



Точка зрения

Токсин-продуцирующие *Klebsiella oxytoca* как причина антибиотик-ассоциированного колита

Захаренко С.М.¹

Антибиотик-ассоциированная диарея остается нерешенной проблемой современной медицины. Помимо идиопатической антибиотик-ассоциированной диареи в последнее десятилетие все чаще регистрируются заболевания, вызванные цитотоксин-продуцирующими штаммами *Klebsiella oxytoca*. Клинические проявления этой инфекции варьируют от относительно нетяжелой диареи без признаков гемоколита до тяжелого антибиотик-ассоциированного геморрагического колита с преимущественным поражением правой половины толстой кишки. Высокая распространенность устойчивости к ципрофлоксацину, тетрациклину, гентамицину, амикацину и триметоприму/сульфаметоксазолу ассоциирована

с наличием у *K. oxytoca* всех генов адгезии и большей цитотоксичностью. Гены, кодирующие цитотоксин *K. oxytoca* (тиливаллин), являются частью островка патогенности (PAI) и похожи на кластеры, отвечающие за биосинтез пирролобензодиазепина, присутствующие у грамположительных бактерий. Важнейшим фактором патогенности, связанным с развитием *K. oxytoca*-ассоциированного геморрагического колита, оказался цитотоксин – метаболит тиливаллина клебсимицин. Терапевтическая тактика при развитии *K. oxytoca*-ассоциированного геморрагического колита заключается в отмене триггерного антимикробного препарата, отказе от назначения новых антимикробных средств,

назначении регидратационной и рациональной патогенетической терапии. Исследования по разработке лечебных бактериофагов против *K. oxytoca* носят пилотный характер.

Ключевые слова: антибиотик-ассоциированная диарея, антибиотик-ассоциированный геморрагический колит, *Klebsiella oxytoca*

Для цитирования: Захаренко СМ. Токсин-продуцирующие *Klebsiella oxytoca* как причина антибиотик-ассоциированного колита. Альманах клинической медицины. 2018;46(5):497–503. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-497-503.

Поступила 22.07.2018;
принята к публикации 31.10.2018

Микробиологическое исследование кала на условно-патогенную флору включено в минимальный набор возможных анализов в абсолютном большинстве современных лабораторий. Среди микроорганизмов, обнаруживаемых при таком исследовании, встречаются бактерии рода *Klebsiella*. Опыт работы с гастроэнтерологами и терапевтами показывает, что наибольшее внимание врачей привлекает *Klebsiella pneumoniae*, тогда как содержащаяся в этом же материале *Klebsiella oxytoca* часто игнорируется. Такое «спокойное» отношение основывается на ошибочном мнении, согласно которому этот микроорганизм представляет опасность для ограниченного числа пациентов (преимущественно с иммунодефицитом) и вызванные им заболевания связаны с тяжелым поражением легких, мочевыводящей системы или сепсисом и перитонитом. Вместе с тем *K. oxytoca* – причина развития одного из вариантов антибиотик-ассоциированного поражения кишечника, и в XXI в. число описанных случаев

тяжелого геморрагического колита, обусловленного этой инфекцией, лишь возрастает. Круг вопросов, которые возникают при обсуждении с врачами этой проблемы, чрезвычайно широк: что отличает штаммы *K. oxytoca* друг от друга; чем обусловлены различия в клинических проявлениях инфекции, вызванной *K. oxytoca*; известны ли механизмы, позволяющие *K. oxytoca* реализовать патогенный потенциал именно в условиях проведения антибиотикотерапии; отличается ли терапевтическая тактика при *K. oxytoca*-ассоциированном заболевании от таковой при антибиотик-ассоциированной диарее другой природы.

Является ли *Klebsiella oxytoca* причиной антибиотик-ассоциированного колита?

Первый случай *K. oxytoca*-антибиотик-ассоциированного геморрагического колита описан в середине 1980-х гг. в Японии [1]. В конце 90-х гг. прошлого века опубликованы случаи возникновения геморрагического колита после применения амоксициллина или амоксициллина/клавуланата



и цефалоспоринов во Франции. *K. oxytoca* была выделена из образцов стула у 7 из 9 пациентов (78%) [2]. В 1999 г. зарегистрированы 3 случая геморрагического колита после лечения фторхинолонами [3]. В исследовании, проведенном в г. Грац (Австрия) в 2006–2008 гг., у 4 из 18 больных с антибиотик-ассоциированной диареей, протекавшей как правосторонний геморрагический колит, была обнаружена *K. oxytoca*, и у 3 из них геморрагический колит был подтвержден при эндоскопическом и гистологическом исследовании [4]. V.C. Cheng и соавт. [5] исследовали 5581 образец стула, полученный от 3537 пациентов с диареей, лечившихся в 4 стационарах Гонконга в период с 01.11.2009 по 30.04.2011. *K. oxytoca* выделена из 117 (2,1%) образцов от 104 (2,9%) больных. В 2013 г. опубликовано описание случая тяжелого антибиотик-ассоциированного геморрагического колита, обусловленного приемом кларитромицина при лечении инфекции верхних дыхательных путей [6]. Из кала этих пациентов была выделена *K. oxytoca*, а эндоскопическое исследование подтвердило наличие геморрагического колита.

