клітини організму людини.

Ліпополісахариди є основним фактором вірулентності *BCC*. Варто зазначити, О-антигенний полісахарид *BCC* відрізняється структурою від О-антигенного полісахариду *BPC* (*BPC* – *Burkholderia pseudomallei* complex) через інакші умови селективного тиску навколишнього середовища на групу генів, які обумовлюють синтез соматичного полісахариду. Це можна пояснити тим фактом, що представники *BCC* загалом інфікують популяції з ослабленим імунітетом [23, 24]. Окрім ліпополісахаридних компонентів, для бактерій *BCC* характерна наявність сидерофорів – систем поглинання заліза, які дозволяють бактеріям цього комплексу виживати в умовах низької концентрації йонів феруму. До того ж, раніше було зазначено, що висока концентрація йонів заліза в мокротинні сприяє його контамінації бактеріями *BCC*. Досліджено чотири типи сидерофорів: орнібактин, піохелін, саліцилова кислота й цепабактин. Наприклад, орнібактин сприяє розвитку вірулентності *B. cenocepacia* до гризунів [22].

Властивість продукувати екзополісахариди дає можливість бактеріям *BCC* формувати біоплівку, адгезуватись до поверхні клітин-мішеней та впливати на активність імунотоксичних клітин макроорганізму [22].

Комплекс *B. cenocepacia* виробляє дві позаклітинні протеази – ZmpA і ZmpB. Вони руйнують желатин і колаген (типи I, IV і V), а також нейтралізують інгібітори протеаз ссавців. Здатність продукувати ліпази, що обумовлено системою секреції типу II (*T2SS*), наявність сидерофорів, екзополісахаридів (капсульного та О-антигенного полісахариду), кворум-сенсингу надають бактеріям цього комплексу надзвичайних вірулентних властивостей [16].

Однак не менш важливим є здатність *BCC* утворювати біоплівку як на абіотичних (скло, пластик), так і на біотичних структурах. Виробництво біоплівки контролюється AHL-опосередкованою системою кворум-сенсингу лише у деяких представників *BCC*. Формування біоплівки відбувається

шляхом адгезії бактерій до поверхні клітин-мішеней за допомогою пілі чи джгутиків, а також екзополісахаридними антигенними компонентами [16, 25]. Значення біоплівки полягає в маскуванні бактерії від імунотоксичних клітин, в створенні своєрідного бар'єру для антибіотиків та в захисті бактерій від висихання та впливу інших несприятливих факторів зовнішнього середовища.

Бактерії комплексу *Burkholderia cenocepacia* здатні уникати імунної відповіді макроорганізму за участі системи комплементу. Існує думка, що це пов'язано із наявністю капсули, адже дослідження на *BPC* довело, що якщо вид є інкапсульованим (інкапсульований *B. pseudomallei* утримує значно менше опсоніну C3 на своїй поверхні порівняно з мутантними штамами *B. pseudomallei* з дефіцитом капсули, а також природним неінкапсульованим *B. thailandensis*), то система комплементу втрачає можливість провзаємодіяти з цією бактерією через відсутність відповідних опсонінів на поверхні її клітинної стінки [24]. Вивчення властивості *BCC* протидіяти активності системи комплементу детально не досліджувалось, проте існують дані про термолабільність бактерицидної активності: вчені виявили, що здатність сироватки до антибактеріальної активності знижується при нагріванні останньої, що може вказувати на деструктивний процес білкових компонентів.

Антибіотикорезистентність комплексу *Burkholderia cenocepacia* ґрунтується на спеціалізованому захисному клітинному механізмі – ефлюксних помпах. Їхня особливість полягає в здатності виводити антибіотики з бактеріальної клітини, що призводить до зниження внутрішньоклітинної концентрації цих препаратів. Внаслідок цього ефективність антибіотикотерапії різко знижується, а от антибіотикорезистентність залишається на високому рівні. *B. cenocepacia* особливо відома тим, що має потужні ефлюксні помпи роду Resistance-Nodulation-Division (RND). RND-помпи здатні розпізнавати та виводити з клітини велику кількість різних класів антибіотиків, тому *BCC* є особливо небезпечною групою бактерій, адже здатні викликати надважкі ускладнення з мінімальною схильністю до виліковування [3].

4) Муковісцидоз та ВСС. Муковісцидоз (кістозний фіброз) – аутосомно-рецесивне, генетично обумовлене захворювання, яке характеризується порушенням екзокринної регуляції організму людини в межах дихальної, травної системи та системи потових залоз. Захворювання виникає внаслідок мутації гену CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), що призводить до продукції якісно зміненого білка ABCC7 [26, 27].

Як наслідок, в межах дихальної системи виникає аномальний транспорт хлориду натрію та води, що призводить до загущення секрету екзокринних залоз та порушення кліренсу війок, внаслідок чого слиз, що продукується келихоподібними клітинами дихальної системи, набуває в'язкої консистенції, що значно утруднює процес відходження мокроти та створює сприятливі умови для розмноження бактерій.

Цей стан сприяє колонізації організму хворих на муковісцидоз опортуністичними бактеріями, серед яких описано ВСС. І, не зважаючи на те, що в лікувальну практику було впроваджено досить ефективні сполуки-модулятори, які впливають на активність гена CFTR, поява мультирезистентних бактерій ускладнює лікування та призводить до загострень, що в свою чергу сприяє прогресуванню дихальної недостатності [28].

