



Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредитель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Издатель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

www.iacmac.ru

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ по печати 30.09.1999 г. (№019273) Тираж 3000 экз.

Подписные индексы

По каталогу «Журналы России» на 2020 г. агентства «Роспечать»:

82125 – для индивидуальных подписчиков;

82126 – для организаций.

Подписка на сайте издателя

<https://service.iacmac.ru>

Адрес для корреспонденции

214019, г. Смоленск, а/я 5.
Тел./факс: (4812)45 06 02

Электронная почта:
cmac@antibiotic.ru

Электронная версия журнала:
www.cmac-journal.ru

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук. Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2020.

Содержание

Болезни и возбудители

- 4 Чеботарь И.В., Бочарова Ю.А., Подопригора И.В., Шагин Д.А.
Почему *Klebsiella pneumoniae* становится лидирующим оппортунистическим патогеном

Антимикробные препараты

- 21 Зырянов С.К., Голуб А.В., Козлов Р.С.
Доксициклин в современной клинической практике
- 30 Багин В.А., Руднов В.А., Астафьева М.Н.
Применение хлоргексидина для профилактики госпитальных инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии: современное состояние проблемы

Антибиотикорезистентность

- Иванчик Н.В., Сухорукова М.В., Чагарян А.Н., Дехнич А.В., Козлов Р.С., Андреев В.А., Беккер Г.Г., Варганова А.Н., Гудкова Л.В., Ершова М.Г., Жолобова А.Ф., Зубарева Н.А., Исакова Л.М., Кириллова Г.Ш., Кречикова О.И., Лазарева А.В., Морозова О.А., Москвитина Е.Н., Наговицина С.Г., Петрова Т.А., Рахманова О.А., Сало Е.А., Чернявская Ю.Л., Яранцева Н.З.
- 40 Антибиотикорезистентность клинических штаммов *Streptococcus pyogenes* в России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «ПеГАС 2014–2017»
- 47 Резистентность продуцирующих карбапенемазы штаммов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных от пациентов с ортопедической инфекцией
- Макаров Д.А., Карабанов С.Ю., Крылова Е.А., Поболелова Ю.И., Иванова О.Е., Гергель М.А., Куликовский А.В., Сухоедова А.В.
- 53 Опыт использования онлайн-платформы AMRcloud для ветеринарного мониторинга антибиотикорезистентности зоонозных бактерий

Опыт работы

- Борисов А.М., Галанкин Т.Л., Божкова С.А., Вербицкая Е.В., Касимова А.Р., Королёва Е.М.
- 60 Терапевтический лекарственный мониторинг ванкомицина у пациентов с инфекционными осложнениями в клинике травматологии и ортопедии: анализ клинической практики
- Кузнецова М.В., Паршаков А.А., Кузнецова М.П., Афанасьевская Е.В., Гаврилов В.А., Самарцев В.А.
- 67 Влияние хирургического гемостатического препарата «Гемоблок»™ на бактериальную колонизацию *in vitro*
- Лукашик С.П., Карпов И.А., Синявская М.В., Даниленко Н.Г., Анисько Л.А., Давыденко О.Г., Красько О.В.
- 71 Оценка эффективности и безопасности препаратов прямого противовирусного действия у пациентов с хронической инфекцией, вызванной вирусом гепатита С, и полиморфизмом UGT1A1*28

Почему *Klebsiella pneumoniae* становится лидирующим оппортунистическим патогеном

Чеботарь И.В.¹, Бочарова Ю.А.¹, Подопригора И.В.², Шагин Д.А.^{1,3}

¹ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

³ ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия

Контактный адрес:

Игорь Викторович Чеботарь
Эл. почта: nizarnn@yandex.ru

Ключевые слова: клебсиеллы, *Klebsiella pneumoniae*, вирулентность, антибиотикорезистентность.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

В настоящем обзоре рассматриваются причины, которые привели к тому, что *Klebsiella pneumoniae* становится самым опасным оппортунистическим патогеном для человека. Кратко описаны история открытия *K. pneumoniae* и ее микробиологические свойства. Перечислены формы патологии, которые может вызывать *K. pneumoniae*. Детально проанализированы молекулярно-генетические основы вирулентности и антибиотикорезистентности *K. pneumoniae*. Сделан вывод о том, что главной причиной опасности клебсиелл является их способность формировать устойчивость к представителям всех классов антибиотиков.

Review

The reasons why *Klebsiella pneumoniae* becomes a leading opportunistic pathogen

Chebotar I.V.¹, Bocharova Yu.A.¹, Podoprigora I.V.², Shagin D.A.^{1,3}

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² RUDN University, Moscow, Russia

³ Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

Contacts:

Igor V. Chebotar
E-mail: nizarnn@yandex.ru

Key words: *Klebsiella pneumoniae*, virulence, antimicrobial resistance.

Conflicts of interest: all authors report no conflicts of interest relevant to this article.

This review provides an analysis of causes why *Klebsiella pneumoniae* takes a leading place among opportunistic human bacteria. The review includes the history of *K. pneumoniae* studies, microbiological properties and various *Klebsiella*-associated types of infections. The molecular and genetic mechanisms of *K. pneumoniae* virulence and antimicrobial resistance are described in detail. It's concluded that the main underline cause of *K. pneumoniae* threat is the potential for developing resistance to all antimicrobial classes.