Несмотря на то что число подтвержденных случаев относительно небольшое, обращают на себя внимание несколько важных аспектов: постепенное расширение географии распространения этих случаев и расширение списка антибиотиков, послуживших причиной возникновения конкретного эпизода диареи.

Особенности клинических проявлений антибиотик-ассоциированного колита, вызванного *Klebsiella oxytoca*

Клинические проявления антибиотик-ассоциированного колита, вызванного *K. oxytoca*, типичны для антибиотик-ассоциированного поражения кишечника и варьируют от относительно нетяжелой диареи без признаков гемоколита до тяжелого геморрагического колита с преимущественным поражением правой половины толстой кишки.

В 2006 г. С. Högenauer и соавт. [7] опубликовали результаты анализа течения антибиотик-ассоциированной диареи у 22 больных. У 6 пациентов заболевание протекало как геморрагический колит, при этом у 5 из них обнаружены токсигенные (tox^+) штаммы *K. oxytoca*. Количество *K. oxytoca* tox^+ составляло 10^7 КОЕ/мл, тогда как у здоровых носителей – 10^2 КОЕ/мл. Амоксициллин получали 3 пациента, амоксициллин/клавуланат – 2. Двое из 5 принимали дополнительно нестероидные противовоспалительные препараты. Жидкий стул с примесью крови, схваткообразные боли

Захаренко Сергей Михайлович – канд. мед. наук, доцент, заместитель начальника кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний)¹
✉ 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6Ж, Российская Федерация.
Тел.: +7 (911) 225 77 34.
E-mail: zsm1@mail.ru

в животе появлялись внезапно через 3–7 дней от начала антибиотикотерапии. Во всех случаях отмечен лейкоцитоз (в среднем $16,5 \times 10^9/\text{л}$, доверительный интервал (ДИ) $11,7\text{--}20,2 \times 10^9/\text{л}$) и повышение концентрации С-реактивного белка (в среднем 63 мг/л, ДИ 16–192 мг/л). При колоноскопии обнаружен сегментарный геморрагический колит с преимущественной локализацией в правом отделе толстой кишки. У всех 5 пациентов наблюдался отек слизистой оболочки и кровоизлияния в нее, эрозии, а у 2 больных – участки изъязвления. Псевдомембраны отсутствовали во всех случаях. Гистологическая картина согласовывалась с наличием геморрагического колита. После прекращения антибиотикотерапии все 5 пациентов полностью выздоровели. В 2 наблюдениях проводилась эмпирическая терапия метронидазолом до установления диагноза. Среднее время достижения клинической ремиссии после прекращения приема антибиотиков и нестероидных противовоспалительных средств составляло 4 дня.

Несколько большая продолжительность антибиотик-ассоциированного геморрагического колита отмечена в исследовании М. Yilmaz и соавт. [8]. В период с 2001 по 2006 г. образцы стула 21 пациента с антибиотик-ассоциированным геморрагическим колитом были культивированы для обнаружения обычных кишечных патогенов, *K. oxytoca* и *Clostridium difficile* toxin A + B в течение первых 24 часов после их первоначального осмотра. Появление симптомов диареи варьировалось от 6 до 14 дней после первой дозы антибиотика, а продолжительность антибиотик-ассоциированного геморрагического колита составляла от 6 до 21 дня. В 18 (85%) случаях причиной возникновения колита был пероральный прием ампициллина/сульбактама. Эндоскопическая картина и гистологические исследования у ограниченного числа пациентов выявили неспецифическое воспаление и острый колит [8]. По данным V.C. Cheng и соавт., люди, у которых выделены *K. oxytoca* tox^+ , чаще получали антибиотики непосредственно перед началом эпизода диареи (12 (50%) против 11 (21,2%), $p < 0,01$) [5].

Наличие достоверной связи между применявшимся до начала заболевания антибиотиком и тяжестью течения колита до настоящего времени не установлено. Ключевым механизмом развития антибиотик-ассоциированной диареи признано нарушение индивидуального естественного равновесия между так называемой доминантной нормофлорой кишечника и патобионтами. Предположительно, при антибиотикотерапии

¹ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России; 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6Ж, Российская Федерация



K. oxytoca приобретает некоторые преимущества, что позволяет ей на фоне снижения эффективности контроля со стороны нормофлоры существенно изменить экспрессию генов, кодирующих ключевые факторы патогенности. В этой связи возникает вопрос: с какими особенностями возбудителя может быть связано развитие антибиотик-ассоциированного колита?