Контамінація ВСС є особливо проблематичним аспектом перебігу муковісцидозу, оскільки, як зазначалось раніше, ця група бактерій володіє величезною кількістю факторів вірулентності. Здатність проникати в макрофаги, утворювати біоплівки, продукувати ліпополісахариди та виводити антибіотики з власних клітин за допомогою ефлюксних pomp дає можливість цій групі бактерій уникати механізмів імунного захисту та залишатись стійкими до великої групи антибіотиків та дезінфікуючих засобів.

Згідно даних за 2009 рік в США та Великобританії серед усіх хворих на муковісцидоз контамінованими ВСС було лише 3%. Важливо відмітити, що поширеність цієї групи бактерій у хворих на муковісцидоз зростає з віком [29]. Клінічні аспекти варіюють від безсимптомного носійства комплексу

Burkholderia cepacia, до розвитку некротичної пневмонії (“синдром *B. cepacia*”), що призводить до ранньої смерті [30].

Окрім зазначеного, дослідження Андреа Говро довело, що контамінація ВСС є фактором зниження однорічної виживаності більш ніж на 10% у пацієнтів після трансплантації легенів. У дослідження було залучено 205 пацієнтів із середнім віком 30.5 років. Сімнадцять пацієнтів (8%) були інфіковані ВСС ще до трансплантації легенів. Пацієнти були інфіковані наступними видами: *B. multivorans*, *B. vietnamiensis*, комбіновані *B. multivorans* і *B. vietnamiensis* та інші. Проте жоден із пацієнтів не був інфікованим *B. cenocepacia*. Однорічна виживаність для пацієнтів, що хворіють на муковісцидоз та були контаміновані ВСС (ВСС-позитивні) після трансплантації легенів складала 82,4% та 92,5% для ВСС-негативних хворих на муковісцидоз [31]. На основі висвітлених даних можна зробити висновок, що контамінація ВСС має вагомий вплив на перебіг захворювання навіть після трансплантації легенів.

У цьому ж дослідженні було вказано, що жоден з пацієнтів не був контамінований *B. cenocepacia*. Більше того, контамінація цією бактерією із комплексу *Burkholderia cepacia* є протипоказом до трансплантації легенів як одного з ключових методів лікування муковісцидозу. Варто зазначити, що рівень смертності від *B. cenocepacia* у 5 разів перевищує рівень смертності інших видів ВСС і є критерієм виключення для трансплантації легенів через високий ризик смерті пацієнтів після цього хірургічного втручання [1].

B. cenocepacia має вищу захворюваність і смертність у пацієнтів з муковісцидозом і демонструє генетичне різноманіття з появою епідемічних штамів.

У Швейцарії в 2024 році було опубліковано наукову статтю про те, що в ретроспективному аналізі клінічних досліджень ВСС виявили 18 ізолятів *B. cenocepacia* типу послідовності ST-250 за допомогою аналізу повного генома у восьми пацієнтів з муковісцидозом. Це наштовхнуло на думку, що цей вид міг поширюватись від пацієнта до пацієнта. Оскільки вибірка пацієнтів різнилась

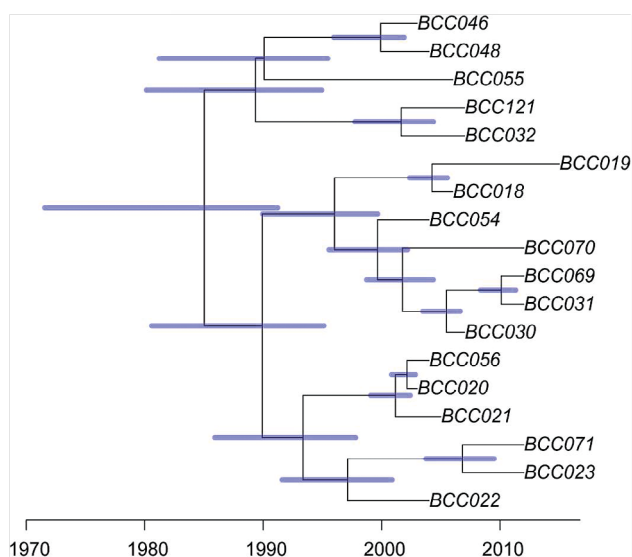


Рисунок 5. Датована філогенія спалаху.

Сині смужки показують 95% довірчого інтервалу кожного вузла порівняно зі шкалою часу [32].

за віковими даними, стає зрозуміло, що контамінація обстежуваних пацієнтів відбулась з різним часовим інтервалом. Було виявлено, що всі ізоляти належать до *B. cepaciosa* ST-250. Філогенетичний аналіз показав помірну різноманітність SNP (Single Nucleotide Polymorphism – одноклітинний поліморфізм) протягом певного періоду часу, що свідчить про наявність спільного предка. Геномний аналіз підтвердив як потенційне загальне джерело, так і передачу від пацієнта до пацієнта, що спричинило поширення ST-250 серед когорти хворих на муковісцидоз (рис. 5) [32]. Тому перебіг муковісцидозу значною мірою залежить від того, чи контамінований хворий BCC.

Ян Ткадлец та інші автори в 2023 році намагались зробити схоже дослідження для типування епідемічного клону ET12 *Burkholderia cepaciosa*, адже в минулому центр, де працюють зазначені автори теж зіштовхнувся зі спалахом інфекції BCC. Щоправда, метод базувався на інфрачервоній спектроскопії з перетворенням Фур'є (FT-IR). За підсумками вказаного дослідження було визначено високу варіабельність спектрів ізолятів, що не дозволяло віднести їх до відомого ST. Крім того, FT-IR не зміг надійно визначити, чи був у хронічного пацієнта той самий штам *Burkholderia* під час інфекції. Таким чином, вчені дійшли

висновку, що метод не підходить для типування штаму *Burkholderia* [33].

