

## Современные представления о клебсиеллезной инфекции у детей

И.В. Николаева<sup>1</sup>, Д.Р. Семенова<sup>2</sup>, Г.С. Шайхиева<sup>2</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Казань, Россия;<sup>2</sup>ГАУЗ «Республиканская клиническая инфекционная больница им. профессора А.Ф. Агафонова» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

## Current insight into klebsiella infection in children

I.V. Nikolaeva<sup>1</sup>, D.R. Semenova<sup>2</sup>, G.S. Shaikhieva<sup>2</sup><sup>1</sup>Kazan State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Kazan;<sup>2</sup>Republican Clinical Hospital of Infectious Diseases, Kazan

*Klebsiella pneumoniae* — значимый возбудитель внутрибольничных и внебольничных инфекций у детей. Актуальность клебсиеллезной инфекции возросла в последние годы в связи с распространением полирезистентных и гипervирулентных штаммов, способных вызывать инвазивные формы инфекции (сепсис, менингит, абсцесс печени и др.). Штаммы *Kl. pneumoniae*, продуцирующие β-лактамазы расширенного спектра действия, а также карбапенемрезистентные штаммы служат причиной внутрибольничных вспышек с высокой летальностью. Выбор антибактериальных препаратов для лечения инвазивных форм инфекции ограничен и зависит от спектра чувствительности к противомикробным препаратам циркулирующих в стационаре клинических изолятов клебсиелл и возраста ребенка. В связи с высокой частотой продукции β-лактамаз расширенного спектра карбапенемы являются препаратами выбора в эмпирической терапии инвазивных форм инфекции.

**Ключевые слова:** дети, клебсиелла, резистентность, антибиотики, гипervирулентность.

**Для цитирования:** Николаева И.В., Семенова Д.Р., Шайхиева Г.С. Современные представления о клебсиеллезной инфекции у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(5): 22–29. DOI: 10.21508/1027–4065–2023–68–5–22–29

*Klebsiella pneumoniae* is an important causative agent of nosocomial and community-acquired infections in children. The relevance of *Klebsiella* infection has increased in recent years due to the spread of multiresistant and hypervirulent strains that can cause invasive forms of infection (sepsis, meningitis, liver abscess, etc.). Strains of *Kl. pneumoniae*, producing extended-spectrum β-lactamase (ESBL), as well as carbapenem-resistant strains, are the cause of nosocomial outbreaks with high mortality. The choice of antibacterial drugs for the treatment of invasive forms of infection is limited and depends on the spectrum of sensitivity to antimicrobial drugs of *Klebsiella* clinical isolates circulating in the hospital and the age of the child. Due to the high rate of ESBL production, carbapenems are the drugs of choice in the empirical therapy of invasive forms of infection.

**Key words:** children, *Klebsiella*, resistance, antibiotics, hypervirulence.

**For citation:** Nicolaeva I.V., Semenova D.R., Shaikhieva G.S. Current insight into klebsiella infection in children. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2023; 68:(5): 22–29 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2023–68–5–22–29

В настоящее время клебсиеллезная инфекция представляет важную проблему педиатрии. Имеющиеся сообщения свидетельствуют о прогрессирующем росте заболеваемости и смертности от клебсиеллезной инфекции в мире в связи с распространением «гипervирулентных» и полирезистентных штаммов возбудителя [1, 2]. В настоящее время *Klebsiella pneumoniae* занимает первый критический уровень в списке Всемирной организации здравоохранения приоритетных антибиотикорезистентных микроорганизмов, нуждающихся в новых

исследованиях и разработке антибиотиков, и представляет собой угрозу для здоровья человека [3]. Клебсиеллезную инфекцию можно охарактеризовать как заболевание, не имеющее специфической локализации воспалительного процесса, при котором возможно поражение любых органов и систем с развитием пневмонии, менингита, сепсиса, инфекции мочевых путей, кишечных инфекций, гнойно-воспалительных заболеваний, абсцессов печени и других локализаций [1, 4–9].

Бактерии рода *Klebsiella* spp. служат представителями семейства *Enterobacterales* и насчитывают более 12 видов, из которых 2 вида клебсиелл (*Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*) наиболее часто связаны с заболеваниями человека. Клебсиеллы распространены повсеместно, включая растения, почву, воду, млекопитающих, а также являются частью микробиома носоглотки и желудочно-кишечного тракта здорового человека. Это условно-патогенный микроорганизм, вызывающий внутрибольничные и внебольничные инфекции у детей и взрослых [2, 4]. Наибольшую актуальность в развитии инфекционной

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Николаева Ирина Венидиктовна — д.м.н., проф., зав. кафедрой инфекционных болезней Казанского государственного медицинского университета, e-mail: irinanicolaeva@mail.ru  
420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Семенова Дина Рашидовна — к.м.н., зав. боксированным отделением №14 Республиканской клинической инфекционной больницы им. проф. А.Ф. Агафонова, ORCID: 0000–0001–9651–2307

Шайхиева Гульнара Сиреневна — к.м.н., зав. боксированным отделением №15 Республиканской клинической инфекционной больницы им. проф. А.Ф. Агафонова, ORCID: 0000–0002–4389–4775

420110 Казань, пр. Победы, д. 83, кор. 2

патологии человека имеет *Kl. pneumoniae*, которая служит причиной 75–86% случаев клебсиеллезной инфекции человека [10].