Антибиотикорезистентность *Klebsiella oxytoca* и продукция цитотоксина

Известной медицинской проблемой *K. oxytoca* является не только устойчивость к антибиотикам, но и значительные колебания чувствительности у разных изолятов. Так, в исследовании М.У. Alikhani и соавт. [9] *K. oxytoca* оказалась чувствительна к амикацину, эртапенему, имипенему и меропенему (97,5, 97,5, 92,5 и 90% соответственно). Средняя чувствительность к цефалоспорином (цефепиму, цефотаксиму, цефтазидиму и цефтриаксону) составила 72%. Было обнаружено, что 12 (85,7%) штаммов, продуцирующих β-лактамазы расширенного спектра действия, устойчивы к цефтазидиму (минимальная подавляющая концентрация ≥ 32 мкг/мл). Высокая устойчивость выявлена также в отношении амоксициллина (85%), ампициллина (80%) и тикарциллина (55%). Выделенные штаммы *K. oxytoca* показали устойчивость к 3 классам антибиотиков: β-лактамам, аминогликозидам и хинолонам. В общей сложности штаммы проявили множественную лекарственную устойчивость.

В последние годы изоляты *K. oxytoca* с устойчивостью к цефалоспорином 3- и 4-го поколений распространились по всему миру. Эти изоляты продуцируют β-лактамазы расширенного спектра действия, которые, в свою очередь, обладают множественной устойчивостью к фторхинолонам и аминогликозидам. Кроме того, у *K. oxytoca* идентифицированы карбапенемазы [10].

В опубликованном недавно исследовании большинство из 50 изолятов *K. oxytoca* было устойчиво к триметоприму/сульфаметоксазолу и тетрациклину (50 и 40% соответственно), при этом 45 (90%) были восприимчивы как к пиперациллину/тазобактаму, так и к амикацину. Выявлена также резистентность к цефтазидиму (28%), цефепиму (20%), цефотаксиму (28%), имипенему (18%), меропенему (14%), цефокситину (26%), гентамицину (16%) и ципрофлоксацину (22%) [11].

Установлено также наличие связи между устойчивостью к антибиотикам и продукцией токсина. В работе М.У. Alikhani и соавт. [9] 5 (12%)

из 40 изолированных штаммов показали активность цитотоксина ниже 30% разрушения культуры клеток. Двенадцать (30%) штаммов показали умеренную активность цитотоксина – между 30 и 59%, и 23 (58%) штамма продемонстрировали активность цитотоксина 60% и выше. Почти все изоляты с умеренной и высокой активностью цитотоксина были устойчивы к ампициллину, ампициллину/сульбактаму, цефотаксиму, цефтазидиму, ципрофлоксацину, тикарциллину и гентамицину. Однако изоляты с низкой активностью цитотоксина были устойчивы к небольшому числу антибиотиков, включая ампициллин, амоксициллин и тикарциллин. Цитотоксичность *K. oxytoca* была выше в детской популяции (до 15 лет).

Таким образом, устойчивость *K. oxytoca* к широко применяющимся в реальной практике антибиотикам создает предпосылки для формирования относительно избыточной плотности популяции таких штаммов в условиях дисбиотической реакции в сравнении с состоянием эубиоза. А выявленная взаимосвязь между распространением устойчивости к антибиотикам и активной продукцией цитотоксина раскрывает еще один механизм реализации патогенного потенциала такими штаммами.

Роль феномена «чувство кворума» и биопленкообразования в патогенезе антибиотик-ассоциированного колита, вызванного *Klebsiella oxytoca*

При заболеваниях, вызванных условно-патогенными бактериями, большое значение имеет не только увеличение численности этих микроорганизмов, но и доказанное усиление их патогенности, связанное с активной продукцией факторов патогенности, реализуемое благодаря так называемому чувству кворума (англ. quorum sensing). Увеличение плотности популяции именно наиболее токсигенных клонов *K. oxytoca*, вероятно, и позволяет реализоваться цитотоксическому эффекту.

У здоровых носителей *K. oxytoca* обнаруживалась в количестве < 10¹ КОЕ/мл, тогда как токсин-продуцирующие *K. oxytoca*, выделенные из образцов стула 3 пациентов с антибиотик-ассоциированным геморрагическим колитом и 1 больного диареей с кровью, обнаружены в существенно большем количестве – 4 × 10⁶ КОЕ/мл [4]. В этом же исследовании при антибиотик-ассоциированной диарее, обусловленной нетоксигенными штаммами *K. oxytoca* в сочетании с токсигенными штаммами *C. difficile*, количество