5) Синдром *B. cepacia*. “Синдром *B. cepacia*” – рідкісне ускладнення, зумовлене BCC, яке характеризується розвитком гострого респіраторного дистрес-синдрому, некротичної пневмонії та бактеріємії [34]. У 75% випадків даний синдром призводить до смерті [29]. Здебільшого, він виникає у хворих на муковісцидоз, організм яких був попередньо контамінований комплексом *Burkholderia cepacia*, проте в літературі описані випадки розвитку некротичної пневмонії під впливом BCC у пацієнтів з імунодефіцитними станами, що не хворіли на муковісцидоз [35]. 2024 року Хедарі А.С. з рештою авторів описали клінічний випадок некротичної пневмонії в 30-річного пацієнта, який звернувся до відділення невідкладної допомоги зі скаргами на нудоту, задишку та нездужання протягом останніх семи днів. Рентгенографія грудної клітки в той час показала значне ураження нижньої частки правої легені (рис. 6). Впродовж 7 днів пацієнт отримував комплексну антибіотикотерапію шляхом внутрішньовенного введення цефтриаксону, азитроміцину та меропенему. На сьомий день стан пацієнта покращився, після чого він був виписаний. Через 7 тижнів пацієнт повернувся до відділення невідклад-

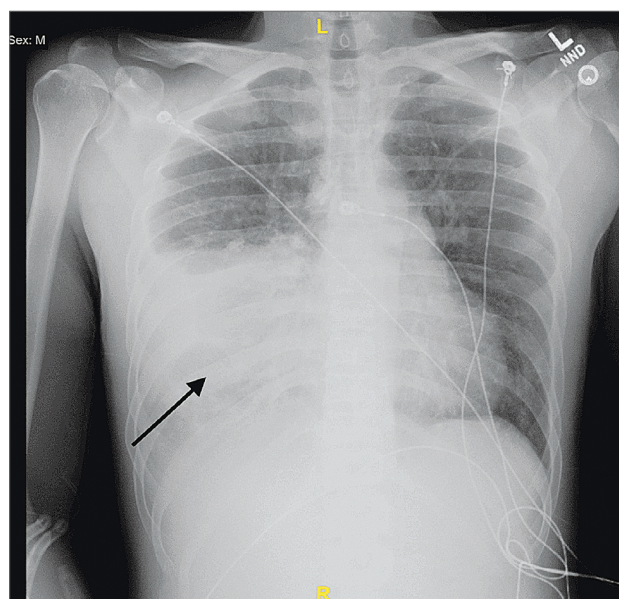


Рисунок 6. Рентгенографія грудної клітки з інфільтратами правої нижньої частки [36]

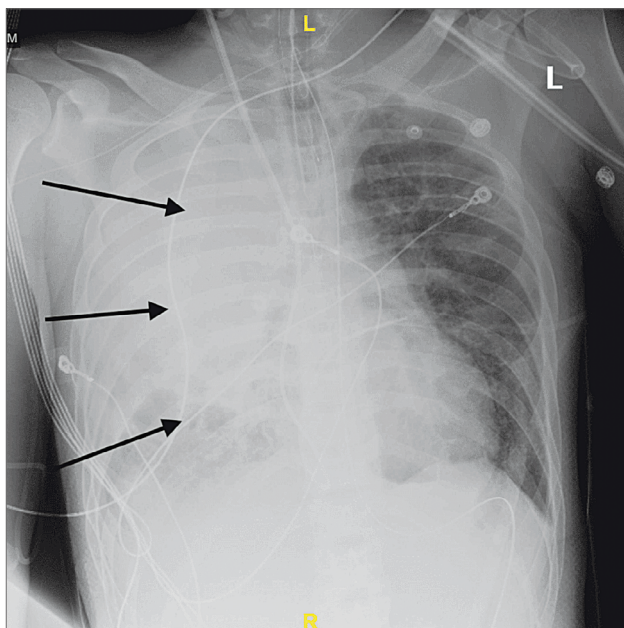


Рисунок 7. Рентгенографія грудної клітки з поширенням інфільтрату правої легені [36]

ної допомоги з аналогічними скаргами на задишку, нездужання та лихоманку протягом останніх п'яти днів. Рентгенографія грудної клітки показала погіршення консолідації правої легені порівняно з попередньою (рис. 7). Пацієнт був госпіталізований з важким сепсисом, вторинною пневмонією з поліорганною недостатністю, включаючи дихальну, ниркову та печінкову системи. Його стан прогресував до шоку та гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС), що вимагало застосування вазопресорів та ШВЛ. Пацієнт помер після кількох спроб реанімації через зупинку серця [36].

Також черговим підтвердження того, що описаний синдром може розвиватись не лише у хворих на муковісцидоз є клінічний кейс, опублікований Шазією Афрін в 2024 році, в якому описано розвиток респіраторного дистрес-синдрому та сепсису в доношеного новонародженого хлопчика, масою 2000 грамів, котрий народився в 39-річній жінки, що підлягала чіткому антенатальному нагляду та здійснювала за рекомендацією лікарів всі необхідні обстеження. В анамнезі в матері була артеріальна гіпертензія, викликана вагітністю. Розвинувся тривалий розрив плідного міхура, який тривав більше 24 годин. Вагітність була ускладнена олігогідрамніоном. Немовля

перебувало у відділенні неонатального нагляду, де отримувало респіраторну підтримку та комплексну антибіотикотерапію. Діагноз *Burkholderia cepacia* був поставлений на основі посіву крові [37].