*Kl. pneumoniae* представляет собой грамотрицательную, неподвижную инкапсулированную бациллу, которая обладает многочисленными факторами вирулентности, обеспечивающими развитие инфекционного процесса и защиту от иммунных эффекторов [11, 12]. Основным геном *Kl. pneumoniae* состоит из 2000 генов, которые выявляются более чем у 95% изолятов [1, 13]. К наиболее значимым факторам патогенности *Kl. pneumoniae* относятся капсула, гипермукоидный фенотип, липополисахарид, сидерофоры и фимбрии 1-го и 3-го типов и токсины [2, 12]. *Kl. pneumoniae* способна образовывать биопленки, которые обеспечивают микробу устойчивость к механизмам врожденного иммунитета хозяина и к антимикробным препаратам [14]. Полисахаридная капсула позволяет бактерии уклоняться от фагоцитоза и других реакций иммунного ответа и обеспечивает устойчивость возбудителя во внешней среде, а также его способность к длительной персистенции в организме хозяина. *Kl. pneumoniae* способна эффективно конкурировать за  $Fe^{2+}$  «хозяина» при помощи несколько типов сидерофоров: энтеробактина, сальмохелина, аэробактина и иерсиниобактина [15]. Иерсиниобактин — высоковирулентная детерминанта *Kl. pneumoniae*; достоверно чаще выявляется у штаммов, вызывающих инвазивные формы инфекции (бактериемии, абсцесс печени) [13]. Колибактин — экзотоксин, который способен индуцировать поломки ДНК в эукариотических клетках, нарушать митотический цикл и вызывать бесконтрольное размножение клеток [16]. Наличие колибактина ассоциируется с высокой вирулентностью и онкогенным потенциалом энтеробактерий [17]. Гены аэробактина и колибактина обнаружены у новорожденных с сепсисом и с инфекцией мочевыводящих путей [17, 18]. Фимбрии 1-го типа обеспечивают способность клебсиелл к адгезии и формированию биопленок на клетках мочевого пузыря и абиотических поверхностях, в связи с чем *Kl. pneumoniae* способна вызывать инфекции мочевых путей [4, 14].

С середины 80-х годов XX века стали приходить сообщения о появлении внебольничных случаев инвазивных форм клебсиеллеза у взрослых (абсцесс печени, головного мозга, селезенки, пневмония, менингит, эндофтальмит и др.), вызванных гипервирулентными штаммами *Kl. pneumoniae* с летальностью, достигающей 55% [19, 20]. Данные штаммы характеризуются наличием большего числа генетических детерминант вирулентности, каждый из которых ассоциирован с гипервирулентным патотипом *Kl. pneumoniae* [20–22].

Отличительная микробиологическая особенность гипервирулентных штаммов *Kl. pneumoniae* заключается в их гипермукоидном фенотипе, что обеспечи-

вает устойчивость микроба к действию бактерицидных факторов крови (комplementу и антимикробным пептидам) и способность к диссеминации в организме хозяина с участием нейтрофилов при незавершенном фагоцитозе. Для детекции гипермукоидного фенотипа *Kl. pneumoniae* используют стринг-тест, заключающийся в способности колонии образовывать тяжи длиной более 5 мм при захвате колонии микробиологической петлей [20].

В связи с множественной лекарственной устойчивостью *Kl. pneumoniae* включена в группу ESKAPE патогенов, в которую также входят *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.* Отличительная особенность данной группы патогенов — множественная устойчивость к бактерицидному действию антибиотиков и способность вызывать тяжелые формы инфекций с высокой летальностью [3]. Полирезистентность *Kl. pneumoniae* ассоциируется с неблагоприятными исходами для пациентов, особенно для новорожденных [23]. Во многих регионах мира полирезистентные штаммы *Kl. pneumoniae* служат наиболее частыми возбудителями внутрибольничных инфекций [24, 25].

*Kl. pneumoniae* имеет около 400 генов устойчивости к антибиотикам, что почти в 2 раза больше, чем у других патогенов [26]. Особую проблему для практического здравоохранения представляют штаммы, продуцирующие  $\beta$ -лактамазы расширенного спектра и карбапенемазы, что обусловлено наличием у них  $\beta$ -лактамаз CTXM-, TEM, OXA-48-, NDM- и KPC-типов [27]. В детских стационарах России зарегистрировано распространение штаммов *Kl. pneumoniae*, устойчивых к  $\beta$ -лактамам антибиотикам (87–90%), выявлены изоляты, устойчивые к имипенему (6%) и меропенему (15%) [28]. В различных странах мира зарегистрированы неонатальные вспышки, вызванные карбопенем-резистентными штаммами *Kl. pneumoniae* с высокой летальностью [29, 30].

Основные генетические механизмы быстрого приобретения антибиотикоустойчивости клебсиелл заключаются в мутациях в генах бактериальной клетки, кодирующих мишени антибиотика, систем эффлюкса или генов пориновых белков, а также в приобретении новых детерминант устойчивости к антибактериальным препаратам с мобильными генетическими элементами. В последние годы отмечена неблагоприятная тенденция к распространению нозокомиальных штаммов *Kl. pneumoniae*, продуцирующих  $\beta$ -лактамазы расширенного спектра, во внебольничных условиях. Данное явление может быть связано с «выносом» пациентами внутрибольничных штаммов *Kl. pneumoniae* за пределы стационаров и широким применением антибиотиков в амбулаторной практике [5].

На основании филогенетического анализа корового генома *Kl. pneumoniae* S. Bialek-Davenet и соавт. [31] (2014) выделили две эволюционные

линии бактерии. К первой линии отнесены штаммы так называемых классических *Kl. pneumoniae* с множественной лекарственной устойчивостью и низкой вирулентностью, которые служат основными возбудителями нозокомиальных инфекций. Вторая линия объединила гипервирулентные штаммы *Kl. pneumoniae* с низким уровнем антибиотикорезистентности, обуславливающие развитие внебольничных инфекций, в том числе у здоровых людей. Имеются данные о появлении гипервирулентных *Kl. pneumoniae* с экстремальной резистентностью к антимикробным препаратам, что представляет серьезную угрозу практическому здравоохранению [13, 32].

Распространенность и значимость «гипервирулентных» клебсиелл в развитии инфекционных процессов у детей изучены недостаточно. В литературе имеются описания случаев менингита, сепсиса новорожденных, кишечной инфекции у грудных детей, септического артрита у подростка, вызванных гипервирулентными *Kl. pneumoniae* [6, 33]. По данным Д.Р. Семеновой и соавт. [22], штаммы, соответствующие критериям гипервирулентных, часто выявлялись у новорожденных и грудных детей с внебольничной (32%) и внутрибольничной (11,4%) инфекциями, однако тяжелых форм клебсиеллезной инфекции в обследованной когорте детей не выявлено.