K. oxytoca было низким (10^1 КОЕ/мл), а при эндоскопическом исследовании выявлена картина псевдомембранозного колита.

Клебсиеллы способны формировать биопленки посредством нескольких адгезивных структур, обнаруженных как у *K. pneumoniae*, так и у *K. oxytoca*, в основном к ним относят капсулу, фимбрию типа 1 и типа 3. Белки фимбрий 3-го типа, представляющие основные бактериальные адгезины, кодируются генами ABCDF (манноза-резистентные адгезины *Klebsiella* spp.), среди которых *mrkA* и *mrkD* являются основными субъединицами и субъединицами присоединения соответственно. Эти гены кодируются хромосомно, конъюгированными плазмидами и транспозонами [12–15]. Прикрепление изолятов *K. oxytoca* к эпителиальным клеткам приводит к образованию биопленки, что сопряжено с трудностями в лечении инфекции. Соотношение генов адгезии и генов, кодирующих устойчивость изолятов к антибиотикам, не ясно. Однако многофакторный анализ результатов изучения 50 изолятов *K. oxytoca*, выделенных из образцов фекалий госпитализированных пациентов с антибиотик-ассоциированным геморрагическим колитом в 2013–2016 гг., позволил выявить корреляцию устойчивости к ципрофлоксацину, тетрациклину, гентамицину, амикацину и триметоприму/сульфаметоксазолу с наличием всех генов адгезии [11]. Тридцать три (66%) изолята формировали биопленки среднего уровня. Существенной разницы между резистентными и восприимчивыми к β -лактамам (цефалоспорины и карбапенемы) изолятами *K. oxytoca* не обнаружено ($p > 0,05$). Четырнадцать из 16 устойчивых к ципрофлоксацину и 7 из 8 устойчивых к гентамицину *K. oxytoca* продуцировали биопленки среднего уровня ($p = 0,0001$, ANOVA test). Наличие адгезинов было связано с *fimA* (60%, $n = 30$), *mrkA* (42%, $n = 21$), *matB* (96%, $n = 48$) и *pilQ* (92%, $n = 46$). Образование биопленки было связано с наличием *fimA* (отношение шансов (ОШ) 0,8571, 95% ДИ 1,733–6,267, $p < 0,0001$), *mrkA* (ОШ 0,2462, 95% ДИ 2,723–4,422, $p = 0,001$), *matB* (ОШ 0,4521, 95% ДИ 1,353–5,332, $p = 0,008$) и *pilQ* (ОШ 0,141, 95% ДИ 1,61–6,117, $p < 0,0001$). Все изоляты были *K. oxytoca*-цитотоксин-позитивными (ген *npsB*).

Продукция цитотоксина связана с фазой роста *K. oxytoca* [16]. Цитотоксичность впервые обнаружилась в культуральной среде клинического изолята *K. oxytoca* 04/10 в конце логарифмической фазы роста и сохранялась до 30 часов. Через 44 часа культуральная среда не оказывала

цитотоксического действия. Изучение клинических изолятов *K. oxytoca*, выделенных от пациентов с разными заболеваниями, показало, что цитотоксин-позитивными были 57% штаммов, выделенных от больных антибиотик-ассоциированным геморрагическим колитом, 46% штаммов, полученных от здоровых носителей, 37%, выделенных от больных с заболеваниями кожи, и лишь 2 изолята, выделенных от больных с катетер-ассоциированными заболеваниями кровотока. Ни один из изолятов, выделенных из дыхательных и мочевых путей, не проявил цитотоксичности. Ни один из штаммов *K. pneumoniae* или любых других видов *Klebsiella*, выделенных из образцов стула, не проявлял цитотоксическую активность. Количественная оценка цитотоксических эффектов показала, что изоляты, выделенные от больных антибиотик-ассоциированным геморрагическим колитом и пациентов с инфекцией кожи, имели самые высокие уровни цитотоксичности. В исследовании подтверждено, что цитотоксин-позитивные и цитотоксин-отрицательные штаммы *K. oxytoca* могут присутствовать одновременно в кишечнике пациентов с антибиотик-ассоциированным геморрагическим колитом.

Установлено, что гены биосинтеза токсина (*npsA*, *npsB* и *aroX*) являются частью более крупного островка патогенности (PAI). Большинство генов PAI *K. oxytoca* напоминают кластеры, отвечающие за биосинтез пирролобензодиазепина, присутствующие у грамположительных бактерий. У *K. oxytoca* гены PAI показали более чем 50% сходство аминокислотной последовательности с генами синтеза пирролобензодиазепина почвенных бактерий, принадлежащих к *Actinomycetales*, *Streptomyces* и *Streptosporangium*, продуцирующих низкомолекулярные эффекторные молекулы с сильной цитостатической активностью. G. Schneditz и соавт. [17] определили точную молекулярную массу токсина – 333,14493 Да и предположительную молекулярную формулу – $C_{20}H_{19}N_3O_2$. Структура токсина была установлена с помощью спектроскопии ядерного магнитного резонанса. Сравнение с известными структурами показало, что это вещество – тиливаллин. Некоторое время считали, что именно цитотоксичность тиливаллина играет ключевую роль в развитии антибиотик-ассоциированного геморрагического колита, однако в работе Н. Тзе и соавт. было доказано: гораздо большей цитотоксичностью обладает его метаболит – клебок-симицин [18].