“Синдром *B. cepacia*” є рідкісним та надзвичайно небезпечним ускладненням муковісцидозу, що виникає внаслідок контамінації організму хворих бактеріями *BCC*, проте може розвиватись у пацієнтів, що не хворіють на муковісцидоз. Як продемонстрував вище описаний клінічний випадок, даний синдром є серйозним випробовуванням для сучасної медицини, проте не варто забувати, що його детермінантою є бактерії комплексу *Burkholderia cepacia*.

6) Антибіотикотерапія комплексу *Burkholderia Cepacia* (*BCC*). Наявність численних факторів вірулентності, а саме ефлюкських помп та екзополісахаридів, здатність до кворум-сенсингу та утворення біоплівки найбільшою мірою обумовлює високий потенціал *BCC* до розвитку антибіотикорезистентності.

Досліджувана група бактерій відома резистентність до поліміксину, аміноглікозидів та бета-лактамних антибіотиків. Більше того, згідно з останніми рекомендаціями Інституту клінічних лабораторних стандартів (CLSI), *BCC* має природну стійкість до ряду антибіотиків, включаючи фосфоміцин, амоксицилін, сульбактам, тикарцилін, ампіцилін, ертапенем, піперацилін, колістин, ампіцилін та амоксицилін-клавуланову кислоту [38].

На жаль, в світі не існує єдиного протоколу, який би міг гарантувати високу доказовість ерадикації *BCC*. Дефіцит клінічних досліджень, незначний досвід лікуючих спеціалістів, нестача фінансування, імунологічні передумови організму хворих, наявність супутніх захворювань, обтяжена спадковість є головними причинами відсутності ефективного лікування.

Існують дані, що хімічні аналоги ауранофіну (MS-40 і MS-40S), але не ауранофін, чинять бактерицидний ефекти щодо *BCC* [39].

Тиразин, як інгібітор кворум-сенсингу здатен знижувати патогенність та відновлювати чутливість *Burkholderia cepacia* до тетрацикліну [18].

На сам кінець, варто зазначити, що складно остаточно підтвердити антибіотикорезистентність цього організму до деяких антимікробних препаратів, таких як піперацилін-тазобактам, цефотаксим, цефтриаксон, цефепім, азтреонам, імipенем, аміноглікозиди та триметоприм, через розбіжності в результатах досліджень *in vitro* та клінічних результатів (*in vivo*), а також через відмінності в мінімальній інгібуючій концентрації (МІК) між цими препаратами для диких та клінічних штамів [38].

Обговорення

Комплекс *Burkholderia cepacia* (BCC) включає понад 22 види бактерій, зокрема *B. cepacia*, *B. multivorans* та *B. cenocepacia* відіграють значну роль в розвитку ускладнень муковісцидозу. Окрім цього, бактерії цієї групи здатні викликати ускладнення в пацієнтів з імунodefіцитними станами та навіть в немовлят.

BCC значно поширені в навколишньому середовищі, що спричинює раптову колонізацію навколишніх предметів. Ця особливість здатна провокувати спалахи інфекції, як-от в Туреччині, Китаї та США.

Встановлено, що при вирощуванні *B. cenocepacia* в модифікованому середовищі SCFM-FeZn при кислотному рН спостерігалось підвищення щільності клітин на ~20% і 50% у порівнянні з нейтральним рН та стандартним SCFM відповідно. Максимальні темпи зростання бактерій у кислому середовищі перевищували контроль на ~40%. Окрім цього, здатність бактерій знижувати рН середовища та підвищувати в останньому концентрацію йонів заліза та цинку є специфічними видовими ознаками досліджуваних мікроорганізмів.

Щодо властивостей CHROMagar™: з 180 клінічних зразків мокротиння на середовищі CHROMagar™ виросло 11 ізолятів BCC при 37°C протягом 48 годин, з позитивно (PPV) 87,5% та негативно прогнозованими значеннями (NPV) 100%, свідчи про високу чутливість даного середовища. Проте наявність хибно-позитивного результату свідчить про те, що досліджуваний агар має обмежені селективні властивості, адже на ньому змогли культивуватись бактерії інших родин. Незважаючи на

те, що колонії, утворені іншими бактеріями, не мали характерного ареалу та їх можна легко диференціювати, проте в подальшому це може бути причиною отримання хибних даних культивування, які через неправильну інтерпретацію лікарем-лаборантом можуть надати пацієнту хибний BCC-позитивний статус.

У дослідженнях описано роль кворум-сенсингу (QS), однак бракує доказів його участі у формування антибіотикорезистентності. До того ж, детально не досліджено питання ролі системи комплементу в організації механізмів імунного захисту проти BCC.

Дослідження виявили природну резистентність BCC до ряду антибіотиків, включаючи фосфоміцин, ампіцилін та колістин. Проте було проведено лише одне рандомізоване клінічне дослідження, яке оцінювало тривалу антибіотикотерапію в пацієнтів з муковісцидозом [1], тому складно оцінити ефективність тривалої антибіотикотерапії у порівнянні з іншими дослідженнями.