Введение

Стратегический успех любого бактериального возбудителя зависит от его способности быстро адаптироваться к агрессивному действию эффекторов иммунной системы и антимикробных препаратов (АМП). С этих позиций можно выделить 6 наиболее успешных таксонов микроорганизмов, которые получили название ESKAPE-патогены [1]. Именно бактерии этой группы, включающей *Enterococcus* spp., *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas*

aeruginosa и *Enterobacter* spp., рассматриваются международными экспертами как глобальная угроза для человечества [2]. Лидерство внутри группы ESKAPE определяется многими факторами: особенностями социального портрета населения, профилем стационара, спецификой национальных стандартов лечения, эффективностью работы эпидемиологических служб, практикой использования антибиотиков в национальном масштабе. Статистика последних лет показывает устойчивую тен-

денцию: во многих регионах мира самыми опасными из оппортунистических патогенов становятся госпитальные штаммы *K. pneumoniae* с признаками резистентности к антибиотикам. В 2014 г. в США *K. pneumoniae* была причиной примерно 10% всех зарегистрированных инфекций [3]. Заболевания, вызванные клебсиеллами, характеризуются тяжелым течением. При инфекциях кровотока в течение месяца погибает 20% больных [4]. Прогноз нозокомиальных пневмоний, связанных с *K. pneumoniae*, еще более пессимистичен: летальность достигает 50% [5].

В настоящем обзоре представлен анализ свойств *K. pneumoniae*, которые определяют ее особую клиническую значимость среди госпитальных микробов-оппортунистов.

История изучения *K. pneumoniae*

Считается, что впервые *K. pneumoniae* была описана Карлом Фридлиндером в 1882 г. при изучении аутопсийного материала из легких пациента, умершего от пневмонии [6]. Уже тогда Фридлиндер в качестве одного из характерных атрибутов нового микроба определил капсулу, которая впоследствии стала рассматриваться в качестве главного фактора патогенности и основы для серотипирования. До 1886 г. обнаруженная бактерия именовалась палочкой Фридлиндера (*Friedlander's bacillus*), затем получила современное название – *Klebsiella pneumoniae*, родовый эпитет был утвержден в честь немецкого бактериолога Эдвина Клебса. Впрочем, термин «палочка Фридлиндера» продолжал устойчиво использоваться до середины XX в.

Если следовать современной таксономии, которая объединяет в один вид три подвида (*K. pneumoniae* subsp. *pneumoniae*, *K. pneumoniae* subsp. *rhinoscleromatis*, *K. pneumoniae* subsp. *ozaenae*), то необходимо вспомнить также историю изучения клебсиелл как возбудителей риносклеромы и атрофического ринита (озены). В 1882 г. австрийский уролог Антон Риттер фон Фриш выделил капсульную бактерию от больного риносклеромой и выдвинул гипотезу о ее этиологическом значении в развитии риносклеромы [7]. До 1887 г. эту бактерию называли бацилла Фриша (*Frisch bacillus*), позднее она была отнесена к роду *Klebsiella* и получила название *Klebsiella rhinoscleromatis*. В 1970-х гг. возбудитель риносклеромы был реклассифицирован в подвид *K. pneumoniae* и сейчас называется *K. pneumoniae* subsp. *rhinoscleromatis*. В 1983 г. Рудольф Абель (Rudolf Abel) описал в качестве возбудителя атрофического ринита (озены) *Bacillus ozaenae* (*Bacillus mucosus ozaenae*, *Klebsiella ozaenae*), которую стали рассматривать как самостоятельный вид [8]. Тогда же на этиологию озены существовали альтернативные взгляды. Perez, а позднее Horn и Victors считали, что возбудителями озены являются бактерии *Coccobacillus foetidus ozaenae* [9]. Описанные Perez коккобациллы, вероятнее всего, тоже были клебсиеллами. Однако в этом нет твердой уверенности, потому что озена является полиэтиологичным заболеванием, возбудители которого принадлежат к разным таксономическим группам. В 1970-х гг. возбудитель озены был реклассифицирован в подвид *K. pneumoniae* и сейчас называется *K. pneumoniae* subsp. *ozaenae*.

Микробиологические свойства

Микробиологические свойства *K. pneumoniae* во многом типичны для семейства *Enterobacteriaceae* и рода *Klebsiella* [10]. *K. pneumoniae* – грамтрицательные прямые палочковидные бактерии (длина тела бактерии – от 0,6 до 6,0 мкм, диаметр – от 0,3 до 1,0 мкм), которые располагаются одиночно, парами или собраны в короткие цепи. Имеют выраженную капсулу, неподвижны. Являются факультативными анаэробами, неприхотливы в культивировании, оксидазонегативные. Ферментируют арабинозу, инозитол, лактозу, маннитол, рамнозу, сахарозу, глюкозу, раффинозу, сорбитол, цитрат, являются уреазоположительными. Глюкозу ферментируют с образованием кислоты и газа (СО₂ и незначительное количество Н₂). Признаки видовой идентификации описаны ниже. Продуцируют ряд ферментов, которые могут участвовать в патогенезе инфекционного процесса. Клебсиеллы обладают очень интересным свойством: в анаэробных условиях в качестве источника азота они могут утилизировать атмосферный N₂ [11]. Подвиды *K. pneumoniae* – *K. pneumoniae* subsp. *pneumoniae*, *K. pneumoniae* subsp. *ozaenae* и *K. pneumoniae* subsp. *rhinoscleromatis* – отличаются по биохимическим, серологическим и патогенетическим характеристикам.

Внутривидовое типирование *K. pneumoniae* проводится на основе серологических, генетических и протеомных методов. Серологическое типирование, основанное на определении капсульных антигенов (К-антигенов), установило наличие 82 антигенных детерминант [12]. В рутинной практике используется стандартная международная схема, которая позволяет определить 77 серотипов *K. pneumoniae*. Технология типирования *K. pneumoniae* на основе О-антигенов является методически более сложной, что связано с экранированием О-антигенов термостабильной капсулой [12]. Мнения экспертов о количестве серотипов различаются: согласно разным критериям, их насчитывают от 8 до 9 [12, 13]. Из-за субъективности учета результатов и низкой «разрешающей способности» серотипирование вытесняется молекулярно-генетическими методами типирования, к которым относится мультилокусное сиквенс-типирование (MLST) и полногеномное секвенирование. Фаготипирование и типирование на основе бактериоцинов практически не применяются в современной клинической микробиологии. Эффективность клебсиеллезных бактериофагов, используемых для диагностических и лечебных процедур, может быть сомнительной по двум важным причинам. Во-первых, используемые в России бактериофаги не стандартизованы при помощи молекулярно-генетических методов, что не позволяет говорить об их генетической однородности в разных сериях препаратов. Во-вторых, клебсиеллы, как и другие энтеробактерии, могут быстро приобретать резистентность к бактериофагам [14].