### Эпидемиология и клинические проявления клебсиеллезной инфекции у детей

Клебсиеллы часто обнаруживаются в составе микрофлоры кишечника у детей грудного возраста. Возможна колонизация клебсиеллами слизистой оболочки верхних дыхательных путей и кожи [34]. Наряду с другими энтеробактериями, клебсиеллы играют роль первичных колонизаторов, кишечника новорожденного и часто обнаруживаются в фекалиях уже с первых дней жизни ребенка. Частота колонизации клебсиеллами здоровых новорожденных достигает 79%. У здоровых детей первого года жизни микроб выделяется с частотой 32–34,5% [35]. Новорожденные часто имеют высокий популяционный уровень *Kl. pneumoniae*  $7,6 \pm 0,5$  lg КОЕ/г, который снижается к 1 году до  $6,6 \pm 0,5$  lg КОЕ/г. Выявлено, что кишечник здоровых новорожденных может быть колонизирован высоковирулентными, полирезистентными штаммами *Kl. pneumoniae* без клинических проявлений [36]. *Klebsiella* spp., выделенные из кишечника у здоровых и больных недоношенных детей, часто демонстрируют сходные профили устойчивости к противомикробным препаратам и вирулентности, при этом неясно, почему у некоторых младенцев развиваются потенциально опасные для жизни заболевания, а у других нет. Исход колонизации клебсиеллами ребенка, по данным разных авторов, зависит как от свойств возбудителя (вирулентность, факторы патогенности, уровень обсемененности), так и от исходного состояния ребенка

(недоношенность, искусственное вскармливание и др.), при этом желудочно-кишечный тракт служит основным источником эндогенного инфицирования ребенка с развитием клинически выраженной инфекции [37]. Доказано, что скрининг колонизации новорожденных клебсиеллами в группах высокого риска — надежный метод прогнозирования развития внутрибольничной клебсиеллезной инфекции и успешного контроля вспышки [38].

Критериями диагностики внутрибольничной клебсиеллезной инфекции признаны следующие: 1) выделение клебсиеллы из стерильных образцов, собранных у пациента более чем через 48 ч после госпитализации; 2) высеивание клебсиеллы в течение первых 48 ч после поступления у пациента, ранее находившегося в больнице в течение нескольких дней подряд за последние 30 дней. Внебольничная клебсиеллезная инфекция диагностируется на основании высеивания клебсиелл из биологического материала, взятого для анализа в течение 48 ч после поступления пациента в стационар без предшествующей госпитализации в течение последних 30 дней [24].

Внебольничные случаи клебсиеллеза у новорожденных детей ассоциируются с перинатальной передачей возбудителя от матери ребенку (об этом свидетельствует развитие симптомов инфекции в первые 48 ч после рождения), а также постнатальным инфицированием после выписки из роддома из других источников контактно-бытовым и пищевым путями [39]. При спорадических случаях внебольничного клебсиеллеза источником заражения новорожденного *Kl. pneumoniae* может быть мать с бессимптомной инфекцией мочевых путей, а также носительница микроба в кишечнике или на слизистой оболочке влагалища; при этом заражение происходит при прохождении ребенка через родовые пути или после родов [40]. В редких случаях заражение плода происходит внутриутробно при развитии клебсиеллезного хориоамнионита у матери, однако, по данным литературы, инфицирование мочевых путей и влагалища беременной женщины клебсиеллами — редкое явление. В литературе описаны единичные случаи доказанной передачи *Kl. pneumoniae* от матери новорожденному ребенку с развитием клебсиеллезной инфекции, в том числе случаев развития неонатального сепсиса у 2 недоношенных детей из двойни, связанного с вскармливанием их грудным молоком матери, инфицированным клебсиеллой [41, 42]. Возможен пищевой путь инфицирования клебсиеллами детей разного возраста, поскольку *Kl. pneumoniae* была выделена из сырого мяса, сырых овощей и готовых к употреблению продуктов [43].

*Kl. pneumoniae* возглавляет этиологическую структуру нозокомиальных инфекций у детей во всем мире и служит одной из наиболее распространенных причин развития неонатального сепсиса [44]. Клебсиеллезная инфекция у детей может иметь спорадический

характер, а также протекать в форме нозокомиальной вспышки, которая чаще развивается в неонатальных отделениях [29, 44]. За последние два десятилетия зарегистрировано значительное число внутрибольничных вспышек клебсиеллезной инфекции как в экономически развитых, так и в развивающихся странах, преимущественно у новорожденных детей [45]. Летальность при нозокомиальной клебсиеллезной инфекции в зависимости от локализации процесса, по данным разных авторов, составляет от 3 до 55% [2, 20]. Факторами риска развития внутрибольничной клебсиеллезной инфекции у новорожденных служат недоношенность, хирургическое вмешательство, наличие внутрисосудистого катетера, парентеральное питание, интубация, трахеостомия, преждевременный разрыв плодных оболочек, длительное пребывание в стационаре, нейтропения и предыдущее применение антибиотиков (карбапенемов, гликопептидов, аминогликозидов и  $\beta$ -лактамы антибиотиков) [29, 40]. Наиболее часто внутрибольничные инфекции возникают у недоношенных младенцев, гестационный возраст которых менее 32 нед [46]. Предрасполагающими факторами развития нозокомиальной бактериемии служат мочевые катетеры, иммуносупрессивная терапия, наличие центрального венозного катетера, искусственная вентиляция легких и оперативные вмешательства [47].