Однорічна виживаність для пацієнтів, що хворіють на муковісцидоз та були контаміновані BCC (BCC-позитивні) після трансплантації легенів складала 82,4% та 92,5% для BCC-негативних хворих на муковісцидоз, що свідчить на користь вірулентності BCC. Проте дані, отримані в цьому дослідженні не включають хворих, що були контаміновані *B. cenocepacia*.

У разі розвитку “синдрому *B. cepacia*” летальність складає 75%. До того ж, цей синдром може розвиватись у людей, що не хворіють на муковісцидоз.

Аналіз різноманітності епідемічних штамів *B. cenocepacia* продемонстрував генетичні зв'язки між ізолятами, що вказує на можливість передачі інфекції між пацієнтами, зокрема, ізолят ST-250. Але дослідження Яна Ткадлеца в 2023 надало інші дані, згідно яких жоден із отриманих ізолятів не належав до відомого штаму ST-250, проте вчені вказали у висновках, що використаний ними метод є неефективним.

Висновки та перспективи подальших досліджень.

1. Проведений аналіз дозволив визначити, що комплекс *Burkholderia cepacia* (BCC)

має вагомий вплив на перебіг муковісцидозу як генетично обумовлене захворювання. Контамінація організму пацієнтів не лише хворих на муковісцидоз, а й осіб з імунodefіцитними станами та навіть немовлят цією групою бактерій є серйозною медико-соціальною проблемою, про що свідчить висока ймовірність розвитку смерті на фоні ускладнень, зумовлених *BCC*, тривалість життя контамінованих пацієнтів після трансплантації легенів та низька ефективність антибіотикотерапії.

2. Дослідження молекулярних механізмів патогенності комплексу *Burkholderia cepacia* (*BCC*) дає можливість чітко зрозуміти особливості вірулентності цього роду бактерій. Отримані дані слугують чудовим підґрунтям для розвитку різних методів терапії, а саме: антибіотикотерапії новітніми препаратами, ефективної комбінації антибактеріальних препаратів, використання бактеріофагів та створення вакцин проти *BCC*.

3. Значну клінічну цінність даний огляд має і для практичної складової медицини. Враховуючи високий ризик ускладнень, зумовлених контамінацією *Burkholderia cepacia*, важливо приділяти особливу увагу не тільки діагностиці та лікуванню *BCC*-асоційованого муковісцидозу, але й профілактиці інфекцій серед осіб з муковісцидозом та імунodefіцитними станами. Клінічний підхід має включати систематичний моніторинг наявності бактерії в дихальних шляхах пацієнтів, а також застосування цільової терапії з урахуванням специфічності *BCC*.

4. Остаточного дослідження залишається питання терапії ускладненого перебігу муковісцидозу комплексом *Burkholderia cepacia* (*BCC*) та самостійних захворювань, які провокуються контамінацією цією групою мікроорганізмів.

Диференційований підхід до лікування хворих дозволить: модифікувати методи терапії, знизити смертність, покращити якість надання медичної допомоги, зменшити кількість ускладнень на всіх етапах лікування. Також це сприятиме зниженню високої соціальної небезпеки комплексу *Burkholderia*

cepacia (*BCC*) як детермінанти ускладненого перебігу муковісцидозу.

Обмеження дослідження

Попри комплексний підхід до аналізу наявних джерел, результати цього огляду слід інтерпретувати з урахуванням певних обмежень. По-перше, вибір літератури здійснювався переважно серед публікацій останнього десятиліття, що могло призвести до пропуску деяких раніше опублікованих, але потенційно значущих робіт. По-друге, через відсутність метааналітичного підходу неможливо було здійснити кількісну оцінку ефектів та статистичну верифікацію узагальнень. Крім того, включені до аналізу дослідження суттєво відрізняються за дизайном, критеріями включення пацієнтів, методами ідентифікації штамів *Burkholderia cepacia complex*, що ускладнює їхню пряму порівняльність. Не можна також виключити вплив публікаційного зсуву, зважаючи на переважну доступність результатів досліджень із позитивними або клінічно значущими висновками. Врахування вищезазначених обмежень є необхідним для коректного розуміння отриманих результатів та планування подальших досліджень у цій галузі.

Фінансування

Фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації ця стаття не отримала.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність потенційних та явних конфліктів інтересів, пов'язаних з рукописом.

Згода на публікацію

Всі автори ознайомлені з текстом рукопису та надали згоду на його публікацію.

ORCID

та внесок авторів

[0009-0004-0318-8990](https://orcid.org/0009-0004-0318-8990) (A, B, D, E, F) Maksym Martsev

[0000-0003-4825-9663](https://orcid.org/0000-0003-4825-9663) (A, E, F) Iuliia Pashkova

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article.