Могут ли обнаруживаться другие энтеропатогены при возникновении *Klebsiella oxytoca*-антибиотик-ассоциированного заболевания?

Цитотоксин-продуцирующие штаммы *K. oxytoca* были обнаружены V.C. Cheng и соавт. [5] в 34 (29,1%) образцах у 34 (32,7%) пациентов с диареей с помощью нейтрализации цитотоксичности клеточной культуры. Из 104 пациентов у 60 развилась внебольничная диарея, у 44 диарея была связана с оказанием медицинской помощи. У 76 (73,1%) пациентов *K. oxytoca* обнаружена в качестве моноинфекции. Коинфекция *K. oxytoca* с норовирусом была у 9 (8,7%) пациентов; с токсигенными штаммами *C. difficile* – у 7 (6,7%); с другими патогенами – у 6 (5,8%), в том числе с *Salmonella* spp. – у 4, *Campylobacter jejuni* subsp. *jejuni* – у 1 и *Aeromonas caviae* – у 1; с ротавирусом – у 4 (3,8%). Двое пациентов были коинфицированы норовирусом и токсигенными штаммами *C. difficile*. В тех случаях, когда *K. oxytoca* была выделена в монокультуре, 24 (31,6%) штамма оказались цитотоксин-продуцирующими.

Вероятно, в настоящее время для принятия решения об этиологической роли *K. oxytoca* в возникновении диареи в каждом конкретном эпизоде недостаточно факта обнаружения этого микроорганизма, даже в количестве, превышающем 10^4 КОЕ/мл. Для диагностики *K. oxytoca*-ассоциированных заболеваний сегодня могут быть использованы различные методы: культуральный (Агар МакКонки + ампициллин + адонитол [19] или цитратный агар Симмонса с инозитолом, триптофаном и желчными солями (SCITB agar) [20]), полимеразная цепная реакция, в том числе *rehX*-LM PCR/*Xba*I [21] и MALDI-TOF масс-спектрометрия [22]. Важнейшее значение приобретает обнаружение продукции цитотоксина. К сожалению, такое исследование в рутинной практике остается недоступным как в России, так и в других странах.

Особенности *Klebsiella oxytoca*, вызывающих антибиотик-ассоциированный колит

Длительное время ни один метод типирования *K. oxytoca* не позволял выявить клональную связь с отдельными нозологическими формами. В исследовании, проведенном в Медицинском университете г. Грац (Австрия), были проанализированы 74 штамма *K. oxytoca* и 1 штамм *K. pneumoniae*, выделенные от больных и здоровых людей [23]. Филогенетический анализ показал, что *K. oxytoca* могут быть отнесены к двум основным

кластерам – А и В, причем последний делится на подкластеры В1 и В2. Кластер А имеет общую более близкую генетическую связь. Большинство изолятов от больных антибиотик-ассоциированным геморрагическим колитом (13 из 16, ОШ 5,7; $p < 0,05$) относились к кластеру А. Респираторные изоляты почти исключительно обнаруживались в субкластере В1 (17 из 21, ОШ 23,9; $p < 0,0001$). Соответственно, изоляты, выделенные при нозокомиальной пневмонии, были также более распространены в субкластере В1 (11 из 13, ОШ 18,5; $p < 0,0001$). Преобладание в кластере А изолятов от больных с антибиотик-ассоциированным геморрагическим колитом коррелирует с высокой частотой их выделения в стуле больных из этой группы (28 из 38, ОШ 5,6; $p < 0,005$). Изоляты из испражнений также были представлены в субкластере В2. Штаммы из других источников изоляции (моча, кожа и кровь) были равномерно распределены между кластерами. Филогенетический анализ цитотоксичности на основе мультилокусного секвенирования-типирования (MLST) показал, что изоляты, продуцирующие токсин, присутствуют как в кластере А, так и в кластере В, но их распространенность выше в кластере А (27 из 38 – 71%) и субкластере В2 (9 из 11 – 82%), чем в субкластере В1 (3 из 25 – 12%). Большинство (9 из 11) изолятов, продуцирующих β -лактамазы расширенного спектра действия, расположены в кластере А. Как правило, устойчивость к антибиотикам не совпадала с продукцией токсина или любым другим параметром, таким как географическое происхождение, дата выделения или диагноз. Анализ соотношения генотипов и признаков вирулентности оказался важен и в связи с тем, что бессимптомные носители *K. oxytoca* и пациенты с антибиотик-ассоциированным колитом могут одновременно содержать генетически гетерогенные штаммы *K. oxytoca*.

