

## Клебсиеллезный неонатальный сепсис

А.Д. Царегородцев, Х.С. Хаертынов, В.А. Анохин, И.В. Николаева, Д.Р. Семенова, С.А. Любин, И.В. Агапова, Н.Н. Скворцова

ГБОУ ВПО «Российский национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; Казанский государственный медицинский университет, Казань; Городская детская больница №1, Казань; Республиканская клиническая инфекционная больница, Казань

## Neonatal sepsis caused by *Klebsiella*

A.D. Tsaregorodtsev, Kh.S. Khaertynov, V.A. Anokhin, I.V. Nikolaeva, D.R. Semenova, S.A. Lyubin, I.V. Agapova, N.N. Skvortsova

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; Kazan State Medical University, Kazan; City Children's Hospital One, Kazan; 4Republican Clinical Infectious Diseases Hospital, Kazan

Клебсиеллы являются одной из наиболее распространенных причин развития неонатального сепсиса. Наибольшую актуальность представляют случаи заболевания, обусловленные штаммами клебсиелл, продуцирующими  $\beta$ -лактамазы расширенного спектра. Инфекции, вызванные этими штаммами бактерий, отличаются резистентностью возбудителя к большинству широко используемых в практике цефалоспоринов и значительной летальностью. Развитие манифестных, в том числе тяжелых форм клебсиеллеза, определяется наличием ряда факторов патогенности возбудителя, к числу которых относят капсульный антиген, липополисахарид, фимбрии и сидерофоры. Несмотря на то что вероятность развития сепсиса наибольшая у недоношенных детей, в ситуациях, связанных с инфицированием клебсиеллами-продуцентами  $\beta$ -лактамаз расширенного спектра, риску в равной мере подвергаются и доношенные дети. В результате проведенного нами изучения особенностей течения неонатального сепсиса, обусловленного клебсиеллами, установлено, что самым частым синдромом, развивающимся при клебсиеллезном сепсисе, определяющим тяжесть состояния пациента и влияющим на исход заболевания, является геморрагический, который развивается на фоне тромбоцитопении.

**Ключевые слова:** дети, неонатальный сепсис, клебсиелла, продуценты  $\beta$ -лактамаз расширенного спектра.

*Klebsiella* is one of the most common causes of neonatal sepsis. Cases caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Klebsiella* strains are of the most relevance. The infections caused by these bacterial strains are resistant to the majority of cephalosporins commonly used in practice and lead to significant mortality. The development of their clinical forms, including severe ones, is determined by a number of virulence factors that include capsular antigen, lipopolysaccharide, pili, and siderophores. Despite the fact that the probability of sepsis is highest in premature infants, full-term ones are equally at risk in the situations associated by the infection due to extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Klebsiella*. Our investigation of the specific features of the course of neonatal sepsis caused by *Klebsiella* established that hemorrhagic syndrome evolving in the presence of thrombocytopenia is the most common condition developing in *Klebsiella*-induced sepsis that determines the severity of a patient's condition and affects the outcome of the disease.

**Keywords:** infants, neonatal sepsis, *Klebsiella*, extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producers.

© Коллектив авторов, 2016

*Ros Vestn Perinatol Pediat* 2016; 4:49–54

DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-4-49-54

Адрес для корреспонденции: Царегородцев Александр Дмитриевич — д.м.н., проф., советник ректора Российского национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова  
117997 Москва, ул. Островитянова, д.1

Хаертынов Халит Саубанович — к.м.н., доцент кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета

Анохин Владимир Алексеевич — д.м.н., проф., зав. той же кафедрой

Николаева Ирина Венидиктовна — д.м.н., доцент той же кафедры

Семенова Дина Рашидовна — аспирант той же кафедры

420012 Казань, ул. Бутлерова, 49

Любин Сергей Анатольевич — зав. отдел. реанимации новорожденных городской детской больницы №1 г. Казани

Агапова Ирина Валентиновна — зав. отдел. патологии новорожденных той же больницы

420034 Казань, ул. Декабристов, 125а

Скворцова Наталья Николаевна — врач-бактериолог Республиканской клинической инфекционной больницы