ЛІТЕРАТУРА

1. Gutiérrez Santana JC, Coria Jiménez VR. Burkholderia cepacia complex in cystic fibrosis: critical gaps in diagnosis and therapy. Ann Med [Internet]. 2024 Jan 23 [cited 2025 Feb 14];56(1). Available from: <https://doi.org/10.1080/07853890.2024.2307503>
2. Diseases AC. Red Book Atlas of Pediatric Infectious Diseases [Internet]. 2nd ed. Baker CJ, editor. [place unknown]: American Academy of Pediatrics; 2013 [cited 2025 Feb 14]. Available from: <https://doi.org/10.1542/9781581107951>
3. Eissa M. Genus Burkholderia: A Double-Edged Sword with Widespread Implications for Human Health, Agriculture, and the Environment. J Biol Res Rev [Internet]. 2024 [cited 2025 Feb 14];1(2):79. Available from: <https://doi.org/10.5455/jbr.20240516055714>
4. Maruri-Aransolo A, de Dios Caballero J, Michelena M, Medina-Pascual MJ, Carrasco G, Asensio O, Cols M, Cantón R. Evaluation of CHROMagar™ B. cepacia agar for the detection of Burkholderia cepacia complex species from sputum samples of patients with cystic fibrosis. Eur J Clin Microbiol Amp Infect Dis [Internet]. 2024 May 23 [cited 2025 Feb 14]. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10096-024-04845-4>
5. García-Romero I, Valvano MA. Complete Genome Sequence of Burkholderia cenocepacia K56-2, an Opportunistic Pathogen. Microbiol Resour Announc [Internet]. 2020 Oct 22 [cited 2025 Feb 14];9(43). Available from: <https://doi.org/10.1128/mra.01015-20>
6. Blanchard AC, Tang L, Tadros M, Muller M, Spilker T, Waters VJ, LiPuma JJ, Tullis E. Burkholderia cenocepacia ET12 transmission in adults with cystic fibrosis. Thorax [Internet]. 2019 Nov 15 [cited 2025 Feb 14];75(1):88-90. Available from: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2019-214098>
7. Hrenovic J, Seruga Music M, Drmic M, Pesorda L, Bedenic B. Characterization of Burkholderia cepacia complex from environment influenced by human waste. Int J Environ Health Res [Internet]. 2021 Jun 21 [cited 2025 Feb 14];1-11. Available from: <https://doi.org/10.1080/09603123.2021.1943325>
8. Luk KS, Tsang YM, Ho AY, To WK, Wong BK, Wong MM, Wong YC. Invasive Burkholderia cepacia Complex Infections among Persons Who Inject Drugs, Hong Kong, China, 2016–2019. Emerg Infect Dis [Internet]. 2022 Feb [cited 2025 Feb 14];28(2):323-30. Available from: <https://doi.org/10.3201/eid2802.210945>
9. Bilgin H, Altınkanat Gelmez G, Bayrakdar F, Sayın E, Gül F, Pazar N, Çulha G, Süzük Yıldız S, Cinel I, Korten V. An outbreak investigation of Burkholderia cepacia infections related with contaminated chlorhexidine mouthwash solution in a tertiary care center in Turkey. Antimicrob Resist Amp Infect Control [Internet]. 2021 Oct 10 [cited 2025 Feb 14];10(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s13756-021-01004-8>
10. Sfeir MM. Burkholderia cepacia complex infections: More complex than the bacterium name suggest. J Infect [Internet]. 2018 Sep [cited 2025 Feb 14];77(3):166-70. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2018.07.006>
11. Hudson MJ, Park SC, Mathers A, Parikh H, Glowicz J, Dar D, Nabili M, LiPuma JJ, Bumford A, Pettengill MA, Sterner MR, Paoline J, Tressler S, Peritz T, Gould J, Hutter SR, Moulton-Meissner H, Perkins KM. Outbreak of Burkholderia stabilis Infections Associated with Contaminated Nonsterile, Multiuse Ultrasound Gel — 10 States, May–September 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep [Internet]. 2022 Dec 2 [cited 2025 Feb 14];71(48):1517-21. Available from: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7148a3>
12. León B, Casco D, Bettiol M, Leguizamón M, D'Alessandro V, Prieto C, Vita C, Figoli CB, Vescina C, Rentería F, Cardona ST, Bosch A. The Burkholderia contaminans prevalent phenotypes as possible markers of poor clinical outcomes in chronic lung infection of children with cystic fibrosis. Pathog Dis [Internet]. 2023 Mar 24 [cited 2025 Feb 14]. Available from: <https://doi.org/10.1093/femspd/ftad003>
13. Tümmler B, Ulrich J, Sedlacek L. 40-year single center experience of Burkholderia cystic fibrosis airway infections. Int J Infect Dis [Internet]. 2024 Sep [cited 2025 Feb 14];107250. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2024.107250>
14. Morales LD, Av-Gay Y, Murphy ME. Acidic pH modulates Burkholderia cenocepacia antimicrobial susceptibility in the cystic fibrosis nutritional environment. Microbiol Spectr [Internet]. 2023 Nov 15 [cited 2025 Feb 14]. Available from: <https://doi.org/10.1128/spectrum.02731-23>
15. Barnett JP. Transcriptional Response of Burkholderia cenocepacia H111 to Severe Zinc Starvation. Br J Biomed Sci [Internet]. 2023 Sep 26 [cited 2025 Feb 14];80. Available from: <https://doi.org/10.3389/bjbs.2023.11597>
16. Ganesh PS, Vishnupriya S, Vadivelu J, Mariappan V, Vellasamy KM, Shankar EM. Intracellular survival and innate immune evasion of Burkholderia cepacia : Improved understanding of quorum sensing-controlled virulence factors, biofilm, and inhibitors. Microbiol Immunol [Internet]. 2020 Jan 10 [cited 2025 Feb 14];64(2):87-98. Available from: <https://doi.org/10.1111/1348-0421.12762>
17. Schaefer MM. Regulation of Virulence by Two-Component Systems in Pathogenic Burkholderia. Infect Immun [Internet]. 2020 Apr 13 [cited 2025 Feb 14];88(7). Available from: <https://doi.org/10.1128/iai.00927-19>