Экология и эпидемиология

K. pneumoniae – симбионт человека и животных, который способен выживать в подходящих условиях окружающей среды. Более чем у трети здоровых людей (до 35%),

не связанных с медицинскими учреждениями, кишечник колонизирован *K. pneumoniae* [15]. До 6% здоровых людей являются носителями клебсиеллы на слизистой оболочке верхних дыхательных путей, преимущественно в носоглотке [15, 16]. Реже *K. pneumoniae* может присутствовать на коже, а также на наружных или близких к поверхности участках мочеполовой системы здорового человека. Жизнеспособные клетки *K. pneumoniae* часто обнаруживаются в естественных водоемах, в почве, на культурных и дикорастущих растениях [17, 18]. Высокая концентрация *K. pneumoniae* определяется в сточных водах, навозе и других образцах из окружающей среды животноводческих предприятий. Принципиальное различие между изолятами от человека и штаммами, полученными из окружающей среды, заключается в особенностях строения капсулы [19]. Считается, что капсула является важнейшим адаптивным инструментом для выживания в организме человека.

Клебсиеллы могут выдерживать пересыхание и сохранять жизнеспособность на искусственных поверхностях, что является одной из основ развития нозокомиальных инфекций, вызванных *K. pneumoniae*. Передача инфекции осуществляется преимущественно при помощи контактного механизма, который реализуется «от человека к человеку» через руки, электронные устройства (телефоны, клавиатуры компьютеров и др.), предметы быта, медицинские инструменты [20–23]. Возможна передача *K. pneumoniae* при помощи аэрогенного и фекально-орального механизмов. Описаны случаи заражения пациентов клебсиеллами через инфузионные устройства [16]. Необычная локализация *K. pneumoniae*, ставшая причиной крупной вспышки клебсиеллезной инфекции в отделении интенсивной терапии новорожденных, была обнаружена на накладных ногтях одной из сотрудниц отделения [24]. Возможным источником инфекции могут являться сельскохозяйственные животные, при этом передача клебсиелл человеку может происходить через продукты животноводства [25]. *K. pneumoniae* – микроорганизм, который требует особого внимания из-за его способности вызывать внутрибольничные вспышки с возможностью неблагоприятных исходов, количество которых коррелирует с профилем антибиотикорезистентности штамма возбудителя [26]. Официальная статистика говорит о том, что от 3% до 9% всех внутрибольничных эпидемических вспышек вызваны *K. pneumoniae* [27, 28].

Факторы вирулентности

K. pneumoniae обладает немногочисленными, но эффективными факторами вирулентности, обеспечивающими развитие всех стадий инфекционного процесса, включая адгезию и колонизацию, инвазию и защиту от иммунных эффекторов. Основные вирулентные свойства реализуются за счет капсулы, липополисахарида (ЛПС), пилей, сидерофоров, колибактина и белков наружной мембраны. В геноме некоторых штаммов клебсиелл обнаруживались гены и других потенциальных факторов вирулентности, таких как протеаза HtrA и фосфолипаза D [29, 30].

Капсула (K-антиген) – это структура, состоящая из полисахаридов и уроновых кислот. Полисахариды пред-

ставлены повторяющимися блоками из 2–7 моносахаров (обычно D-глюкозы, D-маннозы, D-галактозы). Капсула крепится к наружной мембране и массивным слоем покрывает микробную клетку [31]. Гены, кодирующие ферменты синтеза капсулы, занимают особое место в геноме *K. pneumoniae* – локус *cps* (от англ. *capsule polysaccharide synthesis* – синтез полисахаридов капсулы). В его составе выделяют 19 генов, среди которых основное значение имеет ген *wzi*. Он кодирует поверхностный белок, участвующий в сборке капсулы на наружной мембране клетки, и присутствует у всех капсульных штаммов *K. pneumoniae* [32, 33]. Строение гена *wzi* определяет принадлежность клебсиеллы к капсульному серологическому типу или K-серотипу, что легло в основу *wzi*-типирования – генетического метода определения капсульного серотипа. Набор других генов в локусе *cps* отличается у разных изолятов и не зависит от K-серотипа. На сегодняшний день известно 77 K-серотипов и 135 соответствующих им *wzi*-типов [34]. Отдельно выделяют серотипы K1 и K2, представители которых наиболее распространены в клинической практике и часто обладают гипермукоидным фенотипом [35]. Считается, что гипермукоидные штаммы, которые обладают способностью продуцировать избыточное количество слизи, ассоциированы с особо тяжелым и даже фатальным течением клебсиеллезной инфекции, поэтому они получили название гипервирулентных [36]. Если вспомнить, что бактериальная слизь является результатом сброса капсульного материала во внеклеточную среду, то мукоидность штамма напрямую связана с уровнем продукции капсульных полисахаридов. Гиперпродукция капсульных полисахаридов возникает под действием положительных регуляторов экспрессии локуса *cps* – генов *rpmA*, *rscB* – или при наличии особой аллели гена *wzy*-полимеразы – *wzy_K1 (magA)* [37–40]. Ген *rpmA* (от англ. *regulator of mucoid phenotype A* – регулятор мукоидного фенотипа A) входит в состав плазмиды pLVPK (от англ. *large virulence plasmid of K. pneumoniae* – большая плазида *K. pneumoniae*, ассоциированная с вирулентностью), то есть *rpmA*-зависимая гиперпродукция капсульных полисахаридов определяется наличием данной плазмиды у конкретного изолята [37]. Ген *rscB* – хромосомный ген двухкомпонентной регуляторной системы Rcs, экспрессия которого увеличивается под действием внешних стимулов, таких как воздействие лизоцима, оксидативный стресс, повреждение пептидогликана клеточной стенки и др. [41].