420140 Казань, пр. Победы, 83

В структуре инфекционных заболеваний периода новорожденности сепсис занимает особое место. Это связано с его распространенностью в данной возрастной группе, тяжестью клинических проявлений и, безусловно, с исходом [1–3]. Несмотря на более чем полувековой опыт использования антибиотиков в лечении сепсиса, летальность от него по-прежнему остается очень высокой [3, 4], особенно среди недоношенных детей. Выраженность иммунного ответа у недоношенных, родившихся с очень низкой или экстремально низкой массой тела, значимо ниже в сравнении с доношенными [5], что в значительной мере определяет и большую частоту развития у них неонатального сепсиса [6]. Помимо этого, количество поступившего в организм ребенка патогена, его вирулентность — это те природные факторы, которые, наряду с факторами защиты, ответственны за выраженность и тяжесть клинических проявлений бактериальной инфекции, а следовательно, и за исход болезни.

Этиология неонатального сепсиса разнообразна и в немалой мере определяется сроками развития заболевания. Возбудителями раннего неонатального сепсиса, как известно, становятся преимущественно грамположительные бактерии — стрептококки группы В (*St.agalactiae*) и стафилококки (*S.aureus*) [7]. Причинами же позднего неонатального сепсиса могут быть как грамположительные (преимущественно метициллинрезистентные *S.aureus*), так и грамотрицательные микроорганизмы и грибы [8]. Развитие позднего сепсиса, как правило, ассоциируется с недоношенностью, длительным нахождением ребенка в условиях стационара, использованием инвазивных методов лечения, что фактически позволяет расценивать его как проявление нозокомиальной, внутрибольничной (связанной с оказанием медицинской помощи) инфекции.

Как показывает мировая статистика, в 3–20% случаев причиной неонатального сепсиса являются клебсиеллы, бактерии рода *Enterobacteriaceae* [9]. В видовом отношении наибольшее эпидемиологическое значение имеют *K.pneumoniae*, на долю которой приходится 75–86% всех случаев клебсиеллеза, и *K.oxytoca*, являющаяся причиной инфекции в 13–25% случаях [10].

Одной из эпидемиологических особенностей инфекции является способность микроба длительно сохраняться в факторах внешней среды и формировать таким образом устойчивые очаги внутрибольничного заражения. Так, у здоровых людей частота выделения клебсиелл из кишечника (так называемое бессимптомное бактерионосительство) составляет 5–38%, из ротовой полости — 1–6% [11]. Пребывание их в условиях стационара сопровождается ростом частоты выделения микроба из пищеварительного тракта до 77%, из носоглотки — до 19%, а с поверхности рук — до 42% [11]. Определенную роль в росте бактерионосительства и в распространении инфекции играет антибиотикотерапия [12]. Формирование «госпитальных штаммов» клебсиелл в основном ассоциируется с их способностью продуцировать β-лактамазы расширенного спектра и карбапенемазы [11]. Инфекции, вызванные этими штаммами бактерий, отличаются резистентностью возбудителя к большинству широко используемых в практике цефалоспоринов и, как следствие, значимой летальностью [13, 14]. К причинам неэффективности антибиотикотерапии относят также способность клебсиелл к формированию биопленки на поверхности различных медицинских изделий, особенно на сосудистых и мочевых катетерах, эндотрахеальных трубках [15, 16].

Развитие манифестных, в том числе и тяжелых форм клебсиеллеза, определяется наличием ряда факторов патогенности возбудителя, к числу которых относятся капсульный антиген, липополисахарид, фимбрии 1-го и 3-го типов, сидерофоры и др. [10, 16]. Из 78 известных в настоящее время серотипов капсульного антигена наиболее вирулентными считаются

K1, K2, K4 и K5, с которыми ассоциируется развитие самых тяжелых форм инфекции у людей и животных [17]. Особый интерес представляют серотипы K1 и K2, которые формируют так называемый гипервирулентный фенотип клебсиелл, являющийся причиной жизнеугрожающих инвазивных форм инфекции: пиогенных абсцессов печени, менингитов, некротизирующего фасциита, эндофтальмита и тяжелой пневмонии [18, 19]. Высокую вирулентность этих штаммов связывают с выработкой микроорганизмом вязкого мукоидного фактора [18]. Капсульный полисахарид защищает бактерии от опсонизации, подавляя активность и процесс созревания фагоцитов [20], ингибирует их Toll- и Nod-подобные рецепторы [21–23], угнетает синтез фактора некроза опухолей альфа (ФНО-α) и интерлейкина (ИЛ) — 12 [24].

