

Kolonizacja wewnątrzszpitalna przewodu pokarmowego a ryzyko posocznicy o etiologii Klebsiella w grupie noworodków

Hospital-acquired Klebsiella spp. gut colonization vs. risk of Klebsiella-caused sepsis in newborns

TOMASZ TOMASIK^{1/}, MAGDALENA ZASADA^{1/}, NINA MÓL^{1/}, MARTA PILCH^{1/}, ALEKSANDRA FURTAK^{1/}, WOJCIECH ZASADA^{2/}, PRZEMKO KWINTA^{1/}

^{1/} Katedra Pediatrii, Instytut Pediatrii Wydziału Lekarskiego, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie

^{2/} II Klinika Kardiologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie

Wprowadzenie. Posocznica noworodkowa pozostaje główną przyczyną chorobowości i śmiertelności na oddziałach intensywnej opieki neonatologicznej. Często uogólniona infekcja jest następstwem translokacji bakterii jelitowych. Dlatego zagadnienie kolonizacji przewodu pokarmowego, zarówno jej czas jak i skład gatunkowy, stanowi punkt wyjścia dla rozważań na temat etiologii uogólnionych infekcji u noworodków.

Cel. Ocena częstości występowania kolonizacji pałeczkami Klebsiella spp. oraz wpływu kolonizacji na występowanie sepsy noworodkowej u dzieci hospitalizowanych w Oddziale Patologii i Intensywnej Terapii Noworodka (OPiITN) Kliniki Chorób Dzieci, Katedry Pediatrii, Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie w latach 2008-2015 na podstawie wyników posiewów bakteriologicznych stolca.

Materiały i metody. Z komputerowej bazy danych wyeksportowano dane epidemiologiczne oraz wyniki posiewów bakteriologicznych stolca pacjentów hospitalizowanych w OPiITN w Krakowie w okresie od 01.01.2008 r. do 31.12.2015 r., które następnie przeanalizowano statystycznie.

Wyniki. Dzieci, u których doszło do wewnątrzszpitalnej kolonizacji bakteriami Klebsiella spp. charakteryzowały się niższym wiekiem płodowym i masą urodzeniową, przeważała również płeć żeńska. Pacjenci, u których dochodziło do kolonizacji wewnątrzszpitalnej bakteriami Klebsiella spp. jak również ci, u których w pierwszym posiewie stolca wyhodowano pałeczki Klebsiella spp., częściej rozwijali posocznicę w trakcie hospitalizacji od pacjentów, u których nie stwierdzono kolonizacji tymi bakteriami ($p < 0,0001$). Kolonizacja wewnątrzszpitalna bakteriami Klebsiella spp. zwiększała 16-krotnie ryzyko rozwoju posocznicy.

Wnioski. Częstość kolonizacji przewodu pokarmowego pałeczkami Klebsiella spp. determinuje zapadalność na posocznicę o etiologii Klebsiella spp., a poznanie czynników ryzyka kolonizacji oraz metod ich kontroli może istotnie ograniczyć występowanie tego powikłania.

Słowa kluczowe: Klebsiella, posocznica noworodkowa, kolonizacja wewnątrzszpitalna

Introduction. Neonatal sepsis, often a consequence of intestinal bacteria translocation, remains a major cause of morbidity and mortality in the neonatal intensive care units (NICUs). The analysis of gut colonization, its timing and species composition serves as a starting point to better understanding of the etiology of generalized infections in newborns.

Aim. To evaluate the prevalence of Klebsiella spp. gut colonization and its impact on the incidence of neonatal sepsis in infants hospitalized in the NICU, Department of Pediatrics, Institute of Pediatrics, Faculty of Medicine, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland during 2008-2015, using stool bacteriological cultures.

Material & method. The epidemiological data and bacteriological stool culture results of the NICU patients hospitalized between 01.01.2008-31.12.2015 were exported from the computer database and subjected to a statistical analysis.

Results. The hospital-acquired Klebsiella spp. gut colonization was associated with younger gestational age, lower birthweight, and female gender. The patients with confirmed Klebsiella spp. gut colonization were 16 times more likely to develop sepsis during their NICU stay as compared to the infants whose guts were not colonized by these bacteria ($p < 0.0001$).

Conclusion. The prevalence of Klebsiella spp. gut colonization directly affects the incidence of Klebsiella-sepsis. A better understanding of the gut colonization risk factors and development of possible control methods may significantly reduce the occurrence of this complication.

Key words: Klebsiella, neonatal sepsis, hospital-acquired colonization

Wprowadzenie

Oportunistyczne bakterie z rodzaju *Klebsiella* spp., należące do rodziny *Enterobacteriaceae*, są jednym z częstszych czynników etiologicznych Gram(-) bakteriami u noworodków [1, 2]. Nazwa *Klebsiella* wywodzi się od nazwiska żyjącego w XIX w. niemieckiego mikrobiologa Edwina Klebsa. Najważniejszym czynnikiem zjadliwości bezrzęskowych i nieprzetrwalikujących pałeczek *Klebsiella* jest polisacharydowa otoczka o własnościach antyfagocytarnych [3]. Wiele szczepów *Klebsiella* cechuje się wysoką lekoopornością, uwarunkowaną m.in.: inaktywacją enzymatyczną antybiotyków, produkcją białek wiążących penicylinę, zmniejszeniem przepuszczalności osłon komórkowych, aktywnym transportem antybiotyku z komórki [4]. Na tej podstawie wyróżnione zostały odporne na karbapenemy szczepy, wytwarzające β -laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym (*extended spectrum β -lactamase* – ESBL) oraz szczepy KPC (*Klebsiella pneumoniae carbapenemase*), VIM (*Verona Integron-Mediated Metallo- β -lactamase*) jak również NDM (*New Delhi Metallo- β -lactamase*), mające zdolność hydrolizy karbapenemów, a także wszystkich pozostałych grup antybiotyków β -laktamowych [5].

Do gatunków chorobotwórczych dla człowieka zalicza się *Klebsiella pneumoniae*, *K. oxytoca* oraz *K. granulomatis* [6]. U noworodków etiologia *Klebsiella pneumoniae* potwierdzona została w takich jednostkach chorobowych, jak: posocznica (zwłaszcza o późnym początku), zapalenie płuc, zapalenie spojówek, infekcja dróg moczowych oraz zakażenie miejsca operowanego [7]. Szacuje się, że w populacji ogólnej *Klebsiella pneumoniae* powoduje ok. 8% wszystkich zakażeń szpitalnych [8].

Głównym rezerwuarem pałeczek *Klebsiella* jest przewód pokarmowy, ale potencjalnym źródłem zakażenia mogą być również skolonizowane górne drogi oddechowe oraz skóra pacjenta [9]. Kolonizacja przewodu pokarmowego następuje najczęściej wkrótce po urodzeniu. *Klebsiella* spp. jest wówczas składnikiem normalnej flory jelitowej, jednak jako bakteria oportunistyczna w warunkach immunosupresji może wywołać ciężkie zakażenia [10].

Posocznica noworodkowa pozostaje główną przyczyną chorobowości i śmiertelności na oddziałach intensywnej opieki neonatologicznej. Posocznica wywołana przez bakterie Gram(-) ma często piorunujący przebieg i bardziej niekorzystne rokowanie od uogólnionej infekcji bakteriami Gram(+). Często uogólniona infekcja jest następstwem translokacji bakterii jelitowych [11]. Dlatego zagadnienie kolonizacji przewodu pokarmowego, zarówno jej czas, jak i skład gatunkowy, stanowi punkt wyjścia dla rozważań na temat etiologii uogólnionych infekcji u noworodków. Mechanizmy odporności noworodków, zwłaszcza

urodzonych przedwcześnie, charakteryzują się niedojrzałością i brakiem możliwości ochrony przed uogólnionymi infekcjami. Postęp neonatologii i możliwość utrzymywania przy życiu coraz bardziej niedojrzałych wcześniaków, związany jest ze stosowaniem dużej liczby inwazyjnych procedur, podczas często długiego okresu hospitalizacji.

Cel

Ocena częstości występowania kolonizacji pałeczkami *Klebsiella* spp. oraz wpływu kolonizacji na występowanie sepsy noworodkowej u dzieci hospitalizowanych w Oddziale Patologii i Intensywnej Terapii Noworodka (OPiITN) Kliniki Chorób Dzieci, Katedry Pediatrii, Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie w latach 2008-2015 na podstawie wyników posiewów bakteriologicznych stolca.

Materiały i metody

Z komputerowej bazy danych wyeksportowano dane epidemiologiczne oraz wyniki posiewów bakteriologicznych stolca pacjentów hospitalizowanych w OPiITN w Krakowie w okresie od 01.01.2008 r. do 31.12.2015 r., które następnie przeanalizowano statystycznie. OPiITN jest 30-łóżkowym oddziałem neonatologicznym III stopnia referencyjności, przyjmującym pacjentów urodzonych w rejonowych szpitalach obszaru Polski południowej.

Charakterystyka badanej populacji została opisana przy użyciu testów statystycznych dla pojedynczych zmiennych. Dla zmiennych ciągłych podano średnią oraz odchylenie standardowe ($M \pm SD$) lub medianę (Me) oraz rozkład kwartylowy (IQR); następnie obserwowane rozkłady porównano przy użyciu dwustronnego testu t dla jednej zmiennej, testu nieparametrycznego Wilcozona/U Manna-Whitneya lub w przypadku więcej niż dwóch grup – testu Kruskala-Wallis. Dla zmiennych skategoryzowanych przedstawiono częstości oraz odsetki, natomiast obserwowane rozkłady porównano przy użyciu testu χ^2 /Fischera. Badane grupy porównano bezpośrednio i po standaryzacji (wykorzystującej model regresji logistycznej) na wiek płodowy i masę urodzeniową. Do przeprowadzenia analiz statystycznych wykorzystano program JMP®, wersja 9.0.0. SAS Institute Inc., Cary, NC, 1989-2007.

Wyniki

Zgromadzono dane dotyczące hospitalizacji 2 338 dzieci. Spośród nich wybrano 2 289 pacjentów, którzy w czasie hospitalizacji mieli wykonany co najmniej jeden posiew bakteriologiczny stolca. W badanej grupie znalazło się 235 (10,3%) noworodków o ekstremalnie małej masie urodzeniowej (<1000 g), 291

(12,7%) dzieci o bardzo małej masie urodzeniowej (1000-1499 g), 548 (24%) pacjentów o małej masie urodzeniowej (1500-2499 g), natomiast u co drugiego pacjenta urodzeniowa masa ciała była równa lub przekraczała 2500 g (1215 – 53%). Noworodki urodzone ekstremalnie wcześnie (≤ 27 tygodnia ciąży) stanowiły jedną dziesiątą (224 – 9,8%) całej analizowanej populacji, natomiast między 28 a 31 tygodniem ciąży urodziło się 329 (14,4%) dzieci. Co czwarty pacjent urodził się między 32 a 36 tygodniem ciąży (558 – 24,4%), natomiast ponad połowa dzieci urodziła się powyżej 36 tygodnia ciąży (1178 – 51,4%). Analizowaną grupę stanowiło 1 285 (56,1%) chłopców i 1 004 (43,9%) dziewczynek.

Do dalszej analizy wybrano dzieci, które miały wykonane co najmniej dwa posiewy stolca w trakcie hospitalizacji oraz pierwszy posiew został pobrany najpóźniej w trzeciej dobie hospitalizacji. Tak zdefiniowana grupa liczyła 499 pacjentów, w tym 217 (43,5%) dziewczynek i 282 (56,5%) chłopców. Najczęściej pierwszy posiew był pobierany w zerowej oraz pierwszej dobie hospitalizacji – odpowiednio: 210 (42,1%) i 208 (41,7%). Znacznie rzadziej pobierano go w drugiej dobie (53 – 10,6%), a najrzadziej w trzeciej (28 – 5,6%). Niespełna co drugi wynik posiewu był jałowy (223 – 44,7%), a w 72 przypadkach wyhodowano *Klebsiella* spp. (14,4%); w pozostałych 204 badaniach otrzymano również wyniki dodatnie, lecz były to bakterie inne niż *Klebsiella* spp. (40,9%).

Wśród całej grupy 499 pacjentów, u 463 (92,8%) nie doszło do rozwoju sepsy. W pozostałych 36 przypadkach (7,2%) rozwinęła się sepsa: u 24 (2/3) dziewczynek i 12 (1/3) chłopców. Analizując, jak często dochodziło do rozwoju posocznicy w zależności od wystąpienia kolonizacji pałeczkami *Klebsiella* spp. w trakcie hospitalizacji ($n=25$), zaobserwowano istotne różnice między poszczególnymi podgrupami – pacjenci, u których dochodziło do kolonizacji wewnątrzszpitalnej bakteriami *Klebsiella* spp. ($n=25$), jak również ci, u których w pierwszym posiewie stolca wyhodowano pałeczki *Klebsiella* spp. ($n=8$), wyraźnie częściej rozwijali posocznice w trakcie hospitalizacji od pacjentów, u których nie stwierdzono kolonizacji ($n=3$) tymi bakteriami ($p<0,0001$).

Ponieważ nie było możliwości oceny występowania kolonizacji wewnątrzszpitalnej pałeczkami *Klebsiella* spp. wśród dzieci, u których w wyjściowym posiewie stolca zidentyfikowano bakterie *Klebsiella* spp., kolejne analizy ograniczono do grupy 427 dzieci, u których wynik wyjściowego posiewu stolca był jałowy ($n=223$) lub wyhodowano bakterie inne niż *Klebsiella* spp. ($n=204$). Analizując częstość występowania posocznicy, w obu tak zdefiniowanych grupach, zaobserwowano istotne różnice – pacjenci, u których doszło do kolonizacji wewnątrzszpitalnej bakteriami

Klebsiella spp. (25/153), istotnie częściej rozwijali posocznice niż pacjenci, u których nie doszło do kolonizacji wewnątrzszpitalnej bakteriami *Klebsiella* spp. (3/274) (16,3 vs. 1,1%; $p<0,0001$).

Analizując wiek płodowy zauważamy, że u dzieci, które skolonizowały się pałeczkami *Klebsiella* spp., wiek ten był istotnie niższy niż u dzieci, u których nie doszło do kolonizacji. Masa urodzeniowa dzieci skolonizowanych bakteriami *Klebsiella* spp. w trakcie hospitalizacji była istotnie niższa niż dzieci, u których nie doszło do kolonizacji. Biorąc pod uwagę płeć dzieci, dziewczynki kolonizowały się bakteriami *Klebsiella* spp. istotnie częściej niż chłopcy. Dzieci, które skolonizowały się pałeczkami *Klebsiella* spp. były również istotnie dłużej hospitalizowane (tab. I). Celem sprawdzenia, czy dłuższy czas hospitalizacji dzieci skolonizowanych bakteriami *Klebsiella* spp. mógł wynikać z krótszego czasu trwania ciąży i mniejszej masy urodzeniowej poszerzono analizę statystyczną, przeprowadzając porównanie czasu hospitalizacji pacjentów pomiędzy grupami (skolonizowana vs. nieskolonizowana wewnątrzszpitalnie) po standaryzacji odpowiednio na: 1. wiek płodowy – różnica w czasie hospitalizacji istotna ($p=0,0320$); 2. masę urodzeniową – różnica w czasie hospitalizacji istotna ($p=0,0424$); 3. jednocześnie na wiek płodowy oraz masę urodzeniową – różnica w czasie hospitalizacji istotna ($p=0,0426$). Zatem, czas trwania ciąży, jak również masa urodzeniowa, mogą mieć wpływ na długość hospitalizacji, natomiast po uwzględnieniu takiego wpływu (analizy z wykorzystaniem standaryzacji na potencjalne zmienne zakłócające) różnica w długości hospitalizacji pomiędzy grupą skolonizowaną i nieskolonizowaną nadal pozostaje istotna statystycznie.

Drugi posiew stolca był wykonywany średnio w 15 ± 22 dniu hospitalizacji, średni wiek dziecka w momencie drugiego pobrania wynosił 22 ± 28 dni, w tygodniach – $3,2\pm 3,9$ tygodnia. Wewnątrzszpitalna kolonizacja pałeczkami *Klebsiella* spp. zwiększa ryzyko rozwoju posocznicy 17,4 razy.

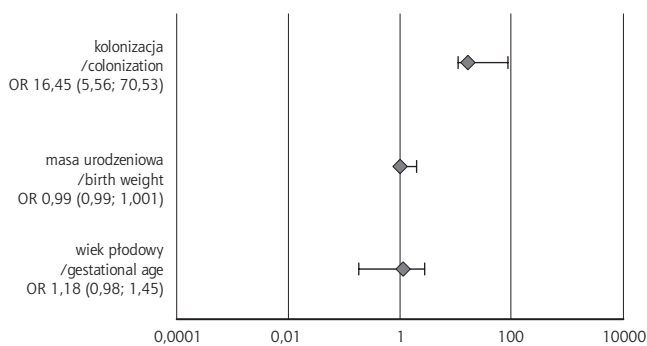
W dalszej części analiz stworzono modele regresji logistycznej (*nominal logistic fit*) biorąc pod uwagę masę urodzeniową, wiek płodowy oraz kolonizację wewnątrzszpitalną pałeczkami *Klebsiella* spp., jako potencjalne czynniki rozwoju posocznicy. Po włączeniu do modelu trzech zmiennych, niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju posocznicy okazała się kolonizacja wewnątrzszpitalna (ryc. 1).

Po standaryzacji obu grup (posocznica i bez posocznicy) na wiek płodowy i masę urodzeniową, kolonizacja wewnątrzszpitalna bakteriami *Klebsiella* spp. zwiększała ryzyko rozwoju posocznicy 16,3 razy w porównaniu z grupą, w której nie obserwowano kolonizacji wewnątrzszpitalnej.

Tabela I. Charakterystyka pacjentów OPIITN, u których doszło i nie doszło do wewnątrzszpitalnej kolonizacji przewodu pokarmowego bakteriami *Klebsiella* spp.
Table I. Characteristics of NICU patients with and without hospital-acquired *Klebsiella* spp. gut colonization

	Kolonizacja wewnątrzszpitalna <i>Klebsiella</i> spp. /Hospital-acquired <i>Klebsiella</i> spp. colonization	Brak kolonizacji wewnątrzszpitalnej <i>Klebsiella</i> spp. /No hospital-acquired <i>Klebsiella</i> spp. colonization	p
wiek płodowy [tygodnie ciąży] /gestational age [weeks] Me (IQR)	33 (29-38)	37 (31-39)	0,0006 ^W
masa urodzeniowa /birth weight [g] Me (IQR)	1 850 (1110-2795)	2 510 (1420-3300)	0,0002 ^W
pleć /gender (%)	żeńską /female 51 męską /male 49	39 61	0,0179 ^P
czas hospitalizacji [dni] /duration of hospitalization [days] M±SD	56±58	39±42	0,0249 ^T

^W – test Wilcozona /Wilcoxon's test; ^P – test Pearsona /Pearson's test; ^T – test t-Studenta /Student's t test



Ryc. 1. Iloraz szans wystąpienia posocznicy dla zmiennych modelu

Fig. 1. Odds ratio for *Klebsiella*-sepsis occurrence for model variables

Dyskusja

Posocznica noworodkowa w ok. 30% spowodowana przez Gram(-) pałeczki, w tym *Klebsiella pneumoniae*, stanowi istotną przyczynę chorobowości i śmiertelności dzieci hospitalizowanych w Oddziałach Intensywnej Terapii Noworodka. Populacją w największym stopniu narażoną na to powikłanie są pacjenci skolonizowani pałeczkami *Klebsiella* spp. Częstość kolonizacji determinuje zatem zapadalność na posocznicę o etiologii *Klebsiella* spp., a poznanie czynników ryzyka kolonizacji oraz metod ich kontroli może istotnie ograniczyć występowanie tego powikłania.

W publikacjach naukowych podkreślana jest rola hospitalizacji (i czasu jej trwania) w procesie kolonizacji [12]. W analizowanej przez nas populacji, najczęściej dochodziło do kolonizacji pałeczkami *Klebsiella* spp. również podczas hospitalizacji, jedynie u 14,4% pacjentów stwierdzano obecność tego patogenu w pierwszym posiewie stolca. Co istotne, posocznicę znacznie częściej rozwijały noworodki, u których bakterie *Klebsiella* spp. wyhodowano w drugim posiewie – kolonizacja wewnątrzszpitalna ok. 17-krotnie zwiększała ryzyko posocznicy. Wśród innych czynników ryzyka sepsy noworodkowej wymienia się szerokospektralną antybiotykoterapię i choroby nerek [13]. Ponadto, Akturk i wsp. [14]. w opublikowanej w 2016 r. pracy zwrócili szczególną uwagę na wpływ

inwazyjnych procedur medycznych na częstość rozwoju infekcji o etiologii CRKP (*carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae*), podkreślając jednocześnie, że wczesna interwencja chirurgiczna jest tu niezależnym czynnikiem ryzyka.

Powracając do zagadnienia kolonizacji przewodu pokarmowego bakteriami *Klebsiella* spp., należy wspomnieć, iż w obserwowanej w niniejszej pracy grupie noworodków ryzyko kolonizacji było odwrotnie proporcjonalne do wieku płodowego i masy urodzeniowej, co potwierdzają wyniki innych badań [15-17]. Wcześniaki były kolonizowane w OPIITN częściej niż noworodki urodzone o czasie. Wynika to zarówno z niedojrzałości immunologicznej, jak również z tego, że ich flora jelitowa jest uboższa w drobnoustroje o znaczeniu ochronnym i zapobiegającym kolonizacji przez gatunki patogenne. Dodatkowo stwierdzono częstszą kolonizację u płci żeńskiej. Inne czynniki determinujące kolonizację pałeczkami *Klebsiella* spp., wymieniane w badaniach z ostatnich lat, to antybiotykoterapia w oparciu o wankomycynę [17] oraz kolonizacja dróg rodnych matki (potencjalne źródło zakażenia noworodka) [18]. Muniyaka [15] oraz Zmelonek [16] w swoich pracach podkreślają fakt istnienia dowodów na to, że kolonizacja przewodu pokarmowego zaczyna się już prenatalnie i ma na nią wpływ szereg czynników, m.in. skład środowiska wewnątrzmacicznego, czas trwania ciąży, ekspozycja matki na stres, antybiotyki oraz dym tytoniowy. Zespół Chereau [18] analizował czynniki wpływające na tę kolonizację u kobiet w kraju rozwijającym się (Madagaskar), wykazując w 2014 r. w porównaniu z 2009 r., wzrost odsetka pacjentek z potwierdzoną obecnością enterobakterii produkujących ESBL w wymazie z odbytu. Wśród wyizolowanych szczepów był także *Klebsiella pneumoniae* NDM-1 (produkcja enzymu z grupy metalo-β-laktamaz, warunkującego oporność na wiele antybiotyków β-laktamowych). Obserwacje Chereau i wsp., dowodzą jak ważnym źródłem wielolekoopornych szczepów *Enterobacteriaceae* (czynnika etiologicznego posocznicy o wysokiej śmiertelności,

zwłaszcza w krajach rozwijających się) może być sam organizm matki.

Wybiegając poza zakres naszego opracowania, ale przyjmując je jako punkt wyjścia, można poszukiwać czynników zapobiegających albo przynajmniej obniżających ryzyko posocznicy o etiologii *Klebsiella* spp. Madan i wsp. [11] zaobserwowali, że różnorodność gatunkowa mikrobiomu, kolonizującego przewód pokarmowy noworodków, stanowi czynnik ochronny przed rozwinięciem posocznicy o późnym początku. W charakterystyce flory noworodków, których hospitalizacja nie była powikłana sepsą użyto sformułowania 'healthy microbiome', pozostawiając otwarty temat czynników determinujących rozwój i utrzymanie takiego 'zdrowego mikrobiomu'.

Piśmiennictwo / References

- Jiang Y, Kuang L, Wang H, et al. The Clinical Characteristics of Neonatal Sepsis Infection in Southwest China. *Intern Med* 2016, 55(6): 597-603.
- Thakur S, Thakur K, Sood A, Chaudhary S. Bacteriological profile and antibiotic sensitivity pattern of neonatal septicaemia in a rural tertiary care hospital in North India. *Indian J Med Microbiol* 2016, 34(1): 67-71.
- Fuursted K, Schøler L, Hansen F, et al. Virulence of a *Klebsiella pneumoniae* strain carrying the New Delhi metallo-beta-lactamase-1 (NDM-1). *Microbes Infect* 2012, 14(2): 155-158.
- Bouza E, Cercenado E. *Klebsiella* and enterobacter: antibiotic resistance and treatment implications. *Semin Respir Infect* 2002, 17(3): 215-230.
- Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis* 2010, 10(9): 597-602.
- Donnenberg MS. Enterobacteriaceae. [in:] Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases 7th ed. Mandell GL, Tenenbaum JE, Dolin R (eds). Churchill Livingstone Elsevier, Philadelphia 2009: 218.
- Boo NY, Ng SF, Lim VK. A case-control study of risk factors associated with rectal colonization of extended-spectrum beta-lactamase producing *Klebsiella* sp. in newborn infants. *J Hosp Infect* 2005, 61(1): 68-74.
- Podschun R, Ullmann U. *Klebsiella* spp. as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. *Clin Microbiol Rev* 1998, 11(4): 589-603.
- Pitout JD, Nordmann P, Poirel L. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*, a key pathogen set for global nosocomial dominance. *Antimicrob Agents Chemother* 2015, 59(10): 5873-5884.
- Westerbeek EA, van den Berg A, Lafeber HN, et al. The intestinal bacterial colonisation in preterm infants: a review of the literature. *Clin Nutr* 2006, 25(3): 361-368.
- Madan JC, Salari RC, Saxena D, et al. Gut microbial colonisation in premature neonates predicts neonatal sepsis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012, 97(6): F456-F462.
- Giuffrè M, Geraci DM, Bonura C, et al. The Increasing Challenge of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacilli: Results of a 5-Year Active Surveillance Program in a Neonatal Intensive Care Unit. *Medicine (Baltimore)* 2016, 95(10): e3016.
- Tsai MH, Chu SM, Hsu JF, et al. Risk factors and outcomes for multidrug-resistant Gram-negative bacteremia in the NICU. *Pediatrics* 2014, 133(2): e322-e329.
- Akturk H, Sutcu M, Somer A, et al. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* colonization in pediatric and neonatal intensive care units: risk factors for progression to infection. *Braz J Infect Dis* 2016, 20(2): 134-140.
- Munyaka PM, Khafipour E, Ghia JE. External influence of early childhood establishment of gut microbiota and subsequent health implications. *Front Pediatr* 2014, 2: 109.
- Zmelonek A, Znamirovski P, Ziaja K, Nowak M. Kolonizacja przewodu pokarmowego noworodków oraz jej znaczenie w kontekście rozwoju neonatologii. *Studia Med Akademii Świętokrzyskiej* 2006, 4: 53-60.
- Ofek-Shloma N, Benenson S, Ergaz Z, et al. Gastrointestinal colonization with ESBL-producing *Klebsiella* in preterm babies – is vancomycin to blame? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012, 31(4): 567-570.
- Chereau F, Herindrainy P, Garin B, et al. Colonization of extended-spectrum-beta-lactamase- and NDM-1-producing Enterobacteriaceae among pregnant women in the community in a low-income country: a potential reservoir for transmission of multiresistant Enterobacteriaceae to neonates. *Antimicrob Agents Chemother* 2015, 59(6): 3652-3655.

Wnioski

- Częstość kolonizacji przewodu pokarmowego pałeczkami *Klebsiella* spp. determinuje zapadalność na posocznicę o etiologii *Klebsiella* spp.
- Przeciwdziałanie porodom przedwczesnym oraz zminimalizowanie czasu hospitalizacji noworodków mogą zmniejszyć częstość kolonizacji przewodu pokarmowego przez *Klebsiella* spp., co może istotnie ograniczyć występowanie posocznicy o etiologii *Klebsiella* spp.

Źródło finansowania: Praca nie jest finansowana z żadnego źródła.

Konflikt interesów: Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.