Заключение

Популяция *K. oxytoca* представлена разными по своим свойствам штаммами. У одного и того же человека в кишечном микробиоценозе одновременно могут обнаруживаться штаммы с различной чувствительностью к антимикробным препаратам и различающиеся своим патогенным потенциалом. Важнейшим фактором патогенности, ассоциированным с развитием антибиотик-ассоциированного колита, оказался цитотоксин – метаболит тиливаллина клебоксимицин. Триггерными факторами могут выступать антибиотики β -лактамной группы (пенициллин, аминопенициллины, цефалоспорины, карбапенемы),



фторхинолоны и макролиды. Заболевание в типичном случае протекает как геморрагический, преимущественно правосторонний, колит, однако может иметь место относительно легкое течение диареи без явлений гемоколита. Ключевыми особенностями эндоскопической картины антибиотик-ассоциированного геморрагического колита, вызванного *K. oxytoca*, являются сегментарные кровоизлияния в слизистую оболочку и отек слизистой оболочки, затрагивающие главным образом восходящую ободочную и слепую кишку. В абсолютном большинстве случаев *K. oxytoca* обнаруживается как монопатоген и ее количество в 1000–10000 раз превышает таковое у здоровых людей. Картина тяжелого антибиотик-ассоциированного геморрагического колита связана с обнаружением токсин-продуцирующих штаммов *K. oxytoca*.

Дифференциальный диагноз при всей внешней «простоте» клинической симптоматики при *K. oxytoca*-ассоциированных заболеваниях включает широкий спектр нозоформ: инфекцию *S. difficile*, некротизирующий энтероколит, шигеллез, колоректальные полипы, болезнь Шенлейна – Геноха, заболевания соединительной ткани (васкулиты), хантавирусную инфекцию, геморрой, гемолитико-уремический синдром

при энтерогеморрагическом эшерихиозе, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, отравление мухоморами, кровотечение из варикозных вен пищевода, аденовирусный энтероколит, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, семейный аденоматозный полипоз, дивертикул Меккеля и др. [24].

Терапевтическая тактика при развитии *K. oxytoca*-ассоциированного геморрагического колита, по мнению большинства исследователей, заключается в отмене триггерного антимикробного препарата, отказе от назначения новых антимикробных средств, назначении регидратационной и рациональной патогенетической терапии [7, 8, 25]. Появились исследования по разработке лечебных бактериофагов против *K. oxytoca*, но пока они носят пилотный характер [22].

Таким образом, исследования последнего десятилетия привели к серьезным изменениям в нашем понимании «здоровья кишечника» и роли, которую играет нормальная микробиота в поддержании гомеостаза. Тем не менее можно утверждать, что сегодня нам по-прежнему мало известно о заболеваниях кишечника, вызванных патогенами, отличными от *S. difficile*, и наши представления о *K. oxytoca* продолжают расширяться и трансформироваться. ©