Повышенная вирулентность гипермукоидных изолятов доказана на инфекционных моделях. Напротив, изоляты со сниженной продукцией капсульных полисахаридов (например, изоляты, не несущие ген *rpmA*) обладали слабой вирулентностью, что указывает на особое значение капсулы в развитии инфекционного процесса [42].

Наличие капсулы обеспечивает способность *K. pneumoniae* ускользать от иммунного ответа макроорганизма, включая защиту от фагоцитоза, катионных антимикробных пептидов (КАП), системы комплемента. Капсула может нарушать процесс фагоцитоза на двух стадиях: хемотаксиса и адгезии. В исследовании Regueiro V. и соавт. показано, что капсульные штаммы слабо стимулируют выработку молекул ИЛ-8 и ICAM-1, вследствие

чего замедляется миграция нейтрофилов в очаг воспаления [43]. Кроме того, в результате нарушения активации системы комплемента снижается концентрация хемоаттрактантов, в том числе компонентов комплемента С3а и С5а. Капсула маскирует поверхностные структуры клебсиелл (ЛПС, порины), необходимые для прямой и опсонин-зависимой адгезии фагоцитов [44, 45]. Протеины легочного сурфактанта (SP) являются опсонинами, активирующими макрофагальный фагоцитоз. Однако капсула гипервирулентных серотипов нарушает SP-опосредованную опсонизацию *K. pneumoniae*. Кабха К. и соавт. показали, что один из типов SP (SP-A) не влияет на фагоцитоз гипервирулентных бактерий серотипа K2, однако усиливает фагоцитоз легочными макрофагами представителей других серотипов [46]. Другой тип SP (SP-D) не активен в отношении любых капсульных серотипов и связывает только бескапсульные штаммы [47]. Капсульные полисахариды, покрывая поверхность бактериальной клетки, нейтрализуют отрицательный заряд наружной мембраны и таким образом ограничивают электростатическое взаимодействие КАП с клеточной стенкой. Доказано, что капсула препятствует бактерицидному действию таких КАП, как альфа- и бета-дефензин 1, протамина сульфат [48].

Капсула нарушает активацию системы комплемента путем экранирования поверхностных структур – активаторов комплемента (эпитопов антигенов, необходимых для антителозависимого связывания компонента комплемента C1q, и белка наружной мембраны OmpK36, способного связывать компонент C1q без участия антител) [49, 50]. В конечном счете это приводит к снижению антимикробной активности комплемента и подавлению комплемент-зависимого фагоцитоза. Однако К-антиген некоторых изолятов *K. pneumoniae* (серотипы K2, K21a, K36, K50) может непосредственно активировать систему комплемента по лектиновому пути за счет наличия в их составе дисахаридов, состоящих из остатков маннозы или рамнозы [51].

Молекула ЛПС – неотъемлемая часть наружной мембраны всех грамотрицательных бактерий, включая *K. pneumoniae*, – состоит из трех частей. Первая часть – липид А – гидрофобное соединение, закрепленное на наружной мембране бактерии. Вторая – олигосахаридное ядро – соединяет липид А с третьей частью – полисахаридной цепочкой (О-полисахарид, О-антиген). Липид А и олигосахаридное ядро имеют консервативное строение, их химическую основу составляют липид-ассоциированные глюкозамин и олигосахариды (8–15 моносахаридов) соответственно. Полисахаридная цепочка обладает антигенными свойствами, имеет высоковарибельное строение и служит признаком для разделения *K. pneumoniae* на О-серотипы [52, 53]. Серотипы O1, O2 и O3 являются наиболее распространенными и выявляются в 80% случаев инфекций, вызванных *K. pneumoniae* [5]. Полисахаридные цепочки серотипов O1 и O2 по химическому строению представляют собой D-галактан I, основой О-полисахарида серотипа O3 служит полимер маннозы [54].

Ферменты синтеза липида А, олигосахаридного ядра и О-полисахарида кодируются генами локусов *lpx*, *wa* и *wb* (*rfb*) соответственно. Структура локуса *lpx* явля-

ется консервативной [53, 55]. Группы генов *rfb* и *wa* различаются у разных штаммов *K. pneumoniae*, однако корреляции между структурой данных локусов и О-серотипом не обнаружено [55]. Локус *rfb* наиболее подробно описан у штаммов, содержащих D-галактан I в составе ЛПС. Он включает 6 генов, разделяемых на три группы в зависимости от функции кодируемых ими ферментов: 1) ген *glf* (ферменты синтеза моносахаров), 2) гены *wbbM*, *wbbN* и *wbbO* (ферменты синтеза субъединиц полисахаридов), 3) гены *wzm* и *wzt* (ферменты сборки и транспорта полисахарида через мембрану) [55]. Локус *wa* имеет два типа строения, различающихся по двум генам: тип 1 несет гены *wabI* и *wabJ*, тип 2 – гены *wabK* и *wabM*, при этом штаммы с локусом *wa* типа 2 обладают большей вирулентностью [56].

Наряду со своей основной функцией – стабилизацией наружной мембраны бактериальной клетки – ЛПС защищает бактерию от эффекторов иммунитета (система комплемента, фагоциты, КАП) за счет модификации своей химической структуры, а в свободной форме (при разрушении мембраны) оказывает токсическое воздействие на клетки макроорганизма [57, 58]. Дикие штаммы *K. pneumoniae*, несущие полноразмерный ЛПС с О-полисахаридом («smooth LPS», S-форма), устойчивы к бактерицидному действию системы комплемента, так как мембраноатакующий комплекс даже при отсутствии капсулы формируется на большом расстоянии от наружной мембраны и не может осуществлять лизис бактерии [44, 45]. Однако «smooth LPS» не защищает от комплемент-зависимого фагоцитоза. У штаммов с мутациями в генах ферментов синтеза ЛПС (ген гликозилтрансферазы I – *wa*A, гены ацетилтрансфераз – *lpxL*, *lpxM*, *lpxP* и др.) формируется «rough LPS» (R-форма) – ЛПС без полисахаридной цепи или с укороченной полисахаридной цепью [59]. Связывание компонентов комплемента с «rough LPS» ведет к формированию мембраноатакующего комплекса на наружной мембране и лизису бактерии [44, 45].