Подавлению иммунного ответа способствует и белок OmpA, являющийся одним из протеинов наружной мембраны грамотрицательных бактерий [16]. Он, меняя активность транскрипционного фактора NF-κB, ослабляет воспалительную реакцию в дыхательных путях [25] и подавляет процесс фагоцитоза микроорганизмов альвеолярными макрофагами [26].

Из 9 известных в настоящее время O-антигенных структур липополисахарида клебсиелл наиболее распространенным является O1-антиген, которой формирует резистентность к комплементопосредованному лизису бактерий [27–29]. Роль фимбрий в патогенезе клебсиеллезной инфекции сводится, по-видимому, к обеспечению адгезии клебсиелл на эпителии уrogenитального тракта (фимбрии 1-го типа) и к формированию биопленок (фимбрии 3-го типа), способствующих развитию инфекции при использовании мочевых катетеров [30].

Для размножения бактерий, как известно, жизненно необходимо присутствие в питательной среде ионов железа. Как и другие патогенные микроорганизмы, клебсиеллы располагают собственной системой поглощения железа, включающей транспортные системы и сидерофоры [10, 16, 31]. При этом гипервирулентные штаммы секретируют наиболее активные молекулы сидерофоров [32, 33]. Наибольшее сродство к железу проявляет энтеробактин [16]. Как показали исследования, его блокирование (липокалином 2) в эксперименте приводит к подавлению роста бактерий и существенному ограничению их распространения в тканях [34].

В зависимости от путей передачи и входных ворот инфекции патогенные штаммы клебсиелл способны вызывать повреждение как эпителия респираторного, пищеварительного, уrogenитального трактов, так и эндотелия сосудов, формируя органную и системную патологию. Хотя клебсиелла не является классическим гноеродным возбудителем, описаны случаи фатальных абсцессов печени, селезенки, легких, а также эндофтальмита и остеомиелита, что связывают с фенотипическими особенностями микроба [35–37]. К редким

клиническим формам относят септические артриты [38], перикардит [39], спонтанный бактериальный перитонит у пациентов с циррозом печени [40]. Высокая распространенность клебсиелл в стационарах и развитие нозокомиальных инфекций ассоциировано с использованием инвазивных методов лечения, применением сосудистых и мочевых катетеров, эндотрахеальных трубок, длительной госпитализацией [41].

$\beta$ -Лактамные антибиотики изначально рассматривались в качестве препаратов выбора для лечения клебсиеллезной инфекции. Однако подходы к этиотропной терапии начали меняться уже после регистрации первых случаев заболевания, вызванных штаммами-продуцентами  $\beta$ -лактамазы. Примечательно, что эти ферменты впервые были обнаружены именно у клебсиелл. К настоящему времени описано

более 500 вариантов  $\beta$ -лактамаз. Чаще это сериновые  $\beta$ -лактамазы классов А и D, металло- $\beta$ -лактамазы [10]. Поэтому уже вскоре вместо цефалоспоринов 3-го поколения стали использовать карбапенемы, которые в настоящее время рассматриваются в качестве препаратов «первой линии» [43]. Однако в конце XX в. появились описания заболеваний, вызванных карбапенемрезистентными штаммами *K.pneumoniae* [43]. За период с 2001 по 2011 г. частота выделения такого рода штаммов возросла с 1,6 до 10,4% [44].