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Литература / References

1. Chida T, Nakaya R, Tsuji M, Shimizu N, Masuda G, Seo T, Sagara H, Matsubara Y. Intestinal microflora of patients with antibiotic-associated hemorrhagic colitis associated with *Klebsiella oxytoca* and *Clostridium difficile* enterotoxin. *Kansenshogaku Zasshi*. 1986;60(6): 608–15.
2. Bellaïche G, Le Pennec MP, Choudat L, Ley G, Slama JL. Value of rectosigmoidoscopy with bacteriological culture of colonic biopsies in the diagnosis of post-antibiotic hemorrhagic colitis related to *Klebsiella oxytoca*. *Gastroenterol Clin Biol*. 1997;21(10):764–7.
3. Koga H, Aoyagi K, Yoshimura R, Kimura Y, Iida M, Fujishima M. Can quinolones cause hemorrhagic colitis of late onset? Report of three cases. *Dis Colon Rectum*. 1999;42(11): 1502–4.
4. Zollner-Schwetz I, Högenauer C, Joainig M, Weberhofer P, Gorkiewicz G, Valentin T, Hinterleitner TA, Krause R. Role of *Klebsiella oxytoca* in antibiotic-associated diarrhea. *Clin Infect Dis*. 2008;47(9):e74–8. doi: 10.1086/592074.
5. Cheng VC, Yam WC, Tsang LL, Yau MC, Siu GK, Wong SC, Chan JF, To KK, Tse H, Hung IF, Tai JW, Ho PL, Yuen KY. Epidemiology of *Klebsiella oxytoca*-associated diarrhea detected by Simmons citrate agar supplemented with inositol, tryptophan, and bile salts. *J Clin Microbiol*. 2012;50(5):1571–9. doi: 10.1128/JCM.00163-12.
6. Miyauchi R, Kinoshita K, Tokuda Y. Clarithromycin-induced hemorrhagic colitis. *BMJ Case Rep*. 2013;2013. pii: bcr2013009984. doi: 10.1136/bcr-2013-009984.
7. Högenauer C, Langner C, Beubler E, Lippe IT, Schicho R, Gorkiewicz G, Krause R, Gerstgrasser N, Krejs GJ, Hinterleitner TA. *Klebsiella oxytoca* as a causative organism of antibiotic-associated hemorrhagic colitis. *N Engl J Med*. 2006;355(23):2418–26. doi: 10.1056/NEJMoa054765.
8. Yilmaz M, Bilir YA, Aygün G, Erzin Y, Öztürk R, Celik AF. Prospective observational study on antibiotic-associated bloody diarrhea: report of 21 cases with a long-term follow-up from Turkey. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012;24(6):688–94. doi: 10.1097/MEG.0b013e32832832721a.
9. Alikhani MY, Shahcheraghi F, Khodaparast S, Mozaffari Nejad AS, Moghadam MK, Mousavi SF. Molecular characterisation of *Klebsiella oxytoca* strains isolated from patients with antibiotic-associated diarrhoea. *Arab J Gastroenterol*. 2016;17(2):95–101. doi: 10.1016/j.ajg.2016.03.005.
10. Simon M, Melzl H, Hiergeist A, Richert K, Falgenhauer L, Pfeifer Y, Gerlach RG, Fuchs K, Reischl U, Gessner A, Jantsch J. Colistin- and carbapenem-resistant *Klebsiella oxytoca* harboring blaVIM-2 and an insertion in the mgrB gene isolated from blood culture. *Int J Med Microbiol*. 2017;307(2):113–5. doi: 10.1016/j.ijmm.2017.01.001.
11. Ghasemian A, Mobarez AM, Peerayah SN, Abadi ATB. The association of surface adhesion genes and the biofilm formation among *Klebsiella oxytoca* clinical isolates. *New Microbes and New Infections*. 2018. doi: 10.1016/j.nmni.2018.07.001.
12. Sebghati TA, Korhonen TK, Hornick DB, Clegg S. Characterization of the type 3 fimbrial adhesins of *Klebsiella* strains. *Infect Immun*. 1998;66:2887–94.
13. Ong CL, Ulett GC, Mabbett AN, Beatson SA, Webb RI, Monaghan W, Nimmo GR, Looke DF, McEwan AG, Schembri MA. Identification of type 3 fimbriae in uropathogenic *Escherichia coli* reveals a role in biofilm formation. *J Bacteriol*. 2008;190(3):1054–63. doi: 10.1128/JB.01523-07.
14. Paczosa MK, Meccas J. *Klebsiella pneumoniae*: Going on the offense with a strong defense. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2016;80(3):629–61. doi: 10.1128/MMBR.00078-15.