18. Yin L, Wang Y, Xiang S, Xu K, Wang B, Jia AQ. Tyramine, one quorum sensing inhibitor, reduces pathogenicity and restores tetracycline susceptibility in *Burkholderia cenocepacia*. *Biochem Pharmacol* [Internet]. 2023 Nov [cited 2025 Feb 14];115906. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2023.115906>
19. Loeven NA, Dabi C, Pennington JP, Reuven AD, McGee AP, Mwaura BW, Bliska JB. A type VI secretion system in *Burkholderia* species *cenocepacia* and *orbicola* triggers distinct macrophage death pathways independent of the pyrin inflammasome. *Infect Immun* [Internet]. 2024 Oct 31 [cited 2025 Feb 14]. Available from: <https://doi.org/10.1128/iai.00316-24>
20. Spiewak HL, Shastri S, Zhang L, Schwager S, Eberl L, Vergunst AC, Thomas MS. *Burkholderia cenocepacia* utilizes a type VI secretion system for bacterial competition. *MicrobiologyOpen* [Internet]. 2019 Jan 9 [cited 2025 Feb 14];8(7). Available from: <https://doi.org/10.1002/mbo3.774>
21. Loeven NA, Perault AI, Cotter PA, Hodges CA, Schwartzman JD, Hampton TH, Bliska JB. The *Burkholderia cenocepacia* Type VI Secretion System Effector TecA Is a Virulence Factor in Mouse Models of Lung Infection. *mBio* [Internet]. 2021 Oct 26 [cited 2025 Feb 14];12(5). Available from: <https://doi.org/10.1128/mbio.02098-21>
22. Paudel S, Dutta B, Kvitko B. Onion-pathogenic *Burkholderia* species: Role and regulation of characterized virulence determinants. *Plant Pathol* [Internet]. 2024 Jul 15 [cited 2025 Feb 14]. Available from: <https://doi.org/10.1111/ppa.13972>
23. Hassan AA, Maldonado RF, dos Santos SC, Di Lorenzo F, Silipo A, Coutinho CP, Cooper VS, Molinaro A, Valvano MA, Sá-Correia I. Structure of O-Antigen and Hybrid Biosynthetic Locus in *Burkholderia cenocepacia* Clonal Variants Recovered from a Cystic Fibrosis Patient. *Front Microbiol* [Internet]. 2017 Jun 8 [cited 2025 Feb 14];8. Available from: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01027>
24. Syed I, Wooten RM. Interactions Between Pathogenic *Burkholderia* and the Complement System: A Review of Potential Immune Evasion Mechanisms. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2021 Sep 30 [cited 2025 Feb 14];11. Available from: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.701362>
25. Ferreira AS, Silva IN, Oliveira VH, Becker JD, Givskov M, Ryan RP, Fernandes F, Moreira LM. Comparative Transcriptomic Analysis of the *Burkholderia cepacia* Tyrosine Kinase *bceFM* Mutant Reveals a Role in Tolerance to Stress, Biofilm Formation, and Virulence. *Appl Environ Microbiol* [Internet]. 2013 Feb 22 [cited 2025 Feb 14];79(9):3009-20. Available from: <https://doi.org/10.1128/aem.00222-13>
26. Blanchard AC, Waters VJ. Microbiology of Cystic Fibrosis Airway Disease. *Semin Respir Crit Care Med* [Internet]. 2019 Dec [cited 2025 Feb 14];40(06):727-36. Available from: <https://doi.org/10.1055/s-0039-1698464>
27. Parfitt KM, Green AE, Connor TR, Neill DR, Mahenthiralingam E. Identification of two distinct phylogenomic lineages and model strains for the understudied cystic fibrosis lung pathogen *Burkholderia multivorans*. *Microbiology* [Internet]. 2023 Aug 1 [cited 2025 Feb 14];169(8). Available from: <https://doi.org/10.1099/mic.0.001366>
28. Fainardi V, Neglia C, Muscarà M, Spaggiari C, Tornesello M, Grandinetti R, Argentiero A, Calderaro A, Esposito S, Pisi G. Multidrug-Resistant Bacteria in Children and Adolescents with Cystic Fibrosis. *Children* [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2025 Feb 14];9(9):1330. Available from: <https://doi.org/10.3390/children9091330>
29. Horsley A, Jones AM, Lord R. Antibiotic treatment for *Burkholderia cepacia* complex in people with cystic fibrosis experiencing a pulmonary exacerbation. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2016 Jan 20 [cited 2025 Feb 14]. Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd009529.pub3>
30. Lewis JM, Jebeli L, Coulon PM, Lay CE, Scott NE. Glycoproteomic and proteomic analysis of *Burkholderia cenocepacia* reveals glycosylation events within *FliF* and *MotB* are dispensable for motility. *Microbiol Spectr* [Internet]. 2024 May 6 [cited 2025 Feb 14]. Available from: <https://doi.org/10.1128/spectrum.00346-24>
31. Gauvreau A, Carrier FM, Poirier C, Morisset J, Lands LC, Lavoie A, Nasir B, Ferraro P, Luong ML. Post-transplant outcomes among cystic fibrosis patients undergoing lung transplantation colonized by *Burkholderia*: a single center cohort study. *J Heart Lung Transplant* [Internet]. 2023 Feb [cited 2025 Feb 14]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.healun.2023.02.001>
32. Zbinden A, Seth-Smith HM, Beltrami V, Mancini S, Droz S, Bürgi U, Melillo D, Schuurmans MM, Schwizer B, Schmid I, Casaulta C, Barben J, Mueller NJ, Imkamp F. *Burkholderia cenocepacia* ST-250 in cystic fibrosis patients in Switzerland: Genomic investigation of transmission routes. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2024 Oct [cited 2025 Feb 14];110(2):116429. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2024.116429>
33. Tkadlec J, Prasilova J, Drevinek P. A failure of Fourier transform infrared spectroscopy to type *Burkholderia* isolates from chronically infected patients with cystic fibrosis. *Microbiol Spectr* [Internet]. 2023 Oct 4 [cited 2025 Feb 14]. Available from: <https://doi.org/10.1128/spectrum.02214-23>
34. Seixas AM, Silva C, Marques JM, Mateus P, Rodríguez-Ortega MJ, Feliciano JR, Leitão JH, Sousa SA. Surface-Exposed Protein Moieties of *Burkholderia cenocepacia* J2315 in Microaerophilic and Aerobic Conditions. *Vaccines* [Internet]. 2024 Apr 9 [cited 2025 Feb 14];12(4):398. Available from: <https://doi.org/10.3390/vaccines12040398>