Таким образом, клебсиеллез — достаточно необычная в клинико-эпидемиологическом отношении инфекция, требующая от врача учета многих моментов при организации обследования и лечения больного. В подобных ситуациях, как показывают многочисленные наблюдения, биологические особенности

Таблица 1. Клинико-эпидемиологическая характеристика детей с неонатальным сепсисом

Пол	Срок гестации, нед	Масса тела при рождении, г	Оценка по шкале Апгар, баллы	Родоразрешение	АБТ в родильном доме	Клинический синдром	Гемокультура
М	39	3170	8	Кесарево	Амикацин	Септицемия, геморрагический	<i>K.pneumoniae</i> БЛРС
М	38	2660	9		Ампициллин	Пневмония, геморрагический	
Д	38	2670	9	Естественное	Амикацин	Энтероколит	
М	35	2050	8				
М	38	2670	7	Кесарево	Ампициллин	Энтероколит, геморрагический	
Д	38	2970	8				
М	34	2200	8	Естественное		Менингит, геморрагический	
М	41	3720	8		Цефтриаксон	Пневмония, энтероколит, геморрагический	
М	41	3500	5			Менингит	
Д	27	760	4	Кесарево		Пневмония, энтероколит	
М	38	3500	8			Энтероколит	
М	27	780	3		Ампициллин	Пневмония	
М	36	2500	8			Энтероколит	<i>K.pneumoniae</i>
Д	30	1700	6			Пневмония	
Д	34	2090	8	Естественное		Пневмония, геморрагический	
Д	32	1800	8				
Д	32	1670	8			Энтероколит	
М	34	2460	8			Энтероколит, геморрагический	
М	42	3500	7			Септицемия, геморрагический	
Д	30	1430	6	Кесарево		Энтероколит	
Д	38	2640	8				

Примечание. М — мальчики; Д — девочки; АБТ — антибиотикотерапия; БЛРС —  $\beta$ -лактамазы расширенного спектра.

возбудителя способствуют формированию тяжелых и плохо контролируемых вариантов болезни.

Ниже приводим результаты собственных наблюдений клебсиеллеза у новорожденных.

### Характеристика детей и методы исследования

Наблюдали 21 новорожденного (12 мальчиков, 9 девочек) с неонатальным сепсисом, из которых 47,6%<sup>1</sup> родились путем кесарева сечения. Недоношенными родились 11 (52,4%) детей, причем 5 — на сроках 33–36 нед гестации, 4 — на 30–32 нед и 2 — на сроках менее 30 нед. Сводная информация о пациентах представлена в табл. 1. В 28,6% случаев (6 детей) был диагностирован ранний неонатальный сепсис, в 71,4% (15 детей) — поздний. Диагноз сепсиса устанавливали с учетом развития синдрома системного воспалительного ответа, повышения в крови концентрации С-реактивного белка более 1,5 мг/дл, наличия одного или нескольких очагов инфекции и выделения микроорганизма из венозной крови.

### Результаты и обсуждение

У 13 (61,9%) детей из крови была выделена *K.pneumoniae*, продуцирующая β-лактамазы расширенного спектра, в 8 случаях — *K.pneumoniae* были чувствительны к цефалоспорином 3-го поколения. У 11 детей микроорганизм выделили и из других локусов: у 7 — из зева и носа, у 4 — из пупочной раны и кала. Результаты определения чувствительности изолятов представлены в табл. 2. У большинства (у 18 из 21) детей заболевание закончилось выздоровлением, в 3 случаях — летально. Органная патология была выявлена у 19 (90,5%) детей: у 17 — только один очаг инфекции:

<sup>1</sup> Здесь и далее % вычислен условно, так как количество детей меньше 100.

Таблица 2. Результаты оценки чувствительности к антибиотикам *K.pneumoniae*, выделенной из крови

Препарат	Чувствительность штаммов <i>K.pneumoniae</i>	
	БЛРС (n=13)	не БЛРС (n=8)
Ампициллин	—	—
Ампициллин-клавуланат	—	+
Цефтазидим	—	+
Цефотаксим	—	+
Цефтриаксон	—	+
Ципрофлоксацин	+	+
Имипенем	+	+
Эртапенем	+	+
Амикацин	+	+
Гентамицин	+	+
Цефоперазон-сульбактам	+	+