15. Ares MA, Fernández-Vázquez JL, Rosales-Reyes R, Jarillo-Quijada MD, von Bargen K, Torres J, González-y-Merchand JA, Alcántar-Curiel MD, De la Cruz MA. H-NS nucleoid protein controls virulence features of *Klebsiella pneumoniae* by regulating the expression of type 3 pili and the capsule polysaccharide. *Front Cell Infect Microbiol.* 2016;6:13. doi: 10.3389/fcimb.2016.00013.
16. Joainig MM, Gorkiewicz G, Leitner E, Weberhofer P, Zollner-Schwetz I, Lippe I, Feierl G, Krause R, Hinterleitner T, Zechner EL, Högenauer C. Cytotoxic effects of *Klebsiella oxytoca* strains isolated from patients with antibiotic-associated hemorrhagic colitis or other diseases caused by infections and from healthy subjects. *J Clin Microbiol.* 2010;48(3): 817–24. doi: 10.1128/JCM.01741-09.
17. Schneditz G, Rentner J, Roier S, Pletz J, Herzog KA, Bücken R, Troeger H, Schild S, Weber H, Breinbauer R, Gorkiewicz G, Högenauer C, Zechner EL. Enterotoxigenicity of a nonribosomal peptide causes antibiotic-associated colitis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(36):13181–6. doi: 10.1073/pnas.1403274111.
18. Tse H, Gu Q, Sze KH, Chu IK, Kao RY, Lee KC, Lam CW, Yang D, Tai SS, Ke Y, Chan E, Chan WM, Dai J, Leung SP, Leung SY, Yuen KY. A tricyclic pyrrolbenzodiazepine produced by *Klebsiella oxytoca* is associated with cytotoxicity in antibiotic-associated hemorrhagic colitis. *J Biol Chem.* 2017;292(47):19503–20. doi: 10.1074/jbc.M117.791558.
19. Smith SA, Campbell SJ, Webster D, Curley M, Leddin D, Forward KR. A study of the prevalence of cytotoxic and non-cytotoxic *Klebsiella oxytoca* fecal colonization in two patient populations. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2009;20(4):e169–72.
20. Palms DL, Hicks LA, Bartoces M, Hersh AL, Zetts R, Hyun DY, Fleming-Dutra KE. Comparison of antibiotic prescribing in retail clinics, urgent care centers, emergency departments, and traditional ambulatory care settings in the United States. *JAMA Intern Med.* 2018;178(9):1267–9. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.1632.
21. Stojowska-Swędryńska K, Krawczyk B. A new assay for the simultaneous identification and differentiation of *Klebsiella oxytoca* strains. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2016;100(23): 10115–23. doi: 10.1007/s00253-016-7881-1.
22. Brown TL, Petrovski S, Hoyle D, Chan HT, Lock P, Tucci J. Characterization and formulation into solid dosage forms of a novel bacteriophage lytic against *Klebsiella oxytoca*. *PLoS One.* 2017;12(8):e0183510. doi: 10.1371/journal.pone.0183510.
23. Herzog KA, Schneditz G, Leitner E, Feierl G, Hoffmann KM, Zollner-Schwetz I, Krause R, Gorkiewicz G, Zechner EL, Högenauer C. Genotypes of *Klebsiella oxytoca* isolates from patients with nosocomial pneumonia are distinct from those of isolates from patients with antibiotic-associated hemorrhagic colitis. *J Clin Microbiol.* 2014;52(5):1607–16. doi: 10.1128/JCM.03373-13.
24. Stampfer L, Deutschmann A, Dür E, Eitelberger FG, Fürpass T, Gorkiewicz G, Heinz-Erian P, Heller I, Herzog K, Hopfer B, Kerbl R, Klug E, Krause R, Leitner E, Mache C, Müller T, Pansy J, Pocivalnik M, Scheuba E, Schneditz G, Schweintzger G, Sterniczky E, Zechner E, Hauer AC, Högenauer C, Hoffmann KM. Causes of hematochezia and hemorrhagic antibiotic-associated colitis in children and adolescents. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(33):e7793. doi: 10.1097/MD.0000000000007793.
25. Larcombe S, Hutton ML, Lyras D. Involvement of bacteria other than *Clostridium difficile* in antibiotic-associated diarrhoea. *Trends Microbiol.* 2016;24(6):463–76. doi: 10.1016/j.tim.2016.02.001.

Toxin-producing *Klebsiella oxytoca* as a cause of antibiotic-associated colitis

S.M. Zakharenko¹

Antibiotic-associated diarrhea remains an unresolved problem in current medicine. In the last decade, in addition to idiopathic antibiotic-associated diarrhea, diseases caused by cytotoxin-producing *Klebsiella oxytoca* strains are becoming increasingly detected. Clinical manifestations of this infection may vary from relatively mild diarrhea without signs of hemocolitis to severe antibiotic-associated hemorrhagic colitis with predominant involvement of the right hemicolon. High prevalence of resistance to ciprofloxacin, tetracycline, gentamicin, amikacyne, and trimethoprim/sulfamethoxazole is associated with the presence of all adhesion genes of *K. oxytoca* and its greater cytotoxicity. The genes encoding the *K. oxytoca* cytotoxin (tilivalline) are a part of the pathogenicity island (PAI) and are similar to the clusters responsible for the biosynthesis of pyrrolbenzodiazepine and found in gram-positive bacteria. The most important pathogenicity factor related to

the development of *K. oxytoca*-associated hemorrhagic colitis is a cytotoxin kleboxymycin, which is a tilivalline metabolite. The treatment strategy in *K. oxytoca*-associated hemorrhagic colitis is to withdraw the trigger antimicrobial agent, to refrain from administration of new antimicrobials, to administer rehydration and rational pathogenetically based therapy. Studies on the development of therapeutic bacteriophages against *K. oxytoca* are of pilot nature.

Key words: antibiotic-associated diarrhea, antibiotic-associated hemorrhagic colitis, *Klebsiella oxytoca*

For citation: Zakharenko SM. Toxin-producing *Klebsiella oxytoca* as a cause of antibiotic-associated colitis. *Almanac of Clinical Medicine.* 2018;46(5):497–503. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-497-503.

Received 22 July 2018; accepted 31 October 2018

Sergei M. Zakharenko – MD, PhD, Associate Professor, Deputy Head of the Department of Infectious Diseases (with the Course of Medical Parasitology and Tropical Diseases)¹
 ✉ 6G Akademika Lebedeva ul., Saint Petersburg, 194044, Russian Federation. Tel.: +7 (911) 225 77 34. E-mail: zsm1@mail.ru

Conflict of interests

The author declares no conflict of interests.

¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6G Akademika Lebedeva ul., Saint Petersburg, 194044, Russian Federation