Источником внутрибольничной клебсиеллезной инфекции наиболее часто бывают руки медицинского персонала, кишечная микрофлора младенцев, смеси для энтерального питания, предметы ухода и медицинский инструментарий. В стационарных условиях клебсиеллы могут обсеменять перчатки, халаты медицинского персонала, а также медицинское оборудование и инструментарий. Клебсиеллы могут обнаруживаться в сцеженном грудном молоке, в смывах со «стерильных» предметов ухода за больными и на одежде персонала [1, 48]. Описана вспышка нозокомиального клебсиеллеза у новорожденных, связанная с носительством микроба на «искусственных» ногтях медицинской сестры, с загрязнением емкостей с дистиллированной водой, реанимационных аппаратов и дезинфицирующих средств [49]. В связи со способностью клебсиелл длительно сохраняться во внешней среде в стационарных условиях формируются «внутрибольничные» клоны с множественной устойчивостью к антибиотикам, дезинфектантам, обладающие генами, которые кодируют «острова патогенности» [4]. Больничные штаммы *Kl. pneumoniae* характеризуются полирезистентностью к антимикробным препаратам, что обусловлено в большинстве случаев наличием  $\beta$ -лактамаз расширенного спектра действия. В литературе имеются сообщения о распространении в детских стационарах штаммов *Kl. pneumoniae*, продуцирующих карбапенемазы [11, 50]. Внутрибольничный неонатальный клебсиеллез характеризуется групповой

вспышечной заболеваемостью, тяжестью клинических форм и высокой летальностью. При неонатальном сепсисе, вызванном карбапенемрезистентными штаммами *Kl. pneumoniae*, летальность достигает 33–40% [29]. В исследовании Н. Akturk и соавт. [30] (2016) выявлено, что в среднем через 7 дней после колонизации *Kl. pneumoniae* у 39% детей в отделении интенсивной терапии развилась генерализованная клебсиеллезная инфекция, которая у 62,5% детей проявлялась бактериемией, у 16,6% — ИВЛ-ассоциированной пневмонией, у 8,3% — вентрикулитом, у 8,3% — внутрибрюшными инфекциями и у 4,1% — инфекцией мочевых путей.

ИВЛ-ассоциированная пневмония, обусловленная *Kl. Pneumoniae*, — один из наиболее частых вариантов нозокомиальной инфекции у новорожденных детей. Развитию такой пневмонии у младенцев предшествуют респираторный дистресс-синдром, синдром аспирации околоплодных вод, синдром ранней послеродовой адаптации дыхания, сердечно-сосудистой системы и центральной нервной системы. ИВЛ-ассоциированная пневмония характеризуется значительным объемом поражения легких, тяжелым токсикозом, выраженной дыхательной недостаточностью и частым развитием гемодинамических и неврологических нарушений. Смертность достигает 14% [51].

*Klebsiella spp.* служит наиболее частой причиной сепсиса новорожденных [52] — самой тяжелой формой неонатальной клебсиеллезной инфекции. Летальность при клебсиеллезном сепсисе достигает 25–40%, причем самая высокая летальность регистрируется у новорожденных детей с массой тела менее 1500 г [46].

В соответствии с отчетом Совещания экспертов по сепсису у новорожденных и детей (8 июня 2010 г., ЕМА, Лондон) сепсис может быть диагностирован на основании 2 клинических и 2 лабораторных критериев или при получении положительной культуры крови у пациента с признаками инфекционного заболевания. К клиническим критериям относятся следующие: 1) нестабильность температуры тела; 2) гемодинамическая нестабильность; 3) наличие петехиальной сыпи или склеремы; 4) апноэ или потребность в респираторной поддержке; 5) непереносимость питания или вздутие живота; 6) раздражительность, вялость или мышечная гипотония. Лабораторными критериями служат следующие показатели: 1) лейкопения ( $<4 \cdot 10^9/\text{л}$ ) или лейкоцитоз ( $>20 \cdot 10^9/\text{л}$ ); 2) отношение количества незрелых нейтрофилов к суммарному их числу  $>0,2$ ; 3) тромбоцитопения  $<100 \cdot 10^9/\text{л}$ ; 4) уровень С-реактивного белка  $>15 \text{ мг/л}$ ; 5) гипергликемия ( $>180 \text{ мг/дл}$ ) или гипогликемия ( $<40 \text{ мг/дл}$ ) при двукратном их определении; 6) метаболический ацидоз с избытком основания (BE)  $\leq 10 \text{ ммоль / л}$  [53]. Повышение концентрации С-реактивного белка и/или гипербилирубинемия —



наиболее частые лабораторные изменения при клебсиеллезной бактериемии у новорожденных.

Клебсиеллы являются лидирующими возбудителями менингита у новорожденных, который обычно служит проявлением неонатального сепсиса. По данным А. Al-Harthi [54], *Kl. pneumoniae* была причиной развития бактериального менингита у недоношенных в 31% случаев. По данным С. Cagge и соавт. (2019) [7], факторами риска развития клебсиеллезного менингита у детей были недоношенность и врожденные аномалии мочевыводящих путей. Клебсиеллезный менингит характеризуется более высоким уровнем смертности (30%) и более частыми неблагоприятными исходами, чем менингиты другой этиологии.

В литературе описаны случаи инвазивной клебсиеллезной инфекции редкой локализации у детей. «Синдром неонатального целлюлита-аденита» представляет собой локализованное воспаление кожи с регионарным лимфаденитом, который обычно развивается на лице, паховой и аксиллярной областях с последующим развитием бактериемии [55].

*Kl. pneumoniae* может стать причиной развития абсцессов печени у детей. В литературе описано 38 случаев гнойного абсцесса печени у детей в Таиланде. Средний возраст детей составил  $9,6 \pm 6,2$  года. Онкогематологические (28,9%) и гепатобилиарные (23,7%) заболевания были наиболее частыми predisposing факторами в развитии данного заболевания [56]. Некоторые штаммы *Kl. pneumoniae* способны синтезировать энтеротоксин и вызывать диарею. *Kl. pneumoniae* — одна из причин развития некротизирующего энтероколита у новорожденных с высокой смертностью (20–30%) [8].

*Kl. pneumoniae* — основной возбудитель инфекций мочевых путей у детей. Высокая частота рецидивов заболевания и появление уропатогенов с множественной лекарственной устойчивостью, в том числе устойчивых к карбапенемам *Kl. pneumoniae*, представляют серьезную проблему педиатрии во всем мире. В литературе описан редкий случай летального исхода у 13-месячного ребенка с гемолитико-уремическим синдромом, развившемся на фоне эмпиемы плевры и сепсиса клебсиеллезной этиологии [57].