Основной ЛПС-опосредованный механизм защиты *K. pneumoniae* от иммунных эффекторов заключается в модификации липида А. Существует несколько вариантов модификации: присоединение пальмита, аминокислот, фосфоэтанолamina или гидроксимиристата [60]. Присоединение пальмита происходит при участии ацетилтрансферазы *PagP*, гидроксимиристата – диоксигеназы *lpxO* и трансферазы *lpxL2*. Присоединение аминокислот и фосфоэтанолamina осуществляется трансферазами *ArgT* (кодируется геном оперона *pmrF*) и *EptA* (кодируется геном *pmrC*) соответственно. Активация экспрессии гена *lpxO* происходит под действием двухкомпонентной регуляторной системы *PhoP/Q*, работа которой заторможена у диких штаммов негативным регулятором *MgrB*. Экспрессия *pagP*, *pmrF* и *pmrC* регулируется на трех уровнях: усиливается под влиянием двухкомпонентной регуляторной системы *PmrA/B* (*BasS/R*), которая активируется *MgrB*-зависимой системой *PhoP/Q* [60–62]. Дополнительными внешними стимулами для активации *PmrA/B* служит снижение концентрации Fe^{3+} , для активации *PhoP/Q* – снижение концентрации двухвалентных катионов. Интересно, что оперон *pmrF* и ген ацетилтрансферазы *PagP* активируются при экспозиции *K. pneumoniae* с полимиксином В [63].

При модификации липида А изменяется заряд наружной мембраны *K. pneumoniae*, что препятствует бактерицидному действию КАП [64]. Модификация липида А приводит к нарушению запуска системного иммунного ответа через TLR4-рецептор фагоцитов, который обычно активируется нативным ЛПС. TLR4-зависимая активация иммунного ответа заключается в образовании комплекса «нативный ЛПС + ЛПС-связывающий протеин + растворимая форма CD-14 + TLR4». Это приводит к стимуляции фагоцитов и продукции активных форм кислорода и медиаторов воспаления (тромбоксан А2, лейкотриен С4, простагландин Е2, ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-15). Данная реакция, направленная на элиминацию бактерий, может приобретать неконтролируемое развитие и приводить к генерализации воспалительного процесса вплоть до тромбгеморрагического синдрома и полиорганной недостаточности [57]. При гибели бактерий и разрушении наружной мембраны высвобождается большое количество ЛПС в молекулярной форме. Свободный ЛПС обладает пирогенным действием, а на молекулярном уровне проявляет мембранотоксический эффект: вызывает дестабилизацию клеточной мембраны и образование пор в билипидном слое [58].

Для адгезии на слизистых оболочках макроорганизма клебсиеллы используют пили (фимбрии) – filamentозные структуры длиной 10 мкм и диаметром от 1 до 11 нм. У *K. pneumoniae* обнаружено два типа пилей: тип 1 кодируется геном *fim*, тип 3 – генным кластером *mrk*. Пили типа 1 являются основным фактором адгезии; главная функция пилей типа 3 – участие в формировании биопленки [65]. По данным Alcantar-Curiel M. и соавт., пили типа 1 экспрессируются практически у всех изолятов *K. pneumoniae*, пили типа 3 – только у 57% штаммов [66]. Наиболее интенсивное биопленкообразование при этом демонстрируют гипервирулентные изоляты серотипа K1 [67]. Способность к биопленкообразованию – одно из основных вирулентных свойств *K. pneumoniae*, так как в составе биопленки бактерии становятся «недосягаемыми» для факторов иммунитета макроорганизма (фагоцитов, системы комплемента, антимикробных пептидов) [68]. Внеклеточный матрикс биопленок *K. pneumoniae* характеризуется высокой концентрацией экзополисахаридов (полимеров, включающих остатки глюкозы, галактозы, рамнозы, глюкуроновые кислоты и глюкозамины), небольшим содержанием нуклеиновых кислот и целлюлозы. Содержание белков в матриксе составляет в среднем 30% [69, 70]. Процесс биопленкообразования находится под контролем вторичного мессенджера c-di-GMP (циклический димер гуанозинмонофосфата), который регулирует экспрессию генов кластера *mrc*, взаимодействуя с регулятором MrgH [71, 72]. Это приводит к активации ферментов Vcs (целлюлозо-синтаз) и стимуляции продукции внеклеточного матрикса. Формирование биопленок усиливается при действии на *K. pneumoniae* некоторых АМП – гентамицина, амикацина, тетрациклина. Воздействие левофлоксацина и цiproфлоксацина, напротив, уменьшает биопленкообразование [73].

Важными факторами патогенеза инфекции являются сидерофоры – низкомолекулярные соединения, секретируемые бактериями для связывания ионов железа и

их доставки в бактериальную клетку через специальные рецепторы. Бактериальные сидерофоры лишают клетки человека ионов железа, что приводит к метаболическим нарушениям вплоть до клеточной гибели [74]. Уровень экспрессии сидерофоров зависит от концентрации железа в бактериальной клетке. При перенасыщении бактерии железом ионы Fe^{2+} связывается с репрессором Fur (от англ. *Ferric uptake regulator* – регулятор поглощения железа). Образовавшийся комплекс, взаимодействуя с консенсусной последовательностью в области промотора, снижает транскрипцию генов сидерофоров [75]. Следует отметить, что помимо регуляции синтеза сидерофоров, Fur участвует в снижении уровня экспрессии *trpA* и генов синтеза колибактина.