у 6 (28,6%) — пневмония, у 8 (38,1%) — энтероколит, у 3 (14,3%) — менингит; у 2 (9,5%) — два очага — пневмония и энтероколит. Примечательно, что ни в одном наблюдаемом нами случае признаков кишечной инфекции с развитием обезвоживания отмечено не было. У 2 детей энтероколит осложнился перитонитом, что потребовало хирургического лечения. Двум из 3 детей с менингитом по результатам проведенной нейросонографии был диагностирован венрикулит. В 2 случаях сепсис протекал в форме септицемии, причем у одного ребенка с развитием септического шока. Синдром интоксикации во всех случаях проявлялся вялостью, мышечной гипотонией. Повышение температуры тела наблюдалось только у 2 детей с менингитом. Клинические варианты инфекционно-воспалительных изменений представлены в сводной табл. 1.

Следует отметить, что поражение легких и кишечника было вызвано возбудителями как продуцирующими, так и не способными к продукции β-лактамазы расширенного спектра. Однако все осложненные случаи энтероколита (перитонит), а также менингит наблюдали у пациентов с инфекцией, вызванной продуцентами β-лактамаз.

Основные лабораторные показатели у детей с клебсиеллезным неонатальным сепсисом представлены в табл. 3. У 19 (90,5%) детей отмечалось снижение количества тромбоцитов крови, уровень которых у большинства (71,4%) составил менее  $50 \cdot 10^9/\text{л}$  (в среднем  $51,6 \cdot 10^9/\text{л}$ , доверительный интервал — ДИ 17,5–85,7). У умерших детей (3 случая) количество тромбоцитов было менее  $30 \cdot 10^9/\text{л}$ . Изменения в коагуляционном звене гемостаза у умерших детей проявлялись значительным снижением уровня фибриногена, повышением активированного частичного тромбопластинового времени и международного нормализованного отношения (МНО). Клинические проявления геморрагического синдрома развились у 13 (61,9%) детей. Геморрагическая сыпь (петехиальная) отмечалась в 2 случаях. Проявления синдрома купировались в течение 3 дней у всех детей, тогда как продолжительность тромбоцитопении была более длительной и варьировала от 4 до 16 дней (в среднем 8,6 дня, ДИ 6,4–10,8).

Лейкоцитоз (более  $20 \cdot 10^9/\text{л}$ ) зарегистрировали только у 5 (23,8%) детей, тогда как появление в крови незрелых форм нейтрофилов — в 2 раза чаще, у 11 (52,4%) пациентов. Сравнительное изучение количества числа лейкоцитов, нейтрофилов и С-реактивного белка в крови у детей с неонатальным сепсисом с учетом особенностей штаммов *K.pneumoniae* (продуцирующих и не продуцирующих β-лактамазы расширенного спектра) не выявило статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ).

Клебсиеллы, продуцирующие β-лактамазы расширенного спектра, сохраняли чувствительность к аминогликозидам (амикацину и гентамицину), карбапенемам (имипенему), «защищенным» цефалоспорином



Таблица 3. Основные лабораторные показатели у детей с клебсиеллезным неонатальным сепсисом, *Me* [МКР]

Параметр	Дети с неонатальным сепсисом (n=21)	Контрольная группа (n=13)	<i>p</i>
C-реактивный белок, мг/мл	15 [12,0–25,0]	0	
Количество лейкоцитов в крови • 10 <sup>9</sup> /л	16,6 [9,9–23,7]	10,0 [9,5–13,2]	0,018
Количество нейтрофилов в крови • 10 <sup>9</sup> /л	10,3 [6,3–14,6]	2,59 [2,16–3,16]	0,00002
Количество тромбоцитов в крови • 10 <sup>9</sup> /л	26 [20–53]	393 [327–459]	0,00005
Количество эритроцитов в крови • 10 <sup>12</sup> /л	4,1 [3,2–4,3]	4,9 [4,4–5,4]	0,0005
Уровень гемоглобина в крови, г/л	131 [112–153]	171 [162–191]	0,0002

*Примечание.* Данные представлены как *Me* – медиана; МКР – межквартильный размах; *p* – уровень статистической значимости различий между группами.

(цефоперазону/сульбактаму). В качестве основного антибактериального препарата был применен имипенем. В случаях неонатального сепсиса, обусловленного клебсиеллами, не продуцирующими β-лактамазы расширенного спектра, был использован ампициллин с сульбактамом в комбинации с амикацином.

В 3 случаях наступил летальный исход. У 2 умерших детей развился тяжелый сепсис с полиорганной недостаточностью, еще в одном случае течение сепсиса осложнилось септическим шоком. В 2 случаях это были недоношенные со сроками рождения 30 и 34 нед гестации.

Показательно, что только половину (52,4%) заболевших и наблюдавшихся нами детей составили недоношенные. Все это в значительной мере смещает обсуждение проблемы в плоскость микробиологических особенностей возбудителя (о чем мы уже упоминали выше). Ведь именно геморрагический синдром, напрямую связанный с феноменом тромбоцитопении и опосредуемый липополисахаридом микроба, стал самым распространенным проявлением заболевания. Поэтому этот лабораторный признак с полным основанием можно рассматривать как один из ранних и достаточно надежных показателей клебсиеллезного сепсиса. Хотя сходная клинично-лабораторная ситуация вполне возможна и при неонатальном сепсисе другой этиологии, все же чаще она регистрируется

именно при клебсиеллезе [45], что подчеркивает особый характер реакций при этой инфекции. Примечательно, что наиболее тяжелые формы сепсиса, закончившиеся летально, протекали с грубыми нарушениями не только в тромбоцитарном, но и в коагуляционном звене гемостаза. Поэтому, по нашим наблюдениям, рост показателя МНО более 3 норм можно расценивать как неблагоприятный прогностический признак неонатального сепсиса.

## Заключение

Клебсиеллы являются одной из наиболее распространенных причин развития неонатального сепсиса. Наибольшую актуальность представляют случаи заболевания, обусловленные штаммами микроорганизмов, продуцирующих β-лактамазы расширенного спектра. Многочисленные данные литературы и наши наблюдения это подтвердили. Несмотря на то что вероятность развития сепсиса наибольшая у недоношенных детей, в ситуациях, связанных с инфицированием клебсиеллами-продуцентами β-лактамазы расширенного спектра, риску в равной мере подвергаются и доношенные дети. Самым частым синдромом, развивающимся при клебсиеллезном сепсисе и определяющим тяжесть состояния пациента, влияющим на исход заболевания, является геморрагический на фоне тромбоцитопении.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Самсыгина Г.А. О предрасполагающих факторах и факторах риска развития неонатального сепсиса и о современных подходах его лечения. Педиатрия 2012; 91: 3: 32–37. (Samsygina G.A. About predisposing factors and risk factors for neonatal sepsis and modern approaches its treatment. *Pediatrics* 2012; 91: 3: 32–37.)
2. Verma P., Berwal P.K., Nagaraj N. et al. Neonatal sepsis: epidemiology, clinical spectrum, recent antimicrobial agents and their antibiotic susceptibility pattern. *Int J Contemp Pediatr* 2015; 2: 3:176–180.
3. Camacho-Gonzales A., Spearman P.W., Stoll B.J. Neonatal infectious diseases: evaluation of neonatal sepsis. *Pediatr Clin North Am* 2013; 60: 367–389.
4. Lawn J.E., Cousens S., Zupan J.T. Lancet Neonatal Survival Steering. 4 million neonatal deaths: when? Where? Why? *Lancet* 2005; 365: 9462: 891–900.
5. Tissieres P., Ochoda A., Dunn-Siegrist I. et al. Innate Immune Deficiency of Extremely Premature Neonates Can Be Reversed by Interferon-γ. *PLoS ONE* 2012; 7: 3.
6. Stoll B.J., Hansen N., Fanaroff A.A. et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2002; 110: 1: 285–291.
7. Stoll B.J., Hansen N.I., Sanchez P. J. et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B streptococcal and E.coli disease continues. *Pediatrics* 2011; 127: 5: 817–826.
8. Dong Y., Speer C.P. Late-onset neonatal sepsis: recent developments. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014; 0: F1–F7. Doi:10.1136/archdischild-2014-30621305.

9. Janda J.M., Abbott S.L. The Genera Klebsiella and Raoultella. The Enterobacteria. 2nd ed. Washington, USA: ASM Press 2006; 115–129.
10. Broberg C.A., Palacios M., Miller V.L. Klebsiella: a long way to go towards understanding this enigmatic jet-setter. F1000Prime Reports 2014; 6: 64. doi: 10.12703/P6–64.
11. Podschun R., Ullmann U. Klebsiella spp. As Nosocomial Pathogens: Epidemiology, Taxonomy, Typing Methods, and Pathogenicity Factors. Clin Microbiol Rev 1998; 4: 11: 589–603.
12. Asensio A., Oliver A., González-Diego P. et al. Outbreak of a multiresistant Klebsiella pneumoniae strain in an intensive care unit: antibiotic use as risk factor for colonization and infection. Clin Infect Dis 2000; 30: 55.
13. Страчунский Л.С. β-лактамазы расширенного спектра — быстро растущая и плохо осознаваемая угроза. Клин Микробиол Антибак Химотер 2005; 1: 7: 92–96. (Strachunskij L.S. β-lactamase spread spectrum — growing and the perceived threat of bad. Klin Mikrobiol Antibak Himoter 2005; 1: 7: 92–96.)
14. Damian M., Usein C.R., Palade A.M. Molecular Epidemiology and Virulence Characteristics of Klebsiella pneumoniae Strains Isolated from Hospital-Associated Infections. Open Epidemiol J 2009; 2: 69–78.
15. Schroll C., Barken K.B., Krogfelt K.A. et al. Role of type 1 and type 3 fimbriae in Klebsiella pneumoniae biofilm formation. BMC Microbiol 2010; 10: 179.
16. Li B., Zhao Y., Liu C. et al. Molecular pathogenesis of Klebsiella pneumoniae. Future Microbiol 2014; 9: 9: 1071–1081.
17. Brisse B., Fevre C., Passet V. et al. Virulent Clones of Klebsiella pneumoniae: Identification and Evolutionary Scenario Based on Genomic and Phenotypic Characterization. Plos One 2009; 4: 3: e4982. doi:10.1371/journal.pone.0004982.
18. Shon A.S., Bajwa R.P., Russo T.A. Hypervirulent (hypermucoviscous) Klebsiella pneumoniae: a new and dangerous breed. Virulence 2013; 4: 2: 107–118.
19. Shon A.S., Russo T.A. Hypervirulent Klebsiella pneumoniae: the next superbug? Future Microbiol 2012; 7: 6: 669–671.
20. Cortes G., Borrell N., De Astorza B. et al. Molecular analysis of the contribution of the capsular polysaccharide and the lipopolysaccharide O side chain to the virulence of Klebsiella pneumoniae in a murine model of pneumonia. Infect Immun 2002; 70: 5: 2583–2590.
21. Lawlor M.S., Handley S.A., Miller V.L. Comparison of the host responses to wild-type and cpsB mutant Klebsiella pneumoniae infections. Infect Immun 2006; 74: 9: 5402–5407.
22. Regueiro V., Campos M.A., Pons J. et al. The uptake of a Klebsiella pneumoniae capsule polysaccharide mutant triggers an inflammatory response by human airway epithelial cells. Microbiol 2006; 152: 2: 555–566.
23. Regueiro V., Moranta D., Frank C.G. et al. Klebsiella pneumoniae subverts the activation of inflammatory responses in a NOD1-dependent manner. Cell Microbiol 2011; 13: 1: 135–153.
24. Evrard B., Balestrino D., Dosgilbert A. et al. Roles of capsule and lipopolysaccharide O antigen in interactions of human monocyte-derived dendritic cells and Klebsiella pneumoniae. Infect Immun 2010; 78: 1: 210–219.
25. March C., Moranta D., Regueiro V. et al. Klebsiella pneumoniae outer membrane protein A is required to prevent the activation of airway epithelial cells. J Biol Chem 2011; 286: 12: 9956–9967.
26. March C., Cano V., Moranta D. et al. Role of bacterial surface structures on the interaction of Klebsiella pneumoniae with phagocytes. PLoS ONE 2013; 8: 2: e56847.
27. Hansen D.S., Mestre F., Alberti S. et al. Klebsiella pneumoniae lipopolysaccharide O typing: revision of prototype strains and O-group distribution among clinical isolates from different sources and countries. J Clin Microbiol 1999; 37: 1: 56–62.
28. Merino S., Altarriba M., Izquierdo L. et al. Cloning and sequencing of the Klebsiella pneumoniae O5 wb gene cluster and its role in pathogenesis. Infect Immun 2000; 68: 5: 2435–2440.
29. Hsieh P.F., Lin T.L., Yang F.L. et al. Lipopolysaccharide O1 antigen contributes to the virulence in Klebsiella pneumoniae causing pyogenic liver abscess. PLoS ONE 2012; 7: 3: e33155.
30. Murphy C.N., Mortensen M.S., Krogfelt K.A. et al. Role of Klebsiella pneumoniae type 1 and type 3 fimbriae in colonizing silicone tubes implanted into the bladders of mice as a model of catheter-associated urinary tract infections. Infect Immun 2013; 81: 8: 3009–3017.
31. Yu V.L., Hansen D.S., Ko W.Ch. Virulence Characteristics of Klebsiella and Clinical Manifestations of K. pneumoniae Bloodstream Infections. Emerging Infect Dis 2007; 13: 7: 986–993.
32. Russo T.A., Shon A.S., Beanan J.M. et al. Hypervirulent K. pneumoniae secretes more and more active iron-acquisition molecules than ‘classical’ K. pneumoniae thereby enhancing its virulence. PLoS ONE 2011; 6: 10: e26734.
33. Nassif X., Fournier J.M., Arondel J. et al. Mucoïd phenotype of Klebsiella pneumoniae is a plasmid-encoded virulence factor. Infect Immun 1989; 57: 546–552.
34. Bachman M.A., Lenio S., Schmidt L. et al. Interaction of lipocalin 2, transferrin, and siderophores determines the replicative niche of Klebsiella pneumoniae during pneumonia. MBio 2012; 3: e00224–11.
35. Alyssa S.S., Rajinder P.S. B., Thomas A.R. Hypervirulent (hypermucoviscous) Klebsiella pneumoniae. A new and dangerous breed. Virulence 2013; 4: 2: 107–118.
36. Wang J.H., Liu Y.C., Lee S.S. et al. Primary liver abscess due to Klebsiella pneumoniae in Taiwan. Clin Infect Dis 1998; 26: 1434.
37. Ni Y.H., Yeh K.M., Peng M.Y. et al. Community-acquired brain abscess in Taiwan: etiology and probable source of infection. J Microbiol Immunol Infect 2004; 37: 231.
38. Park C.H., Joo Y.E., Choi S.K. et al. Klebsiella pneumoniae septic arthritis in a cirrhotic patient with hepatocellular carcinoma. J Korean Med Sci 2004; 19: 608.
39. Yu W.L., Cheng C.C., Chuang Y.C. First report of acute purulent pericarditis by capsule genotype K1 Klebsiella pneumoniae in an alcoholic patient. Diagn Microbiol Infect Dis 2009; 63: 346.
40. Such J., Runyon B.A. Spontaneous bacterial peritonitis. Clin Infect Dis 1998; 27: 669.
41. Bush K. New beta-lactamases in Gram-negative bacteria: diversity and impact on selection of antimicrobial therapy. Clin Infect Dis 2001; 32: 1085–1089.
42. Kanj S.S., Kanafani Z.A. Current Concepts in Antimicrobial Therapy Against Resistant Gram-Negative Organisms: Extended-Spectrum β-Lactamase — Producing Enterobacteriaceae, Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae, and Multidrug-Resistant Pseudomonas aeruginosa. Mayo Clin Proc 2011; 86: 3: 250–259.
43. Yigit H., Queenan A.M., Anderson G.J. et al. Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of Klebsiella pneumoniae. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 1151–1161.
44. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2013; 62: 165–170.
45. Arif S.H., Ahmad I., Ali S.M. et al. Thrombocytopenia and Bacterial Sepsis in Neonates. Indian J Hematol Blood Transfus 2012; 28: 3: 147–151.

Поступила 17.05.16