Антимикробная терапия клебсиеллезной инфекции у детей проблематична в связи с полирезистентностью *Kl. pneumoniae* и возрастными ограничениями для новых антибиотиков. Выбор препаратов зависит от тяжести клебсиеллезной инфекции и спектра чувствительности к противомикробным препаратам циркулирующих в стационаре клинических изолятов клебсиелл и возраста ребенка [25]. Антибиотики не показаны при бессимптомной колонизации клебсиеллами желудочно-кишечного тракта и ротоглотки, за исключением случаев внутрибольничных вспышек. Штаммы *Kl. pneumoniae*, продуцирующие  $\beta$ -лактамазы расширенного спектра, в различной степени инактивируются ингибиторами  $\beta$ -лактамаз

(например, сульбактамом, тазобактамом, клавуланатом, ваборбактамом, авибактамом). В связи с высокой частотой продукции  $\beta$ -лактамаз расширенного спектра карбапенемы признаны препаратами выбора в эмпирической терапии инвазивных форм клебсиеллезной инфекции [9].

Выявление продукции карбапенемаз делает нецелесообразной монотерапию карбапенемами, даже при наличии фенотипической чувствительности к ним. При минимальной подавляющей концентрации (МПК)  $\leq 8$  мкг/мл для меропенема в некоторых случаях возможно применение комбинированных режимов терапии, включающих меропенем в максимальных дозах, амикацин, фосфомицин, тигециклин, полимиксины в различных комбинациях. В случае высокой МПК меропенема может проводиться комбинированная терапия с полимиксином. При устойчивости энтеробактерий к карбапенемам, обусловленной продукцией сериновых карбапенемаз, высокой эффективностью обладает цефтазидим/авибактам. В случае продукции металлоферментов, обладающих высокой гидролитической активностью и не ингибируемых авибактамом, а также при одновременной продукции нескольких карбапенемаз (наиболее частый вариант — OXA-48 + NDM) может применяться сочетание цефтазидима/авибактама и азтреонама, вводимых одновременно. Цефтазидим/авибактам, имипенем/релебактам и меропенем/ваборбактам включают новые ингибиторы  $\beta$ -лактамазы, которые также ингибируют карбапенемазы [9]. Нитрофурантоин, амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины третьего поколения, аминогликозиды и сульфаметоксазол/триметаприм могут быть рассмотрены для лечения нетяжелых форм внебольничной клебсиеллезной инфекции у детей [58]. Препараты бактериофагов можно рассматривать для лечения и профилактики инфекций, вызванных экстремально антибиотикорезистентными *Kl. pneumoniae* по результатам чувствительности выделенного штамма [59].