Сидерофоры *K. pneumoniae* представлены энтеробактином, иерсинобактином, сальмохелином и аэробактином. Энтеробактин кодируется генным кластером *entABCDEF* и является наиболее распространенным сидерофором клинических штаммов *K. pneumoniae* [76]. Особенность энтеробактина заключается в том, что он может инактивироваться липокалином 2 – белком, секретуемым нейтрофилами и эпителиальными клетками дыхательных путей. В исследовании Bachman M. и соавт. показано, что энтеробактинопродуцирующие штаммы *K. pneumoniae* были авирулентны в дыхательных путях мышей, в организме которых секретировался липокалин 2. Однако штаммы, продуцирующие два вида сидерофоров – энтеробактин и иерсинобактин (сидерофор, кодируемый геном *irp*), – не теряли способности вызывать развитие инфекционного процесса [77, 78]. Иерсинобактин, в отличие от энтеробактина, связывается плазменным белком трансферрином, поэтому иерсинобактинопродуцирующие штаммы *K. pneumoniae*, не секретирующие других сидерофоров, не способны к диссеминации [79]. Клебсиеллы способны продуцировать гликозилированную форму энтеробактина, которая получила название сальмохелин. Сальмохелин кодируется генным кластером *iroA* и обнаруживается у 2% клинических штаммов *K. pneumoniae* [77]. Продукция аэробактина определяется наличием генного кластера *iucABCDiutA*, входящего в состав плазмиды pLVPK [80]. Сальмохелин и аэробактин не связываются тканевыми белками, поэтому они являются более «выгодными» сидерофорами для выживания в организме человека, чем энтеробактин и иерсинобактин. Считается, что у гипервирулентных штаммов чаще встречаются сальмохелин или аэробактин.

Колибактин – экзотоксин из группы цикломодулинов – способен вызывать повреждения ДНК, возникновение анафазных мостов и хромосомных aberrаций в эукариотических клетках [81, 82]. Ферменты синтеза колибактина – пептидсинтазы и поликетидсинтазы – кодируются геномным островом *pks*, содержащим 19 генов (*clbA* – *clbS*) [82]. Внешними стимулами для повышения продукции генов *pks* являются факторы химического и физического стресса. В частности, снижение концентрации ионов железа в среде стимулирует транскрипцию *clbA* через регулятор Fur и регуляторную РНК RyhB [83, 84]. Наличие *pks* более характерно для гипервирулентных штаммов серотипа K1 и регистрируется у 78,8% из них [85].

Порины наружной мембраны обеспечивают транс-

порт питательных веществ в бактериальную клетку. Большое значение поринов в развитии инфекционного процесса доказано многочисленными исследованиями. Например, в работе Tsai Y. и соавт. показано, что штаммы, несущие порины OmpK35 и OmpK36, менее чувствительны к фагоцитозу нейтрофилами и более вирулентны в инфекционных моделях, чем мутантные Δ OmpK35/36 штаммы [86]. Уровень экспрессии поринов зависит от осмотических характеристик среды: при высокой осмолярности активно экспрессируется OmpK36, при низкой осмолярности экспрессируются оба порина – OmpK35 и OmpK36 [87].

В целом *K. pneumoniae* не имеет каких-то особенных факторов вирулентности, аналоги которых не существовали бы у других оппортунистических бактерий. Более того, вирулентность некоторых других оппортунистов выглядит более угрожающей. Например, *P. aeruginosa* может не только иметь гипермукоидный фенотип, но и продуцировать целый набор экзотоксинов. Это ставит под сомнение гипотезу о том, что вирулентные свойства способны быть главной причиной оппортунистического успеха клебсиелл.

Устойчивость к антибиотикам

Главная причина опасности современных госпитальных штаммов *K. pneumoniae* кроется в их способности проявлять нечувствительность к антибиотикам. Именно резистентность делает клебсиелл лидерами среди оппортунистов. Это наглядно подтверждается статистикой распространения устойчивых изолятов. Среди нозокомиальных штаммов *K. pneumoniae*, выделенных в России в 2015–2016 гг., 75,6% изолятов были продуцентами бета-лактамаз расширенного спектра, 90,2% изолятов были устойчивы к цефотаксиму, 51,2% изолятов – к фосфомицину, 26,5% изолятов – к карбапенемам, 9,4% изолятов – к колистину [88]. Несмотря на то что Европейские данные по резистентности клебсиелл отличаются большой вариабельностью, можно утверждать, что в ряде стран Европы ситуация с резистентностью *K. pneumoniae* к важнейшим группам АМП является критической. Резистентность к карбапенемам среди штаммов, выделенных от пациентов в 2018 г., варьировала от 0–0,1% в Люксембурге и Норвегии до 63,9% в Греции (<http://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>). Аналогичная картина наблюдалась с другими антибиотиками: устойчивость к фторхинолонам колебалась от 0% (Исландия) до 68,2% (Польша), устойчивость к аминогликозидам – от 0% (Исландия) до 59,2% (Болгария).

K. pneumoniae обладает природной (видовой) резистентностью к незащищенным пенициллинам, включая ампициллин, а также к макролидам, гликопептидам, линкозамидам, стрептограминам, рифампицину, даптомицину, фузидовой кислоте (фузидину) и линезолиду (Европейский комитет по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST), www.eucast.org; Институт клинических и лабораторных стандартов (CLSI), www.clsi.org). Адаптивная резистентность *K. pneumoniae* детерминируется внутренними генетическими перестройками или генетическим материалом, приобретенным клебсиеллами путем горизонтального

переноса от резистентного микробного окружения. Адаптивная резистентность может обеспечить защиту клебсиелл от всех известных классов АМП.