35. Singhal T, Wani S, Shah S, Thakkar P, Vidisha Daiya, Veeraraghavan B. Burkholderia cepacia complex as a cause of community acquired bacteremia in a young immunocompetent male. Indian J Med Microbiol [Internet]. 2023 Nov [cited 2025 Feb 14];46:100422. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijmmb.2023.100422>
36. Hedary AS, DeBord NL, Marshall D. A Case Report of Necrotizing Pneumonia Due to Burkholderia cepacia Syndrome. Cureus [Internet]. 2024 Jan 25 [cited 2025 Feb 14]. Available from: <https://doi.org/10.7759/cureus.52955>
37. Afreen DS. A Rare Case of Early Onset Neonatal Sepsis by Burkholderia Cepacia In Special Care Newborn Unit of a General Hospital. Corpus J Case Rep (CJCR) [Internet]. 2024 May 22 [cited 2025 Feb 14];5(1):1-2. Available from: <https://doi.org/10.54026/cjcr/1029>
38. Saeed M, Rasheed F, Jamil I, Khurshid M, Rasool MH, Saba N, Ahmad M, Wazeer A, Waheed A. Burkholderia cepacia: Understanding Pathogenicity, Virulence Factors, and Therapeutic Strategies. J Islamabad Med Amp Dent Coll [Internet]. 2024 Apr 8 [cited 2025 Feb 14];13(1). Available from: <https://doi.org/10.35787/jimdc.v13i1.1183>
39. Maydaniuk DT, Martens B, Iqbal S, Hogan AM, Lorente Cobo N, Motnenko A, Truong D, Liyanage SH, Yan M, Prehna G, Cardona ST. The mechanism of action of auranofin analogs in B. cenocepacia revealed by chemogenomic profiling. Microbiol Spectr [Internet]. 2024 Jan 11 [cited 2025 Feb 14]. Available from: <https://doi.org/10.1128/spectrum.03201-23>

The Burkholderia cepacia complex as a microbial determinant of complicated cystic fibrosis: pathogenetic links and clinical aspects (systematic review of the literature)

Maksym Martsev¹, Iuliia Pashkova²

¹ The student of Vinnitsa National Medical University, Vinnitsa, Ukraine

² Vinnitsa National Medical University, Vinnitsa, Ukraine

Corresponding Authors:

Martsev Maksym

+390980171365

martsev2708@gmail.com

Pashkova Iuliia

+380677330108

pashkovai354@gmail.com

Abstract: cystic fibrosis is an autosomal recessive disease that disrupts the exocrine secretion of the human body. Its occurrence is caused by a mutation in the CFTR gene. Despite the relentless progress in the development of effective treatments for the disease over the past 40 years, mortality from cystic fibrosis is largely due to chronic colonization of patients' bodies by certain types of bacteria: *Pseudomonas aeruginosa*, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Haemophilus influenzae*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*, and species of the *Burkholderia cepacia* complex (BCC). The *Burkholderia* genus remains largely unexplored, as only last year 130 species of β -proteobacteria were discovered. More than 22 species are capable of provoking complications of cystic fibrosis and can cause the "B. cepacia syndrome" even in patients who do not have cystic fibrosis but have immunodeficiency states. Over 40 sources were reviewed, taken from scientific databases such as PubMed, MEDLINE, Embase, Google Scholar, Scopus, and the American Society for Microbiology. It was analyzed and established that the *Burkholderia cepacia* complex plays a significant role in complicating cystic fibrosis as an

independent genetically determined disease. This is evidenced by a decrease in one-year survival by more than 10% in patients after lung transplantation, as well as the fact that contamination of cystic fibrosis patients' bodies with Burkholderia cenocepacia is a contraindication for lung transplantation. It has been established that the risk of contamination by this group of bacteria is very high, as the described microorganisms have an extremely wide distribution worldwide. Certain medical equipment and therapeutic agents remain contaminated as well. The high virulence and antibiotic resistance of this family of bacteria pose a socially dangerous factor. The obtained data serve as an excellent basis for the development of various therapeutic methods, namely: antibiotic therapy with new drugs, effective combinations of antibacterial agents, the use of bacteriophages, and the creation of vaccines against BCC. The prospect for further research remains the issue of treating complications caused by BCC.

Keywords: [Cystic Fibrosis](#); [Burkholderia cenocepacia](#); [Burkholderia cepacia complex](#); [Syndrome](#); [Antibiotic Resistance](#).



Copyright: © 2025 by the authors;
licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access
article distributed under the terms

and conditions of the Creative Commons Attribution License
(<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).