## Заключение

Таким образом, данные литературы свидетельствуют, что *Kl. pneumoniae* — значимый возбудитель внутрибольничных и внебольничных инфекций у детей (преимущественно новорожденных), способный вызывать различные по степени тяжести и локализации инфекционно-воспалительные процессы. Актуальность клебсиеллезной инфекции в последнее десятилетие возрастает в связи с ростом устойчивости возбудителя к антибактериальным препаратам и распространением в человеческой популяции «гипервирулентных» штаммов клебсиелл. Необходимы строгие меры инфекционного контроля и контроля антимикробной терапии инфекций, вызванных лекарственно-устойчивыми и одновременно «гипервирулентными» *Kl. pneumoniae*, чтобы остановить их дальнейшее распространение.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Rebekah M. M., Michael A.B. Colonization, Infection, and the Accessory Genome of *Klebsiella pneumoniae*. *Front Cell Infect Microbiol* 2018; 8: 4. DOI: 10.3389/fcimb.2018.00004
2. Ramasethu J. Prevention and treatment of neonatal nosocomial infections. *Matern Health Neonatol Perinatol* 2017; 3: 1–11. DOI: 10.1186/s40748-017-0043-3
3. Boucher H. W., Talbot G. H., Bradley J. S., Edwards J. E., Gilbert D., Rice L.B. et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1–12. DOI: 10.1086/595011
4. Бондаренко В.М. Генетические маркеры вирулентности условно патогенных бактерий. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2011; 3: 94–99. [Bondarenko V.M. Genetic markers of the virulence of opportunistic bacteria. *Zhurnal mikrobiologii jepidemiologii i immunobiologii* 2011; 3: 94–99. (in Russ.)]
5. Нозокомиальная пневмония у взрослых. Российские национальные рекомендации. Под ред. Б.Р. Гельфанда. М.: Медицинское информационное агентство, 2016; 176. [Nosocomial pneumonia in adults. Russian national recommendations. Editor Gel'fand B. R. M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2016; 176. (in Russ.)]
6. Kishibe S., Okubo Y., Morino S., Hirotaki S., Tame T., Aoki K. et al. Pediatric hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* septic arthritis. *Pediatr Int* 2016; 58(5):382–385. DOI: 10.1111/ped.12806
7. Carrie C., Walewski V., Levy C., Alexandre C. *Klebsiella pneumoniae* and *Klebsiella oxytoca* meningitis in infants. Epidemiological and clinical features. *Archives de Pédiatrie* 2019; 26(1):12–15
8. Coleman S., Unterhauser K., Rezaul K., Ledala N., Lesmes S., Caimano M.J. et al. High-resolution microbiome analysis reveals exclusionary *Klebsiella* species competition in preterm infants at risk for necrotizing enterocolitis. *Sci Rep* 2023; 12: 7893. DOI: 10.1038/s41598-023-34735-2
9. Лекманов А.У., Миронов П.И., Александрович Ю.С. Азовский Д.К., Попов Д.А., Пшениснгов К.В. и др. Сепсис у детей. Федеральные клинические рекомендации (проект). Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии 2021; 2(11): 241–292. [Lekmanov A.U., Mironov P.I., Aleksandrovich Yu.S. Azovskij D.K., Popov D.A., Pshenisnigov K.V. et al. Sepsis in children. Federal clinical guidelines (draft). *Rossiiskii vestnik detskoi khirurgii, anesteziologii i reanimatologii* 2021; 2(11): 241–292. (in Russ.)]
10. Janda J.M., Abbott S.L. The Genera *Klebsiella* and *Raoultella*. The Enterobacteria. Washington, 2006; 115–129
11. Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Иванчик Н.В., Скленова Е.Ю., Шайдуллина Э.Р. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Enterobacteriaceae в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «Марафон 2015–2016»; Исследовательская группа «Марафон». Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2019; 2(21): 147–159. [Suhorukova M. V., Jeidel'shtejn M. V., Ivanchik N. V., Skleenova E.Ju., Shajdullina Je.R. Antibiotic resistance of nosocomial strains of Enterobacteriaceae in Russian hospitals: results of the multicenter epidemiological study «Marathon 2015–2016». *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* 2019; 2(21): 147–159. (in Russ.)]
12. Paczosa M.K., Mecsas J. *Klebsiella pneumoniae*: Going on the Offense with a Strong Defense. *Microbiol Mol Biol Rev* 2016; 80(3): 629–661. DOI: 10.1128/MMBR.00078-15
13. Holt K.E., Wertheim H., Zadoks R.N., Baker S., Whitehouse C.A., Dance D. et al. Genomic analysis of diversity, population structure, virulence, and antimicrobial resistance in *Klebsiella pneumoniae*, an urgent threat to public health. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015; 112: E3574–81. DOI: 10.1073/pnas.1501049112
14. Murphy C., Clegg S. *Klebsiella pneumoniae* and type 3 fimbriae: nosocomial infection, regulation and biofilm formation. *Future Microbiol* 2012; 7 (8): 991–1002. DOI: 10.2217/fmb.12.74
15. Russo T.A., Olson R., Fang C.T., Stoesser N., Miller M., MacDonald U. et al. Identification of Biomarkers for Differentiation of Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* from Classical *K. pneumoniae*. *J Clin Microbiol* 2018; 56(9): e00776–18. DOI: 10.1128/JCM.00776-18
16. Faïs T., Delmas J., Barnich N., Bonnet R., Dalmasso G. Colibactin: More Than a New Bacterial Toxin. *Toxins (Basel)* 2018; 10(4): 151. DOI: 10.3390/toxins10040151
17. Lu M.C., Chen Y.T., Chiang M.K., Wang Y.C., Hsiao P.Y., Huang Y.J. et al. Colibactin Contributes to the Hypervirulence of pks<sup>+</sup> K1 CC23 *Klebsiella pneumoniae* in Mouse Meningitis Infections. *Front Cell Infect Microbiol* 2017; 7: 103. DOI: 10.3389/fcimb.2017.00103
18. Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Ризванов А.А., Давидюк Ю.Н., Халиуллина С.В., Любин С.А. и др. Вирулентность и антибиотикорезистентность изолятов *Klebsiella pneumoniae* у новорожденных с локализованными и генерализованными формами клебсиеллезной инфекции. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2018; 5(3): 139–146. [Haertynov H.S., Anohin V.A., Rizvanov A.A., Davidjuk Yu. H., Haliullina S.V., Ljubin S.A. et al. Virulence and antibiotic resistance of *Klebsiella pneumoniae* isolates in newborns with localized and generalized forms of *Klebsiella* infection. *Rossiiskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2018; 5(3):139–146. (in Russ.)]
19. Lee I.R., Molton J.S., Wyres K.L., Gorrie C., Wong J., Hoh C.H. et al. Differential host susceptibility and bacterial virulence factors driving *Klebsiella* liver abscess in an ethnically diverse population. *Sci Rep* 2016; 6: 29316. DOI: 10.1038/srep29316
20. Shon A.S., Bajwa R.P., Russo T.A. Hypervirulent (hypermucoviscous) *Klebsiella pneumoniae*: a new and dangerous breed. *Virulence* 2013; 4(2): 107–118. DOI: 10.4161/viru.22718
21. Агеев В.А., Агеев И.В., Сидоренко С.В. Конвергенция множественной резистентности и гипervирулентности у *Klebsiella pneumoniae*. Инфекции и иммунитет 2022; 3(12): 450–460. [Ageev V.A., Ageev I.V., Sidorenko S.V. Convergence of multiple resistance and hypervirulence in *Klebsiella pneumoniae*. *Infektsii i immunitet* 2022; 3(12): 450–460. (in Russ.)]
22. Семенова Д.Р., Николаева И.В., Фиалкина С.В., Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Валиуллина И.Р. Частота колонизации «гипervирулентными» штаммами *Klebsiella pneumoniae* новорожденных и грудных детей с внебольничной и нозокомиальной клебсиеллезной инфекцией. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2020; 5(65): 158–163. [Semenova D.R., Nikolaeva I.V., Fialkina S.V., Haertynov H.S., Anohin V.A., Valiullina I.R. The frequency of colonization by «hypervirulent» strains of *Klebsiella pneumoniae* in newborns and infants with community-acquired and nosocomial *Klebsiella* infection. *Rossiiskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2020; 5(65): 158–163. (in Russ.)]
23. Naas T., Cuzon G., Villegas M.V., Lartigue M.F., Quinn J.P., Nordmann P. Genetic structures at the origin of acquisition of the beta-lactamase bla KPC gene. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52(4): 1257–1263. DOI: 10.1128/AAC.01451-07
24. Qiu Y., Lin D., Xu Y., Cheng Y., Wang F., Zhu Q. et al. Invasive *Klebsiella pneumoniae* Infections in Community-Settings and Healthcare Settings. *Infect Drug Resist* 2021; 14: 2647–2656. DOI: 10.2147/IDR.S315871
25. Mukherjee S., Mitra S., Dutta S., Basu S. Neonatal Sepsis: The Impact of Carbapenem-Resistant and Hypervirulent