Главный механизм устойчивости *K. pneumoniae* к бета-лактамам антибиотикам – это ферменты-гидролазы, получившие название бета-лактамаз. У *K. pneumoniae* были обнаружены представители бета-лактамаз всех четырех классов по Ambler: A (группы SHV, TEM, CTX-M, PER, KPS, GES), B (группы IMP, VIM, NDM, GIM, SIM), C (группы CMY, FOX, MOX, DHA) и D (группа OXA) [89–91]. Бета-лактамазы объединяются в классы по структурным особенностям, но не по функциональной активности. Функциональная активность бета-лактамаз определяется двумя критериями: перечнем гидролизуемых бета-лактамов антибиотиков и отношением к ингибиторам бета-лактамаз (клавуланат, сульбактам, тазобактам). В целом проблема функциональной активности бета-лактамаз является примером сложности, которая не только не решена, но даже не оценена по достоинству. Предлагаем рассмотреть сложность указанной проблемы на примере бета-лактамаз группы SHV. Сейчас можно говорить о 34 подгруппах SHV, для которых было корректно доказано участие в формировании резистентности *K. pneumoniae* к бета-лактамам антибиотикам [92]. Если следовать функциональной классификации Bush K. и соавт. (1995), то многие из SHV-бета-лактамаз *K. pneumoniae* демонстрируют активность групп 2b, 2br, 2be [93]. Ферменты SHV функциональной группы 2b (типичный представитель – SHV-1) гидролизуют пенициллины, включая аминопенициллины (ампициллин), ранние цефалоспорины (цефалоридин, цефалотин), и инактивируются клавулановой кислотой, сульбактамом и тазобактамом [94]. Бета-лактамазы SHV функциональной группы 2br (SHV-56, SHV-107 и др.) отличаются устойчивостью к клавуланату, сульбактаму и тазобактаму [95, 96]. Бета-лактамазы SHV функциональной группы 2be (SHV-5, SHV-12 и др.) гидролизуют цефотаксим, цефтазидим, цефтриаксон, цефепим, монобактамы (азтреонам), инактивируются клавуланатом, сульбактамом, тазобактамом [97, 98]. При этом существует много вариантов SHV, спектр функциональной активности которых не укладывается в рамки классификации Bush K. и соавт. (1995). Например, SHV-2 гидролизует пенициллины, цефалоспорины III поколения и азтреонам, а SHV-2a, которая отличается от SHV-2 заменой всего одной аминокислоты (при замене в гене bla_{SHV-2} нуклеотидов всего в двух позициях: 92 (T→A), и 402 (A→G)), проявляет совсем другую активность. Она гидролизует пенициллины и цефотаксим, но не цефокситин, цефтазидим, азтреонам [99, 100]. Описаны подгруппы SHV (например, SHV-38), которые, в дополнение к пенициллинам и цефалоспорином, гидролизуют имипенем [101]. Запутанность информации о функциях бета-лактамаз возникает еще из-за того, что к настоящему моменту зарегистрированы десятки вариантов SHV, для генов которых полностью установлены нуклеотидные последовательности, но спектр функциональной активности этих бета-лактамаз не подтвержден корректными исследованиями (The Comprehensive Antibiotic Resistance Database, <https://card.mcmaster.ca>). Под корректным описанием функциональной активности бета-лактамаз мы понимаем биохимическое под-

тверждение гидролиза антибиотиков или хотя бы полноценную расшифровку механизмов резистентности для штаммов, несущих гены бета-лактамаз. По-видимому, функциональное разнообразие ферментов группы SHV является правилом, которому подчиняются многие другие группы бета-лактамаз, включая TEM, CTX-M, OXA. Неопределенность усиливается часто встречающимися сочетаниями различных механизмов резистентности, синергетический эффект которых приводит к качественным изменениям резистентности. Например, сочетание продукции CTX-M (бета-лактамаза расширенного спектра) со снижением проницаемости наружной мембраны и активацией эффлюкс-насосов у *K. pneumoniae* приводит к возникновению устойчивости к эртапенему [102].

Функционально более однородным классом бета-лактамаз являются представители класса В – металло-бета-лактамазы, которые способны гидролизировать пенициллины, ингибиторозащищенные пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, но не монобактамы. Как уже говорилось, у клинических изолятов *K. pneumoniae*, были обнаружены металло-бета-лактамазы групп IMP, VIM, NDM, GIM, SIM.

Устойчивость к бета-лактамам антибиотикам может быть не связана с бета-лактамазами. Она может

быть следствием модификации пенициллинсвязывающих белков, активацией эффлюкс-насосов (AcrAB-TolC, KpnGH, KpnEF), а также поломкой поринов (OmpK35, OmpK36, LamB, PhoE, KpnO), обеспечивающих транспорт бета-лактамов внутрь бактериальной клетки [103].

Анализ накопленной информации о функции бета-лактамаз позволяет сделать важный вывод: выявление у клинических изолятов групповых генов бета-лактамаз без определения их принадлежности к конкретной подгруппе не имеет значения для клинической практики. Количество функциональных разновидностей бета-лактамаз при этом очень велико: только генов *bla_{SHV}* у энтеробактерий сейчас насчитывается 189 вариантов, и их число постоянно растет. Поэтому для выбора терапии на основе данных генетического анализа должны быть созданы биоинформационные инструменты, позволяющие по наличию конкретного варианта гена *bla* быстро определить оптимальные для лечения антибиотики.

Резистентность к наиболее широко применяемым антибиотикам других классов реализуется через механизмы, основные из которых представлены в Таблице 1.

Следует подчеркнуть, что изоляты *K. pneumoniae* могут расцениваться как «исключительно резистентные»

Таблица 1. Механизмы резистентности *K. pneumoniae* к антибиотикам, не относящимся к классу бета-лактамов

Класс антибиотиков	Мишень для антибиотика	Механизм резистентности				
		Нарушение проницаемости	Инактивация антибиотика	Модификация мишени	Защита мишени	Эффлюкс антибиотика
Фторхинолоны	ДНК-гираза, топоизомераза IV	Потеря порина OmpK35 [104]	Инактивация фторхинолонов аминогликозид-ацетилтрансферазой AAC(6')-Ib [105]	Мутации в генах ДНК-гиразы (<i>gyrA</i>) и топоизомеразы IV (<i>parC</i>) [104]	Белки, экранирующие мишени фторхинолонов, гены которых (семейство <i>qnl</i>) переносятся плазмидами [106, 107]	Гиперфункция эффлюкс-насосов AcrAB-TolC, KmrA, KpnGH [103, 108]; эффлюкс-насосы цитоплазматической мембраны, гены которых <i>ohqAB</i> и <i>qerA</i> переносятся плазмидами [105, 109]
Аминогликозиды	16S рРНК в составе 30S субъединицы рибосомы	Для <i>K. pneumoniae</i> отсутствуют корректные данные	Инактивация аминогликозидов аминогликозид-ацетилтрансферазой AAC(6')-Ib и аминогликозид-фосфотрансферазой (APH) [105, 110]	Метилирование 16S рРНК метилтрансферазами, включая метилтрансферазы (ArmA, RmtB, RmtC и др.), гены которых переносятся плазмидами; мутации в гене <i>rrs</i> , кодирующем 16S РНК [110, 111]	Для <i>K. pneumoniae</i> отсутствуют корректные данные	Гиперфункция эффлюкс-насоса AcrAD [110]
Тетрациклины	16S рРНК в составе 30S субъединицы рибосомы, тигециклин имеет дополнительную мишень – 23S рРНК в составе 70S рибосомы	Поломки поринов OmpC ^{KP} [112]	Тетрациклин-инактивирующий фермент TetX, гены которого переносятся плазмидами, инактивирует тетрациклины путем гидроксирования/окисления [113]	Мутации в генах 10S протеина рибосомы [114]	Протеины TetM, TetS, TetW, гены которых переносятся плазмидами, катализируют GTP-зависимое удаление тетрациклинов с рибосом [115]	Гиперфункция эффлюкс-насосов AdeABC, KpnEF, KexD, AcrAB-TolC и OqxAB [103, 116-118]; эффлюкс-насосы TetA, TetB, TetC, TetD, TetE, TetL, гены которых переносятся плазмидами [119, 120]

Продолжение табл. 1

Класс антибиотиков	Мишень для антибиотика	Механизм резистентности				
		Нарушение проницаемости	Инактивация антибиотика	Модификация мишени	Защита мишени	Эффлюкс антибиотика
Хлорамфеникол	23S рРНК в составе 50S субъединицы рибосомы	Поломка порина OmpK35 [121]	Инактивация CHL-ацетилтрансферазами, гены которых (<i>cat</i>) переносятся плазмидами [122]	Возможность модификации мишени вследствие мутации показана в эксперименте <i>in vitro</i> ; учитывая консервативность сайта связывания хлорамфеникола, резистентность к хлорамфениколу, связанная с модификацией мишени, крайне редко встречается у клинических изолятов <i>K. pneumoniae</i> [123]	Для <i>K. pneumoniae</i> отсутствуют корректные данные	Гиперфункция эффлюкс-насоса AcrAB-TolC [124]; эффлюкс-насосы CmlA, FloR, гены которых переносятся плазмидами [124, 125]
Фосфомицин	Фермент MurA или UDP-N-ацетилглюкозаминенолпирувилтрансфераза, участвующая в синтезе пептидогликана	Подавление функции (функциональная и за счет мутаций в генах <i>glpT</i> и <i>uhpT</i>) GlpT- и UhpT-транспортеров, обеспечивающих транспорт фосфомицина через наружную мембрану [126]	Инактивация фосфомицина ферментом FosA [127, 128]	Мутации (главным образом, замены нуклеотидов) в гене <i>murA</i> [126]	Для <i>K. pneumoniae</i> отсутствуют корректные данные	Для <i>K. pneumoniae</i> отсутствуют корректные данные
Нитрофураны	Продукты распада нитрофуранов внутри бактерии повреждают рибосомальные белки, ДНК и другие критически важные для бактерии молекулы	Для <i>K. pneumoniae</i> отсутствуют корректные данные	Для <i>K. pneumoniae</i> отсутствуют корректные данные	Для <i>K. pneumoniae</i> отсутствуют корректные данные	Для <i>K. pneumoniae</i> отсутствуют корректные данные	Гиперфункция эффлюкс-насоса AcrAB-TolC и OqxAB [129]
Сульфаниламиды, триметоприм	Воздействуя на дигидроптероатсинтетазу (сульфаниламиды) или на дигидрофолатредуктазу (триметоприм), нарушают синтез тетрагидрофолиевой кислоты, являющейся предшественником тимидина	Для <i>K. pneumoniae</i> отсутствуют корректные данные	Передаваемые плазмидами гены семейства <i>sul</i> кодируют выработку дигидроптероатсинтазы с высокой устойчивостью к сульфаниламидам [130]; передаваемые плазмидами гены семейства <i>dfr</i> (<i>dfrA25</i>) кодируют выработку дегидрофолатредуктазы с высокой устойчивостью к триметоприму [131]	Для <i>K. pneumoniae</i> отсутствуют корректные данные	Для <i>K. pneumoniae</i> отсутствуют корректные данные	Для <i>K. pneumoniae</i> отсутствуют корректные данные
Колистин	Повреждает мембранные структуры, включая главную мишень – ЛПС	Для <i>K. pneumoniae</i> отсутствуют корректные данные	Для <i>K. pneumoniae</i> отсутствуют корректные данные	Мутации в гене <i>tgrV</i> , который регулирует синтез ЛПС [132]; переносимый плазмидами ген <i>tsg-1</i> кодирует фермент фосфатидилэтноламинотрансферазу, которая нарушает нормальный синтез ЛПС [133]	Для <i>K. pneumoniae</i> отсутствуют корректные данные	Для <i>K. pneumoniae</i> отсутствуют корректные данные

(exceptional resistant phenotype) только в случае их резистентности к колистину.

Часто гены резистентности в геномах клинических изолятов *K. pneumoniae* находятся в составе генных кассет/интегронов. