



# Пневмонии, вызванные *Klebsiella pneumoniae* (фридлендеровские пневмонии)

О.В. Фесенко, С.Н. Швайко

*Klebsiella pneumoniae* входит в число наиболее значимых грамотрицательных возбудителей пневмоний, преимущественно нозокомиальных. В последнее время *K. pneumoniae* становится одним из самых “проблемных” микроорганизмов из-за высокой устойчивости к разным классам антимикробных препаратов. Настоящий обзор содержит анализ публикаций, посвященных эпидемиологии, иммунопатогенезу, патоморфологии и клиническим проявлениям заболевания. Обсуждаются основные принципы диагностики, терапии и профилактики пневмонии, обусловленной *K. pneumoniae*.

**Ключевые слова:** *Klebsiella pneumoniae*, пневмония, вирулентность, патогенез, антибиотикорезистентность.

В 1882 г. немецкий микробиолог К. Фридлендер дал описание новому виду бактерии, которую выделил из легочной ткани больных, умерших от пневмонии [1]. В 1886 г. возбудитель получил название *Klebsiella pneumoniae*. До этого времени микроорганизм носил название бациллы (палочки) Фридлендера. *Klebsiella pneumoniae* – это широко распространенная неподвижная бактерия, которая в последние десятилетия неизменно ассоциируется с пневмонией у пациентов, страдающих алкоголизмом, сахарным диабетом и иммунодефицитами [2]. Бактерия, как правило, колонизирует слизистую оболочку ротоглотки и желудочно-кишечного тракта. Проникая в кровь, *K. pneumoniae* становится высоковирулентной и быстро приобретает устойчивость к антибиотикам. В настоящее время *K. pneumoniae* считается наиболее частой причиной тяжелых нозокомиальных пневмоний [3].

### Общая характеристика *K. pneumoniae*

*Klebsiella pneumoniae* относится к семейству *Enterobacteriaceae*. Это грамотрицательная покрытая капсулой (истинно капсульная) неподвижная бактерия. Патогенность *K. pneumoniae* обеспечивает большое количество разнообраз-

ных факторов, которые могут приводить к развитию тяжелой инфекции, устойчивой к антибактериальным препаратам. Главным фактором вирулентности микроорганизма является полисахаридная капсула [4]. Она позволяет бактерии уклоняться от фагоцитоза и других реакций иммунного ответа макроорганизма, направленных на ликвидацию возбудителя, и обеспечивает устойчивость во внешней среде. К настоящему времени изучено 77 различных капсульных бактерий типа *K. pneumoniae*. Доказано, что представители *Klebsiella*, лишенные капсулы, являются менее патогенными [5].

Вторым по значимости фактором вирулентности служат липополисахариды – структурные компоненты клеточной стенки грамотрицательных бактерий. Липополисахариды играют важную роль в запуске каскада системной воспалительной реакции при сепсисе.

Фимбрии (адгезины) позволяют возбудителю внедряться в клетки хозяина. Сидерофоры поглощают ионы железа макроорганизма. Этот элемент необходим бактерии при генерализации инфекции [6].

### Эпидемиология

Представители рода *Klebsiella* распространены повсеместно в природе, включая воду, почву и животных. Они могут контаминировать различные объекты в учреждениях здравоохранения, в том числе оборудование [3]. При комнатной температуре представители *Klebsiella* сохраняются неделями и месяцами. В пробах пыли, взятой с поверхностей при различной степени влажности, возбудитель сохраняет жизнеспособ-

Оксана Вадимовна Фесенко – докт. мед. наук, профессор кафедры пульмонологии ФГБОУ ДПО “Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования” МЗ РФ, Москва.

Светлана Николаевна Швайко – канд. мед. наук, зав. пульмонологическим отделением ГБУЗ “Городская клиническая больница им. С.П. Боткина” Департамента здравоохранения города Москвы.

Контактная информация: Фесенко Оксана Вадимовна, ofessenko@mail.ru



ность до 2,5 года. Об устойчивости представителей *Klebsiella* к низким температурам свидетельствует факт их обнаружения во льдах антарктического озера.

Человек является главным резервуаром *K. pneumoniae*. Возбудитель считается условно-патогенным инфекционным агентом, поскольку колонизация поверхностей слизистой оболочки не вызывает патологии. В среднем в популяции 1–6% населения являются носителями *K. pneumoniae*, локализованной в носоглотке, 5–38% – носителями *K. pneumoniae* в кишечнике. Сообщается о более высоких показателях микробного обсеменения у лиц китайской этнической группы, а также у ослабленных больных с нарушениями питания, хроническим алкоголизмом, хронической обструктивной болезнью легких, сахарным диабетом, циррозом печени и у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию [7].

У госпитализированных пациентов носительство *K. pneumoniae* намного выше, чем в популяции. В одном из исследований носителями возбудителя являлись 23% госпитализированных пациентов [8]. На сегодняшний день получены неопровержимые доказательства того, что желудочно-кишечное носительство является главным источником распространения инфекции *K. pneumoniae* в больничных условиях [8, 9]. В то же время не вызывает сомнений, что микробиота кишечника способна предотвращать развитие инфекции. Это достигается сложным взаимодействием в микробном сообществе и формированием местных иммунных реакций, направленных на ликвидацию инфекции [10]. Мыши со стерильным кишечником были в 10 раз более восприимчивы к развитию пневмонии, обусловленной *K. pneumoniae*. К сожалению, приходится констатировать, что, несмотря на очевидную значимость роли кишечника в эпидемиологии и патогенезе фридлендеровской пневмонии, вопросы влияния микробиоты пищеварительного тракта на процессы колонизации *K. pneumoniae* и/или развитие инфекции практически не изучены [11].

Со слизистой оболочки *K. pneumoniae* может распространяться на другие ткани, вызывая опасные для жизни инфекции, прежде всего пневмонии [12]. В зависимости от условий возникновения различают внебольничные и госпитальные (нозокомиальные) пневмонии.

*Klebsiella pneumoniae* считается относительно редко встречающимся внебольничным патогеном. Результаты анализа данных литературы свидетельствуют о географических особенностях распространения возбудителя. В странах Европы

приблизительно 3–5% всех внебольничных пневмоний обусловлены *K. pneumoniae*, на африканском континенте на долю палочки Фридлендера может приходиться до 15% всех случаев пневмонии [6, 7].

Актуальность *K. pneumoniae* резко возрастает в госпитальных условиях. Так, возбудитель считается наиболее частой причиной нозокомиальных пневмоний в США. В целом доля *K. pneumoniae* в структуре всех возбудителей нозокомиальной пневмонии составляет 11,8% [12]. Этот показатель несколько выше у больных, получающих вентиляционную поддержку. Частота выделения возбудителей семейства *Enterobacteriaceae* в РФ превышает 58% [13].

### Особенности иммунопатогенеза фридлендеровской пневмонии

Исследование патогенеза фридлендеровской пневмонии началось в 1947 г. с экспериментальных работ. Инфекцию моделировали путем эндотрахеальной инстилляцией *K. pneumoniae* [14, 15]. Полученные результаты позволили обобщить главные особенности заболевания, такие как массивное воспаление с притоком полиморфно-нуклеарных нейтрофилов, сопровождающееся выраженным отеком. В экспериментальных исследованиях была установлена значимость фоновых заболеваний, предрасполагающих к фридлендеровской пневмонии, таких как хронический алкоголизм, ожирение, сахарный диабет, вирусная инфекция [16–18]. Но, пожалуй, главным результатом этих исследований было указание на важную роль иммунной системы макроорганизма в предотвращении развития фридлендеровской пневмонии, изучение этого фактора было продолжено в работах последующих лет.

Данные исследований, проведенных в последние 20 лет, свидетельствуют о вовлечении различных клеток и цитокинов в процесс антимикробной защиты при возникновении инфекции, обусловленной *K. pneumoniae* (рис. 1) [11]. Конечно, не все направления клеточной активации и медиаторы межклеточных взаимодействий изучены, и к настоящему времени участие иммунной системы в предотвращении фридлендеровской пневмонии вызывает больше вопросов, чем ответов. Однако в условиях появления гипервирулентных штаммов бактерий и отсутствия эффективных антимикробных препаратов исследование возможностей антимикробной защиты макроорганизма приобретает глобальную значимость.

На сегодняшний день подтверждено участие интерферона- $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ) и ИФН- $\gamma$ -зависимых цитокинов в контроле над распространенностью

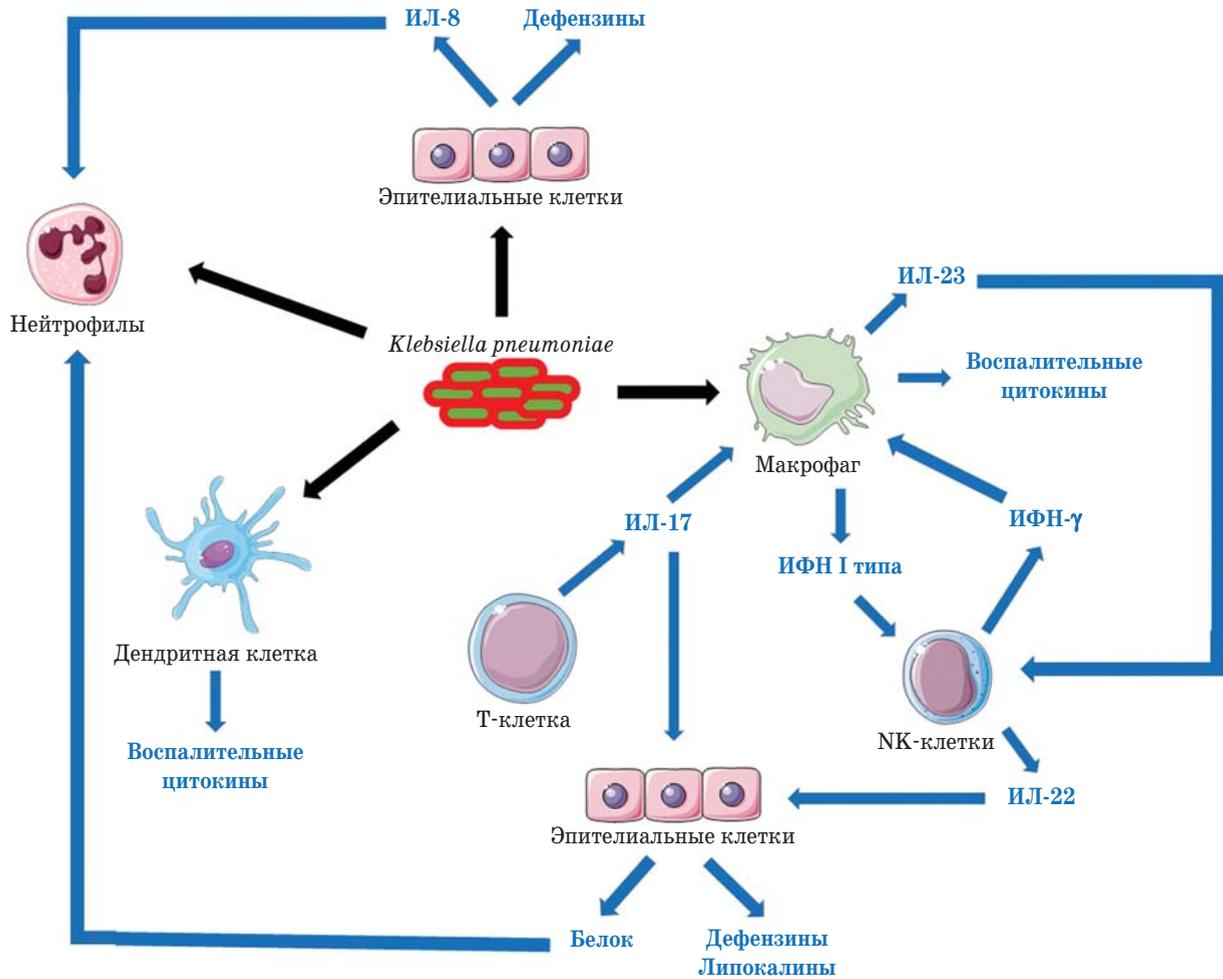


Рис. 1. Схема ответа врожденного иммунитета к инфекциям *K. pneumoniae* [11]. ИЛ – интерлейкины, ИФН – интерферон, НК – натуральные киллеры.

инфекционного процесса и сдерживании прогрессирования пневмонии, обусловленной *K. pneumoniae* [19]. Интерлейкин-23 (ИЛ-23) стимулирует продукцию ИФН- $\gamma$ , а также ИЛ-17 [20]. На экспериментальных моделях была доказана важная роль ИЛ-17 как независимого цитокина в защите организма от инфекции, обусловленной *K. pneumoniae*. Кроме того, сигнальный путь ИЛ-17 очень важен для индукции реакций Т-хелперов 1-го типа (Th1), привлечения и активации нейтрофилов и осуществления эффективного местного контроля над легочной инфекцией. Альвеолярные макрофаги и рекрутированные моноциты признаны таргетной целью ИФН- $\gamma$  и ИЛ-17 соответственно [21]. Эти цитокины повышают бактерицидную активность альвеолярных макрофагов и моноцитов, активируют фагоцитоз и облегчают киллинг бактерий [19–21]. Остается открытым вопрос, какой из цитокинов служит триггером, запускающим процессы антимикробной активации, – ИФН- $\gamma$  или ИЛ-17?

Доказана значимая роль ИЛ-22 [22, 23]. Так, введение антител, блокирующих этот цитокин, приводило к более высокой бактериальной нагрузке и диссеминации бактерий в легочной ткани и селезенке, и напротив, заместительное введение ИЛ-22 оказывало положительный эффект на течение инфекционного процесса. Как и многие другие ИЛ, ИЛ-22 выполняет важную регуляторную роль. Установлено, что при возникновении фридлендеровской пневмонии этот цитокин усиливает продукцию ИЛ-6 и хемокина CCL3 (C-C motif ligand 3) [22]. Синергизм врожденной иммунной реакции легочной ткани, направленной на устранение *K. pneumoniae*, включающей эти два направления (ИЛ-23/ИЛ-17 и ИЛ-22/ИФН- $\gamma$ ), подтверждается данными все большего числа экспериментальных исследований [23].

Однако на сегодняшний день остается нерешенным вопрос – какая клетка (клетки) ответственна за продукцию этих цитокинов? Имеются работы, дающие основание полагать, что при



развитии фридлендеровской пневмонии субпопуляция Т-лимфоцитов, способная распознавать липидные антигены ( $\gamma\delta T$ ), и натуральные киллеры (НК-клетки) могут служить основным источником ИЛ-17 и ИЛ-22 соответственно, тогда как альвеолярные макрофаги – источником ИЛ-23 [20, 24]. Существуют доказательства того, что при развитии пневмонии, обусловленной *K. pneumoniae*, НК являются источником ИФН- $\gamma$  [21], однако исследователи не исключают также участия Т-лимфоцитов (CD4 и CD8) в продукции этого важного цитокина.

На роль источника ИЛ-17 также претендуют дендритные клетки [11]. Известно, что в норме дендритные клетки регулируют продукцию нескольких цитокинов (ИЛ-12, ИЛ-23 и ИЛ-17) [25], но самостоятельная роль этих клеток, а также их взаимодействие с другими представителями иммунной системы при инфекции, обусловленной *K. pneumoniae*, еще точно не определены.

На протяжении длительного периода поддерживалась концепция о том, что *K. pneumoniae* является “скрытым”, т.е. неспособным стимулировать врожденные иммунные реакции, инфекционным агентом [12]. Однако на сегодняшний день расшифрованы многочисленные механизмы, используя которые возбудитель “ограждает” свои патоген-ассоциированные молекулярные структуры от обнаружения PRRs (pattern recognition receptors – рецепторы распознавания паттерна) и растворенными исполнительными элементами иммунной системы и избегает взаимодействия с гематопоэтическими и негематопоэтическими клетками, чтобы предотвратить активацию защитных реакций организма. Среди патогенных свойств помимо способности к адгезии на слизистых и образования биопленок наиболее важными являются инвазия внутрь клеток, супрессия фагоцитоза, повреждение клеток и тканей, индукция цитокинового ответа.

Принято считать, что *K. pneumoniae* является внеклеточным инфекционным агентом. Но появились работы, в которых продемонстрировано, что возбудитель, аналогично двум классическим внутриклеточным возбудителям – *Salmonella typhimurium* и *Mycobacterium tuberculosis*, – может персистировать в макрофагах [26]. В настоящее время эта особенность используется для разработки новых антибактериальных препаратов [27].

Последние данные убедительно свидетельствуют о возможности возбудителя эффективно ускользать от реакций врожденного иммунитета. Механизмы этого “ускользания” отличают *K. pneumoniae* от других инфекционных агентов, таких как *Listeria* spp., *Legionella* spp., *Salmo-*

*nella* spp., *Escherichia coli* или *M. tuberculosis*. Накоплены данные, указывающие на использование возбудителем медиаторов хозяина, в том числе противовоспалительных цитокинов, для усиления своих патогенных свойств. Например, в тканях *K. pneumoniae* эксплуатирует свойства ИЛ-10, чтобы сформировать локальное микроокружение. Наряду с другими цитокинами, описанными выше, фридлендеровская пневмония характеризуется повышением уровня цитокина ИЛ-10. Он продуцируется многочисленными клетками иммунной системы, участвует в контроле и активации врожденных иммунных реакций [19].

### Чувствительность к антибиотикам

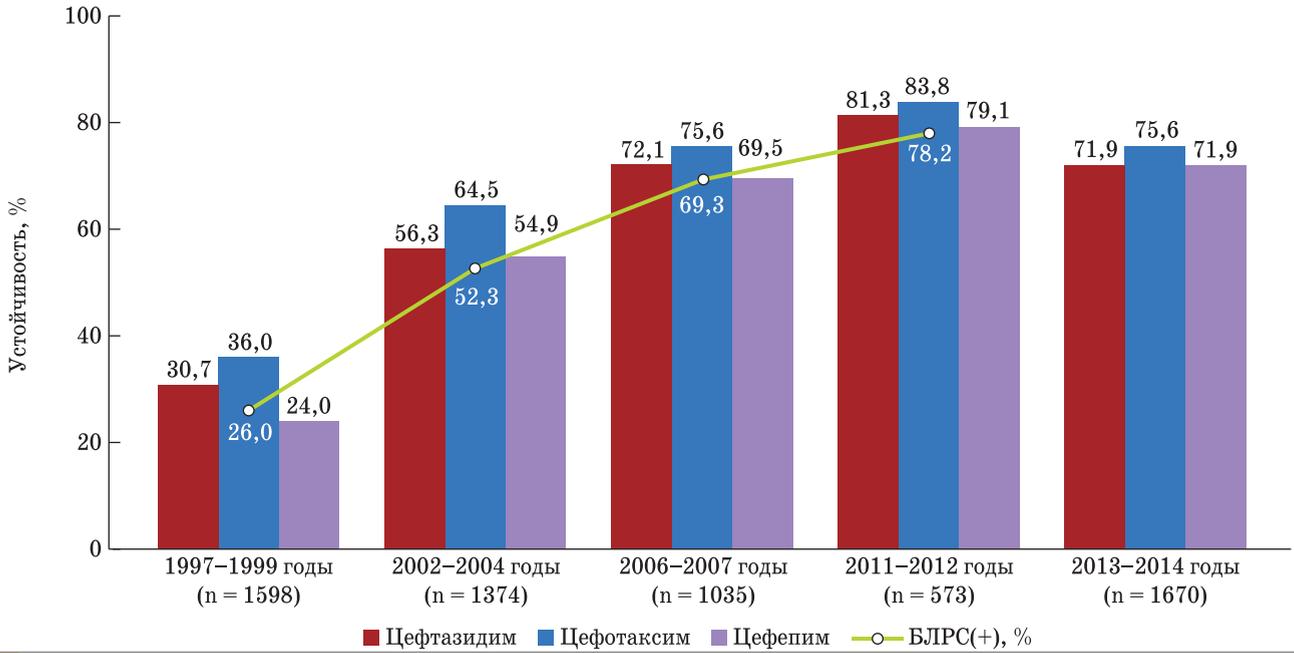
С начала 1980-х годов и до недавнего времени цефалоспорины III поколения, а затем и IV поколения, а также защищенные пенициллины были эффективными антибактериальными препаратами при лечении *K. pneumoniae*. Но с 1983 г. повсеместно стали распространяться  $\beta$ -лактамазы расширенного спектра (БЛРС) [28].

В стационарах РФ распространенность БЛРС является одной из самых высоких в мире. Согласно результатам многоцентрового исследования МАРАФОН, проведенного в нашей стране в 2013–2014 годах, нечувствительность (резистентность или умеренная резистентность) к оксимино- $\beta$ -лактамам (цефалоспорином III–IV поколения и азтреонаму) выявлена у >90% изолятов *K. pneumoniae*. На рис. 2 представлены данные по динамике устойчивости к цефалоспорином III–IV поколения у нозокомиальных штаммов *Enterobacteriaceae* в РФ [29].

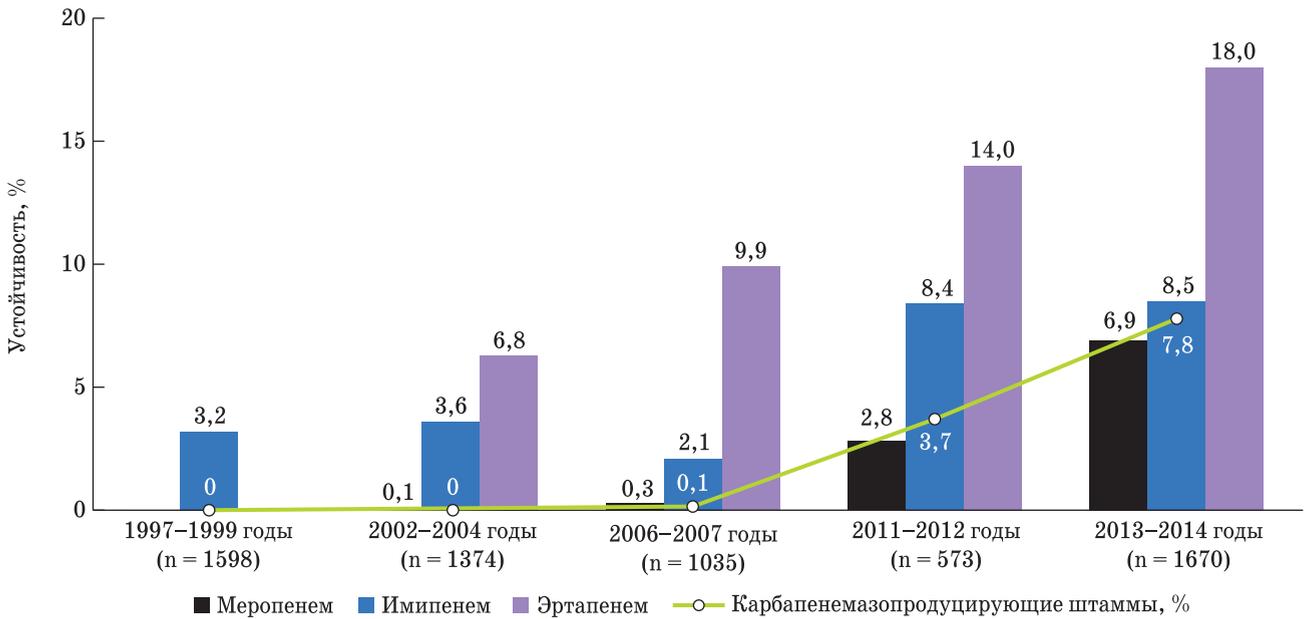
К крайне негативной глобальной тенденции следует отнести выход производителей БЛРС за пределы стационаров [13].

В сложившейся ситуации единственным надежным средством как в эмпирической, так и в целенаправленной терапии оказались карбапенемы. Однако параллельно с увеличением распространенности БЛРС возрастал и объем потребления карбапенемов, что в конечном счете привело к формированию устойчивости и к этим антибиотикам. Более того, со всё возрастающей частотой регистрируются вспышки госпитальных инфекций, вызванных производителями карбапенемаз, а в отдельных стационарах формируются эндемичные очаги их распространения.

В 2013–2014 годах нечувствительность к карбапенемам – меропенему, дорипенему, имипенему и эртапенему проявляли 12,4; 14,1; 12,6 и 31,1% всех изолятов *K. pneumoniae* соответственно. Кроме того, у 4,6% карбапенемазопродуцирующих изолятов *K. pneumoniae* выявлена



**Рис. 2.** Динамика устойчивости к цефалоспорином III–IV поколения и продукции БЛРС у нозокомиальных штаммов *Enterobacteriaceae* в РФ (по данным многоцентровых исследований НИИАХ/МАКМАХ (НИИ антимикробной химиотерапии/Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии)).

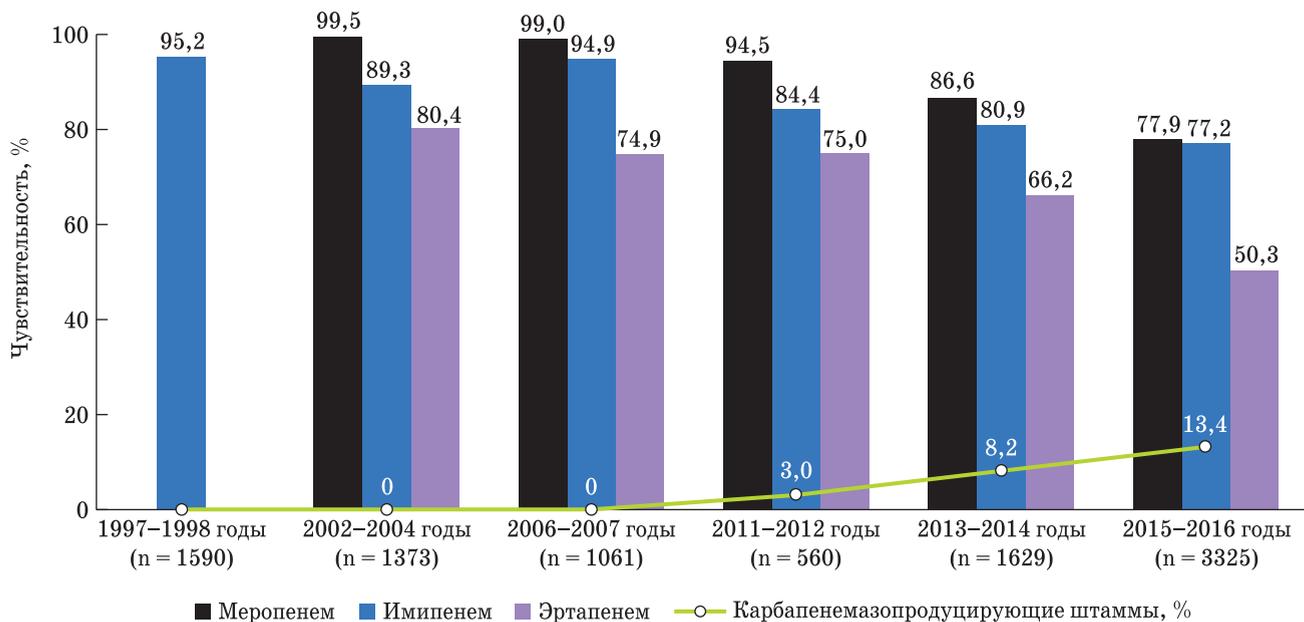


**Рис. 3.** Динамика устойчивости к карбапенемам и продукции карбапенемаз у нозокомиальных штаммов *Enterobacteriaceae* в РФ (по данным многоцентровых исследований НИИАХ/МАКМАХ).

сочетанная продукция карбапенемаз групп ОХА-48 и NDM. Таким образом, по сравнению с результатами предшествующих исследований в 2013–2014 годах отмечено существенное увеличение частоты устойчивости к карбапенемам и продукции карбапенемаз (см. рис. 2, рис. 3) [29]. Эта негативная тенденция была подтверждена и в последующих исследованиях (рис. 4). В феврале

2017 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) включила карбапенемазопродуцирующие *Enterobacteriaceae* в группу микроорганизмов, представляющих наибольшую угрозу человечеству и имеющих критический приоритет по разработке новых лекарственных препаратов [30].

В 1980–1990-х годах на Тайване были идентифицированы так называемые гипервирулентные



**Рис. 4.** Динамика снижения чувствительности к карбапенемам и увеличения распространенности карбапенемаз среди нозокомиальных штаммов *Enterobacteriaceae* в РФ (по данным многоцентровых исследований НИИАХ/МАКМАХ).

штаммы *K. pneumoniae*, которые вызывали тяжелые инвазивные формы инфекции в виде абсцессов печени, менингита, эндофтальмита у ранее здоровых взрослых пациентов. Высокая вирулентность этих штаммов связана с выработкой регулятора мукоидного фенотипа. В настоящее время случаи инфекции, обусловленной гипервирулентными штаммами *K. pneumoniae*, регистрируются по всему миру. Наибольшую опасность представляют гипервирулентные штаммы с множественной лекарственной устойчивостью [11].

### Особенности патоморфологии

При макроскопическом исследовании легких больных, погибших от фридлендеровской пневмонии, определяются крупные, округлой формы очаги поражения, локализующиеся преимущественно в задних отделах. В других отделах легких отмечаются более мелкие участки поражения. Сливающиеся очаги распространяются на междолевую борозду и соседнюю долю. Эта особенность фридлендеровской пневмонии с изменением контура междолевой борозды может быть обнаружена прижизненно при проведении рентгенографического исследования. Очаги пневмонии на ощупь плотной консистенции, серого или серовато-розового цвета и слегка зернистого вида на разрезе. Наряду с этим обычно наблюдаются участки некроза клиновидной формы, основание которых обращено к плевре [31].

Характерные признаки – кровоизлияния и абсцедирование. Кроме того, обнаруживаемым

при вскрытии диагностическим признаком пневмонии, вызванной *K. pneumoniae*, является стекание с поверхности разреза очагов в легких слизисто-гноевидной розоватой, кровянистой (или с ржавым оттенком) жидкости, имеющей запах пригорелого мяса.

В отличие от внебольничной пневмонии нозокомиальная пневмония, обусловленная *K. pneumoniae*, как правило, не бывает лobarной или субlobарной и чаще относится к очаговым пневмониям. При этом она также имеет тенденцию к консолидации и организации фибринозного экссудата по типу карнификации, что проявляется формированием характерных внутриальвеолярных фиброзных структур, которые принято называть тельцами Массона [13].

На гистологических препаратах наблюдаются обширные безвоздушные участки, в которых альвеолы, альвеолярные ходы и бронхиолы заполнены рыхлым экссудатом с преобладанием нейтрофилов. Нити фибрина локализуются преимущественно по периферии долек вблизи соединительнотканых перегородок [4].

В участках поражения всегда выявляется большое количество палочек *K. pneumoniae*, расположенных попарно или короткими цепочками, в том числе имеющих полисахаридные капсулы. В центральных отделах пневмонических очагов большая часть палочек фагоцитирована. На периферии очагов бактерии лежат в основном свободно, местами полностью заполняя просветы альвеол. Кроме того, на периферии обычно



имеется зона альвеол, полностью или частично заполненных густым серозным экссудатом с наличием небольшого количества возбудителей. В окружающей ткани могут встречаться инфаркты различных размеров с четко выраженным демаркационным воспалением. В кровеносных сосудах нередко отмечаются тромбы [10].

При длительном течении процесса наблюдаются лимфангиты и лимфадениты. В просвете лимфатических сосудов помимо лейкоцитов выявляется обилие *K. pneumoniae*. Характер воспаления всегда гнойно-деструктивный, с выраженной тенденцией к некрозу и кавитации с последующим формированием острых абсцессов (реже гангрены) и хронизацией процесса [13].

### Клиническая картина

Симптоматика нетяжелой пневмонии, вызванной *K. pneumoniae*, аналогична общим проявлениям внебольничных пневмоний другой этиологии. Пациенты предъявляют жалобы на кашель, лихорадку, боль плеврального характера в грудной клетке и одышку. Принципиальным различием между внебольничной пневмонией, вызванной *Streptococcus pneumoniae* и *K. pneumoniae*, принято считать характер выделяемой мокроты. Мокрота при пневмококковой пневмонии описывается как “окрашенная кровь” или “ржавого цвета”, а при фридлендеровской пневмонии – как “смородиновое желе”. Этот феномен объясняется значительным воспалением и некрозом окружающих тканей, продукцией капсулярных полисахаридов, придающих мокроте вязкий, желатинозный вид. Такой вид мокроты и респираторного секрета (трахеального аспирата) позволяет прижизненно предположить этиологию заболевания, а при изучении мазков выявляется обилие грамотрицательных палочек [32–35].

*K. pneumoniae* часто служит причиной тяжелых сливных (“псевдолобарных”) пневмоний. Летальность при фридлендеровской пневмонии тяжелого течения достигает 45% даже в случаях правильно подобранной терапии. Фульминантным течением с высокой (64%) летальностью характеризуются пневмонии, обусловленные *K. pneumoniae*, протекающие с бактериемией, у лиц, страдающих алкоголизмом [36–39].

Заболевание начинается остро с повышения температуры тела до 39–40°C, боли в грудной клетке, кашля с гнойной или кровянистой мокротой. Воспалительные инфильтраты быстро сливаются в обширную зону. В 75% случаев пневмония имеет одностороннюю локализацию, преимущественно в задних отделах правого легкого. Уже в первые дни болезни могут обнаружи-

ваться множественные бесформенные просветления, обусловленные распадом и расплавлением легочной паренхимы. Реакция корней легких и плевры бывает очень выраженной. К особенностям симптоматики относят малое количество хрипов над участками тупости. Выраженная интоксикация дополняется ранней дыхательной недостаточностью. Содержание лейкоцитов остается нормальным или отмечается умеренный лейкоцитоз. Особенностью заболевания является частое осложнение в виде эмпиемы [40]. Фридлендеровская пневмония часто имеет тенденцию к затяжному течению, продолжительностью несколько недель и даже месяцев.

C. Feldman et al. провели сравнительное исследование клинической картины пневмонии, протекающей с бактериемией, обусловленной *S. pneumoniae* и *K. pneumoniae*. Последняя характеризовалась более частым развитием у мужчин, низкими показателями тромбоцитов и лейкоцитов. Фоновый алкоголизм являлся независимым фактором бактериемии и фатального исхода при пневмонии, обусловленной *K. pneumoniae* [40, 41].

“Классическими” рентгенологическими признаками пневмонии, обусловленной *K. pneumoniae*, являются поражение верхних долей (преимущественно правого легкого), выпуклость междолевой щели и формирование абсцессов. Однако в проспективном исследовании микробиологически верифицированной фридлендеровской пневмонии эти закономерности не подтвердились [42].

Нами при проведении анализа клинической картины в случаях пневмонии, обусловленной *K. pneumoniae*, также не было выявлено характерных отличительных особенностей. Клинико-рентгенологическая картина, наблюдаемая нами, мало соответствовала описанию, представленному в различных источниках литературы. У всех больных отсутствовало кровохарканье, а деструкция легочной ткани наблюдалась лишь в 1% случаев. В большинстве случаев локализация пневмонии также не соответствовала классическому описанию, указывающему на преимущественное поражение верхней доли правого легкого [43].

### Принципы антибактериальной терапии

Учитывая относительно редкое возникновение фридлендеровской пневмонии во внебольничных условиях, лечение должно проводиться согласно принятым стандартам с учетом локальной антибактериальной чувствительности. Современные режимы лечения внебольничной фридлендеровской пневмонии включают дли-



тельный (до 14 дней) курс монотерапии цефалоспорином III или IV поколения, монотерапию респираторными фторхинолонами или защищенными аминопенициллинами [12].

При идентификации *K. pneumoniae* (БЛРС(-)) препаратами первой линии являются цефалоспорины III–IV поколения, пиперациллин/тазобактам, цефоперазон/сульбактам, респираторные фторхинолоны. Карбапенемы рассматриваются в качестве альтернативных антибактериальных средств [13].

Наличие или отсутствие выработки БЛРС *K. pneumoniae* – важный фактор для адекватного выбора антибактериального препарата в случае нозокомиальной пневмонии.

Карбапенемы являются препаратами первой линии при детекции БЛРС(+)-возбудителя.

Цефоперазон/сульбактам, пиперациллин/тазобактам, цефтазидим/авибактам рассматриваются в качестве альтернативных антибиотиков [29].

Как уже было отмечено выше, с 2011 г. в Российской Федерации при госпитальных инфекциях, вызванных представителями семейства *Enterobacteriaceae*, начали выделять изоляты, устойчивые к карбапенемным антибиотикам. Устойчивость оказалась связанной с продукцией глобально распространенных карбапенемаз. В большинстве ретроспективных исследований или исследований случай–контроль документирована более высокая эффективность комбинированного применения антибиотиков (2 или 3 препарата) по сравнению с монотерапией. продемонстрирована эффективность различных комбинированных режимов антибактериальной терапии (карбапенем + колистиметат натрия или полимиксин В; карбапенем + тигециклин; тигециклин + колистиметат натрия или полимиксин В; карбапенем + тигециклин + колистиметат натрия; фосфомицин + тигециклин или колистиметат натрия) [13].

Существенную помощь при выборе терапии оказывает количественная оценка чувствительности к карбапенемам. При значении минимальной подавляющей концентрации меропенема или дорипенема 8,0 мкг/мл и менее можно с достаточной уверенностью рекомендовать включение карбапенемов в схему лечения; вторым компонентом могут быть либо полимиксины, либо тигециклин. При значении минимальной подавляющей концентрации меропенема или дорипенема более 8,0 мкг/мл целесообразность назначения карбапенемов сомнительна, хотя следует указать на сообщения о проявлении *in vitro* синергизма между карбапенемами и полимиксинами или тигециклином даже при высоком уровне

устойчивости к карбапенемам. Принципиально важным моментом в этом случае будет назначение двух активных антибиотиков, чаще всего полимиксина и тигециклина. Возможно добавление в комбинацию третьего препарата (фосфомицина или аминогликозида) в зависимости от результатов по чувствительности [13].

## Заключение

Пневмония, обусловленная *K. pneumoniae*, является серьезным инфекционным заболеванием. Возрастание распространенности лекарственно-устойчивых штаммов значительно сузило, а в некоторых случаях полностью исключило терапевтические возможности лечения инфекций. Несколько международных организаций, включая ВОЗ, присвоили этому возбудителю такое грозное определение, как “наибольшая угроза здоровью человека, для борьбы с которым срочно требуется создание новых антибиотиков”. В последние годы активно проводятся исследования, направленные на изучение сложных механизмов иммунной защиты, а также уточняется стратегия уклонения *K. pneumoniae* от воздействия иммунной системы. В сложившихся условиях особую важность приобретают своевременная микробиологическая верификация заболевания, оценка чувствительности возбудителя к антимикробным препаратам, а также разработка программ профилактики. Успешное предупреждение нозокомиальных пневмоний, обусловленных *K. pneumoniae*, способствует снижению селективного давления антимикробных препаратов, применяемых для их лечения, и, соответственно, улучшению микробиологической ситуации в стационаре.

## Список литературы

1. Friedlaender C. Ueber die Schizomyceten bei der acuten fibrösen Pneumonie. Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medicin 1882 Feb;87(2):319-24.
2. Podschun R, Pietsch S, Höller C, Ullmann U. Incidence of *Klebsiella* species in surface waters and their expression of virulence factors. Applied and Environmental Microbiology 2001 Jul;67(7):3325-7.
3. Podschun R, Ullmann U. *Klebsiella* spp. as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. Clinical Microbiology Reviews 1998 Oct;11(4):589-603.
4. Broberg CA, Palacios M, Miller VL. *Klebsiella*: a long way to go towards understanding this enigmatic jet-setter. F1000Prime Reports 2014 Aug;6:64.
5. Li B, Zhao Y, Liu C, Chen Z, Zhou D. Molecular pathogenesis of *Klebsiella pneumoniae*. Future Microbiology 2014;9(9):1071-81.
6. Esposito EP, Cervoni M, Bernardo M, Crivaro V, Cuccurullo S, Imperi F, Zarrilli R. Molecular epidemiology and virulence profiles of colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae* blood isolates from the hospital agency “Ospedale dei Colli”, Naples, Italy. Frontiers in Microbiology 2018;9:1463.



7. Walter J, Haller S, Quinten C, Kärki T, Zacher B, Eckmanns T, Abu Sin M, Plachouras D, Kinross P, Suetens C; ECDC PPS study group. Healthcare-associated pneumonia in acute care hospitals in European Union/European economic area countries: an analysis of data from a point prevalence survey, 2011 to 2012. *Eurosurveillance* 2018 Aug;23(32). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.32.1700843.
8. Martin RM, Cao J, Brisse S, Passet V, Wu W, Zhao L, Malani PN, Rao K, Bachman MA. Molecular epidemiology of colonizing and infecting isolates of *Klebsiella pneumoniae*. *mSphere* 2016 Oct 19;1(5). pii: e00261-16. eCollection 2016 Sep-Oct.
9. Gorrie CL, Mirceta M, Wick RR, Edwards DJ, Thomson NR, Strugnell RA, Pratt NF, Garlick JS, Watson KM, Pilcher DV, McGloughlin SA, Spelman DW, Jenney AWJ, Holt KE. Gastrointestinal carriage is a major reservoir of *Klebsiella pneumoniae* infection in intensive care patients. *Clinical Infectious Diseases* 2017 Jul;65(2):208-15.
10. McKenney PT, Pamer EG. From hype to hope: the gut microbiota in enteric infectious disease. *Cell* 2015 Dec;163(6):1326-32.
11. Bengoechea JA, Sa Pessoa J. *Klebsiella pneumoniae* infection biology: living to counteract host defenses. *FEMS Microbiology Reviews* 2019 Mar;43(2):123-44.
12. Paczosa MK, Meccas J. *Klebsiella pneumoniae*: going on the offense with a strong defense. *Microbiology and Molecular Biology Reviews* 2016 Jun;80(3):629-61.
13. Нозокомиальная пневмония у взрослых. Российские национальные рекомендации. Под ред. Гельфанда Б.П. 2-е изд., перераб. и доп. М.: МИА; 2016. 176 с.
14. Sale L, Smith MR, Wood WB. Studies on the mechanism of recovery in pneumonia due to Friedländer's bacillus: II. The effect of sulfonamide chemotherapy upon the pulmonary lesion of experimental Friedländer's bacillus pneumonia. *The Journal of Experimental Medicine* 1947 Aug;86(3):249-56.
15. Sale L, Wood WB. Studies on the mechanism of recovery in pneumonia due to Friedländer's bacillus: I. The pathogenesis of experimental Friedländer's bacillus pneumonia. *The Journal of Experimental Medicine* 1947 Aug;86(3):239-48.
16. Mancuso P, Gottschalk A, Phare SM, Peters-Golden M, Lukacs NW, Huffnagle GB. Leptin-deficient mice exhibit impaired host defense in Gram-negative pneumonia. *The Journal of Immunology* (Baltimore, Md.: 1950) 2002 Apr;168(8):4018-24.
17. Happel KI, Odden AR, Zhang P, Shellito JE, Bagby GJ, Nelson S. Acute alcohol intoxication suppresses the interleukin 23 response to *Klebsiella pneumoniae* infection. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2006 Jul;30(7):1200-7.
18. Ballinger MN, Standiford TJ. Postinfluenza bacterial pneumonia: host defenses gone awry. *Journal of Interferon & Cytokine Research* 2010 Sep;30(9):643-52.
19. Yoshida K, Matsumoto T, Tateda K, Uchida K, Tsujimoto S, Yamaguchi K. Role of bacterial capsule in local and systemic inflammatory responses of mice during pulmonary infection with *Klebsiella pneumoniae*. *Journal of Medical Microbiology* 2000 Nov;49(11):1003-10.
20. Happel KI, Dubin PJ, Zheng M, Ghilardi N, Lockhart C, Quinton LJ, Odden AR, Shellito JE, Bagby GJ, Nelson S, Kolls JK. Divergent roles of IL-23 and IL-12 in host defense against *Klebsiella pneumoniae*. *The Journal of Experimental Medicine* 2005 Sep;202(6):761-9.
21. Insua JL, Llobet E, Moranta D, Pérez-Gutiérrez C, Tomás A, Garmendia J, Bengoechea JA. Modeling *Klebsiella pneumoniae* pathogenesis by infection of the wax moth *Galleria mellonella*. *Infection and Immunity* 2013 Oct;81(10):3552-65.
22. Aujla SJ, Chan YR, Zheng M, Fei M, Askew DJ, Pociask DA, Reinhart TA, McAllister F, Edeal J, Gaus K, Husain S, Kreindler JL, Dubin PJ, Pilewski JM, Myerburg MM, Mason CA, Iwakura Y, Kolls JK. IL-22 mediates mucosal host defense against Gram-negative bacterial pneumonia. *Nature Medicine* 2008 Mar;14(3):275-81.
23. Chen K, Eddens T, Trevejo-Nunez G, Way EE, Elsegeiny W, Ricks DM, Garg AV, Erb CJ, Bo M, Wang T, Chen W, Lee JS, Gaffen SL, Kolls JK. IL-17 receptor signaling in the lung epithelium is required for mucosal chemokine gradients and pulmonary host defense against *K. pneumoniae*. *Cell Host & Microbe* 2016 Nov;20(5):596-605.
24. Murakami T, Hatano S, Yamada H, Iwakura Y, Yoshikai Y. Two types of interleukin 17A-producing  $\gamma\delta$  T cells in protection against pulmonary infection with *Klebsiella pneumoniae*. *The Journal of Infectious Diseases* 2016 Dec;214(11):1752-61.
25. Bhan U, Lukacs NW, Osterholzer JJ, Newstead MW, Zeng X, Moore TA, McMillan TR, Krieg AM, Akira S, Standiford TJ. TLR9 is required for protective innate immunity in Gram-negative bacterial pneumonia: role of dendritic cells. *The Journal of Immunology* (Baltimore, Md.: 1950) 2007 Sep;179(6):3937-46.
26. Greco E, Quintiliani G, Santucci MB, Serafino A, Ciccaglione AR, Marcantonio C, Papi M, Maulucci G, Delogu G, Martino A, Goletti D, Sarmati L, Andreoni M, Altieri A, Alma M, Caccamo N, Di Liberto D, De Spirito M, Savage ND, Nisini R, Dieli F, Ottenhoff TH, Fraziano M. Janus-faced liposomes enhance antimicrobial innate immune response in *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 2012 May;109(21):E1360-8.
27. Lo JH, Kulp SK, Chen CS, Chiu HC. Sensitization of intracellular *Salmonella enterica* serovar Typhimurium to aminoglycosides *in vitro* and *in vivo* by a host-targeted antimicrobial agent. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2014 Dec;58(12):7375-82.
28. Knothe H, Shah P, Krcmery V, Antal M, Mitsuhashi S. Transferable resistance to cefotaxime, cefoxitin, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. *Infection* 1983 Nov-Dec;11(6):315-7.
29. Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Скленова Е.Ю., Иванчик Н.В., Микотина А.В., Дехнич А.В., Козлов Р.С.; исследовательская группа "МАРАФОН". Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Enterobacteriaceae* в России. Результаты многоцентрового эпидемиологического исследования "МАРАФОН" 2013–2014. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2017;19(1):49-56.
30. World Health Organization. WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. 2017 Feb 27. Available at: <http://www.who.int/en/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed> Accessed 2019 Aug 14.
31. Цинзерлинг А.В., Бойко С.Г., Леeman Е.Е., Комарова Д.В., Юсупджанов В.И. Клебсиеллезные пневмонии в настоящее время. *Архив патологии* 1991;53(9):22-7.
32. Loeschke H. Untersuchungen über die kruppöse Pneumonie. Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie (Jena) 1931;86:201.
33. Korvick JA, Hackett AK, Yu VL, Muder RR. *Klebsiella pneumoniae* in the modern era: clinicoradiographic correlations. *The Southern Medical Journal* 1991 Feb;84(2):200-4.
34. Holmes RB. Friedländer's pneumonia. *The American Journal of Roentgenology, Radium Therapy, and Nuclear Medicine* 1956 Apr;75(4):728-45; discussion, 745-7.
35. Jong GM, Hsiue TR, Chen CR, Chang HY, Chen CW. Rapidly fatal outcome of bacteremic *Klebsiella pneumoniae* pneumonia in alcoholics. *Chest* 1995 Jan;107(1):214-7.
36. Leroy O, Guillely J, Georges H, Choisy P, Guery B, Alfandari S, Beaucaire G. Effect of hospital-acquired ventilator-associated pneumonia on mortality of severe community-acquired pneumonia. *Journal of Critical Care* 1999 Mar;14(1):12-9.
37. Sörensen J, Forsberg P, Håkanson E, Maller R, Sederholm C, Sören L, Carlsson C. A new diagnostic approach to the patient with severe pneumonia. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 1989;21(1):33-41.
38. Macfarlane JT. Community-acquired pneumonia. *Thorax* 1996;51:537-8.



39. Prout S, Potgieter PD, Forder AA, Moodie JW, Matthews J. Acute community-acquired pneumonias. The South African Medical Journal 1983 Sep;64(12):443-6.
40. Feldman C, Kallenbach JM, Levy H, Thorburn JR, Hurwitz MD, Koornhof HJ. Comparison of bacteraemic community-acquired lobar pneumonia due to *Streptococcus pneumoniae* and *Klebsiella pneumoniae* in an intensive care unit. Respiration 1991;58(5-6):265-70.
41. Feldman C, Kallenbach JM, Levy H, Reinach SG, Hurwitz MD, Thorburn JR, Koornhof HJ. Community-acquired pneumonia of diverse etiology: prognostic features in patients admitted to an intensive care unit and a "severity of illness" score. Intensive Care Medicine 1989;15:302-7.
42. Pachon J, Prado MD, Capote F, Cuello JA, Garnacho J, Verano A. Severe community-acquired pneumonia. Etiology, prognosis, and treatment. The American Review of Respiratory Disease 1990 Aug;142(2):369-73.
43. Фесенко О.В. Тяжелая внебольничная пневмония у лиц молодого возраста: клиника, диагностика, лечение: Дис. ... докт. мед. наук. М., 2005. 322 с.

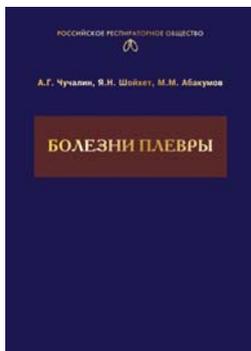
## ***Pneumonia Caused by Klebsiella pneumoniae (Friedlander's Pneumonia)***

**O.V. Fesenko and S.N. Shvaiko**

*Klebsiella pneumoniae* is one of the most significant gram-negative causative agents of pneumonia, mainly nosocomial. Recently *K. pneumoniae* has become one of the most problematic microorganisms due to high level of resistance to different classes of antimicrobial agents. The review contains an analysis of publications on epidemiology, immunopathogenesis, pathomorphology and clinical manifestations of the disease. The authors discuss the basic principles of diagnosis, therapy and prevention of pneumonia caused by *K. pneumoniae*.

**Key words:** *Klebsiella pneumoniae*, pneumonia, virulence, pathogenesis, antibiotic resistance.

## **Монографии в серии Российского респираторного общества**



### **Болезни плевры. Авторы А.Г. Чучалин, Я.Н. Шойхет, М.М. Абакумов (Серия Российского респираторного общества; гл. ред. серии А.Г. Чучалин)**

В монографии фундаментальной серии Российского респираторного общества представлены актуальные аспекты диагностики и лечения поражений плевры, в частности плевральных выпотов различной этиологии. Наряду с данными физиологии, патофизиологии, патоморфологии и клиническими проявлениями описаны рентгенологические и биохимические показатели, представлена дифференциальная диагностика транссудативных и экссудативных выпотов при разных заболеваниях, в том числе хилотораксе, гемотораксе. Изложены диагностические и терапевтические методики, особенности систем дренирования плевральной полости.

*Для терапевтов, пульмонологов, фтизиатров, хирургов, онкологов, реаниматологов.*



### **Легочная реабилитация / Под ред. А.С. Белевского, Н.Н. Мещеряковой (Серия Российского респираторного общества; гл. ред. серии А.Г. Чучалин)**

В монографии фундаментальной серии Российского респираторного общества представлены основные понятия и методы реабилитации пациентов с заболеваниями органов дыхания. Особого внимания заслуживают главы, посвященные психосоциальной реабилитации, программам легочной реабилитации и подходам в зависимости от патологии, а также обучению больных методам физических тренировок.

*Для пульмонологов, терапевтов, врачей общей практики, специалистов по физической реабилитации и адаптивной физкультуре.*

Эти и другие книги издательства "Атмосфера" вы можете купить на сайте <http://atm-press.ru> или по телефону: (495) 730-63-51