- Klebsiella pneumoniae*. Front Med (Lausanne) 2021; 11(8): 634349. DOI: 10.3389/fmed.2021.634349
26. Wyres K.L., Holt K.E. *Klebsiella pneumoniae* as a key trafficker of drug resistance genes from environmental to clinically important bacteria. Curr Opin Microbiol 2018; 45: 131–140. DOI: 10.1016/j.mib.2018.04.004
  27. Николаева И.В., Шайхиева Г.С., Григорьева Т.В., Васильев И.Ю., Герасимова Е.С. Антибиотикорезистентность кишечных штаммов *Kl. pneumoniae*, выделенных у новорожденных в родильном доме. Практическая медицина 2020; 6(18): 128–132. [Nikolaeva I.V., Shajhieva G.S., Grigor'eva T.V., Vasil'ev I.Yu., Gerasimova E.S. Antibiotic resistance of intestinal strains *Kl. pneumoniae* isolated from newborns in the maternity hospital. Prakticheskaya meditsina 2020; 6(18): 128–132. (in Russ.)]
  28. Ильина В.Н., Струнин О.В., Соловьев О.Н., Самойлова Л.М., Горбатов Ю.Н. К вопросу резистентности *Klebsiella pneumoniae* у детей раннего возраста с врожденными пороками сердца. Анестезиология реаниматологии и перфузиология 2012; 1(16): 57–60. [Il'ina V.N., Strunin O.V., Solov'ev O.N., Samojlova L.M., Gorbatyh Yu.N. On the issue of *Klebsiella pneumoniae* resistance in young children with congenital heart defects. Anesteziologiya, reanimatologiya i perfuziologiya 2012; 1(16): 57–60. (in Russ.)]
  29. Bor M., Ilhan O. Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Outbreak in a Neonatal Intensive Care Unit: Risk Factors for Mortality. 2021; 67 (3):fmaa057. DOI: 10.1093/tropej/fmaa057
  30. Akturk H. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* colonization in pediatric and neonatal intensive care units: risk factors for progression to infection. Braz J Infect Dis 2016; 20(2): 134–140. DOI: 10.1016/j.bjid.2015.12.004.52
  31. Bialek-Davenet S., Criscuolo A., Ailloud F., Passet V., Jones L., Delannoy-Vieillard A.S. et al. Genomic definition of hypervirulent and multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* clonal groups. Emerg Infect Dis 2014; 20(11): 1812–1820. DOI: 10.3201/eid2011.140206
  32. Алексеева А.Е., Бруснигина Н.Ф., Гординская Н.А. Молекулярно-генетическая характеристика карбапенем устойчивого штамма *Klebsiella pneumoniae* KP254 как представителя эволюционной ветки высоковирулентных штаммов. Инфекция и иммунитет 2021; 3(11): 506–516. [Alekseeva A.E., Brusnigina N.F., Gordinska N.A. Molecular and genetic characterization of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* KP254 strain as a representative of the evolutionary branch of highly virulent strains. Infektsiya i immunitet 2021; 3(11): 506–516. (in Russ.)]
  33. Khaertynov K.S., Anokhin V.A., Davidyuk Y.N., Nikolaeva I.V., Khalioullina S.V., Semyanova D.R. et al. Case of Meningitis in a Neonate Caused by an Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-Producing Strain of Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. Front Microbiol 2017; 8: 1576
  34. Callewaert L., Van Herreweghe J. M., Vanderkelen L., Leyssen S., Voet A., Michiels C.W. Guards of the great wall: bacterial lysozyme inhibitors. Trends Microbiol 2012; 20(10): 501–510. DOI: 10.1016/j.tim.2012.06.005
  35. Николаева И.В., Царегородцев А.Д., Шайхиева Г.С. Формирование кишечной микробиоты ребенка и факторы, влияющие на этот процесс. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2018; 3(63): 13–18. [Nikolaeva I.V., Caregorodcev A.D., Shajhieva G.S. Formation of the intestinal microbiota of the child and factors influencing this process. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii 2018; 3(63): 13–18. (in Russ.)]
  36. Vasilyev I.Y., Siniagina M.N., Kharchenko A.M., Nikolaeva I.V., Shaikhieva G.S. Multidrug-Resistant Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* Found Persisting Silently in Infant Gut Microbiota. Int J Microbiol 2020; 2020:4054393. DOI: 10.1155/2020/4054393
  37. Мазанкова Л.Н., Рыбальченко О.В., Николаева И.В. Микродисбиоз и эндогенные инфекции. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018; 336. [Mazankova L.N., Rybal'chenko O.V., Nikolaeva I.V. Microdisbiosis and endogenous infections. Guide for doctors. M.: GJeOTAR-Media, 2018; 336. (in Russ.)]
  38. Бухарова Е.В., Попкова С.М., Ракова Е.Б., Джиоев Ю.П., Шабанова Н.М., Немченко У.М. и др. Детекция генетических маркеров факторов патогенности при ассоциативном симбиозе аутоштаммов *Klebsiella* spp. и *Staphylococcus aureus*, выделенных от детей первого года жизни. Бюллетень ВЧЦ СО РАМН 2015; 5: 44–47. [Buharova E.V., Popkova S.M., Rakova E.B., Dzhioev Yu.P., Shabanova N.M., Nemchenko U.M. et al. Detection of genetic markers of pathogenicity factors in associative symbiosis of autostrains of *Klebsiella* spp. and *Staphylococcus aureus* isolated from children of the first year of life. Bjulljuten' VSNC SO RAMN 2015; 5: 44–47. (in Russ.)]
  39. Nanayakkara D., Liyanapathirana V., Kandauda C., Gihan C., Ekanayake A., Adasooriya D. Maternal vaginal colonization with selected potential pathogens of neonatal sepsis in the era of antimicrobial resistance, a single center experience from Sri Lanka. BMC Infect Dis 2018; 18(1): 351. DOI: 10.1186/s12879-018-3262-y
  40. Самсыгина Г.А. О предрасполагающих факторах и факторах риска развития неонатального сепсиса и о современных подходах его лечения. Педиатрия 2012; 3 (91): 32–37. [Samsygina G.A. On the predisposing factors and risk factors for the development of neonatal sepsis and on modern approaches to its treatment. Pediatriya 2012; 3(91): 32–37. (in Russ.)]
  41. Rakotondrasoa A., Passet V., Herindrainy P., Garin B., Kermorvant-Duchemin E., Delarocque-Astagneau E. et al. Characterization of *Klebsiella pneumoniae* isolates from a mother-child cohort in Madagascar. J Antimicrob Chemother 2020; 75 (7): 1736–1746. DOI: 10.1093/jac/dkaa107
  42. Dorota P., Chmielarczyk A., Katarzyna L. *Klebsiella pneumoniae* in breast milk—a cause of sepsis in neonate. Arch Med 2017; 9 (1): 6. DOI: 10.21767/1989–5216.1000189
  43. Hartantyo S.H., Chau M.L., Koh T.H., Yap M., Yi T., Cao D.Y.H. et al. Foodborne *Klebsiella pneumoniae*: Virulence Potential, Antibiotic Resistance, and Risks to Food Safety. J Food Prot 2020; 83(7): 1096–1103. DOI: 10.4315/JFP-19–520
  44. Haller S., Eller C., Hermes J., Kaase M., Steglich M., Radonić A. et al. What caused the outbreak of ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit, Germany 2009 to 2012? Reconstructing transmission with epidemiological analysis and whole-genome sequencing. BMJ 2015; 5: e007397. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-007397
  45. Царегородцев А.Д., Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Николаева И.В., Семенова Д.Р., Любин С.А. и др. Клебсиеллезный неонатальный сепсис. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2016; 4: 49–54. [Caregorodcev A.D., Haertynov H.S., Anohin V.A., Nikolaeva I.V., Semenova D.R., Ljubin S.A. et al. *Klebsiella* neonatal sepsis. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii 2016; 4: 49–54. (in Russ.)]
  46. Shah J., Jeffries A.L., Yoon E.W., Lee S.K., Shah P.S. Risk factors and outcomes of late-onset bacterial sepsis in preterm neonates born at <32 weeks gestation. Am J Perinatol 2015; 32: 675–682. DOI: 10.1055/s-0034–1393936
  47. Chaudhary P., Bhandari D., Thapa K., Thapa P., Shrestha D., Chaudhary H.K. et al. Prevalence of Extended Spectrum Beta-Lactamase Producing *Klebsiella pneumoniae* Isolated From Urinary Tract Infected Patients. J Nepal Health Res Counc 2016; 14(33): 111–115
  48. Rock C., Thom K. A., Masnick M., Johnson J.K., Harris AD., Morgan D.J. Frequency of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing and non-KPC-producing *Klebsiella* species contamination of healthcare workers and the environment. Infect Control Hosp Epidemiol 2014; 35(4): 426–429. DOI: 10.1086/675598



49. Gupta A., Della-Latta P., Todd B., Gabriel P.S., Haas J.P., Wu F. et al. Outbreak of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit linked to artificial nails. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25(3): 210–215. DOI: 10.1086/502380
50. Gu D., Dong N., Zheng Z., Lin D., Huang M., Wang L. et al. A fatal outbreak of ST11 carbapenem-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* in a Chinese hospital: a molecular epidemiological study. *Lancet Infect Dis* 2018; 18(1): 37–46. DOI: 10.1016/S1473–3099(17)30489–9
51. Wang H. High risk factors analysis of nosocomial infection in neonatal Intensive Care Units. *J New Med* 2018; 28(1): 61–63. DOI: 10.12659/MSM.917185
52. Misallati A., el-Bargathy S., Shembesh N. Blood-culture-proven neonatal septicaemia: a review of 36 cases. *East Mediterr Health J* 2000; 6(2–3): 483–486. DOI:10.26719/2000.6.2–3.483
53. Rossi P., Botgros R., Shane T. Report on the Expert Meeting on Neonatal and Paediatric Sepsis. London: European Medicines Agency, 2010: 6
54. Al-Harhi A.A., Dagriri K.A., Asindi A.A., Bello C.S. Neonatal meningitis. *Saudi Med J* 2000; 21(6): 550–553
55. Kuiper-Prins E., Debast S.B., d' Haens E. J., Hemels M.A. Neonatal cellulitis-adenitis syndrome caused by *Klebsiella oxytoca*. *J Clin Neonatol* 2017; 6:185–186. DOI: 10.4103/jcn.JCN\_116\_16
56. Yeh P.J., Chen h.C., Lai M.W., Yeh H.Y., Chao H.C. Pediatric Liver Abscess: Trends in the Incidence, Etiology, and Outcomes Based on 20-Years of Experience at a Tertiary Center. *Front Pediatr* 2020; 8: 111. DOI: 10.3389/fped.2020.00111
57. Eke F., Agbedeyi G., Eke U. Case Report Haemolyticuraemic syndrome associated with *Klebsiella empyema*-case report and literature review. *J Clin Med Res* 2011; 3(8): 109–113. DOI:10.5897/JCMR11.062
58. Qureshi S. *Klebsiella* infections. <https://emedicine.medscape.com/article/219907-treatment>. / Ссылка активна на 21.08.2023.
59. Даудова А.Д., Абдрахманова Р.О., Ясенявская А.Л., Демина Ю.З., Рубальский М.О., Рубальский О.В. и др. Перспективы фаготерапии бактериальных инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. *Антибиотики и химиотерапия* 2022; 67(11–12): 56–63. [Daudova A.D., Abdrahmanova R.O., Jassenjavska A.L., Demina Yu.Z., Rubal'skij M.O., Rubal'skij O.V. et al. Prospects for phage therapy of bacterial infections associated with the provision of medical care. *Antibiotiki i khimioterapiya* 2022; 67(11–12): 56–63. (in Russ.)]

Поступила: 27.07.23

Received on: 2023.07.27

**Конфликт интересов:**

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

**Conflict of interest:**

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.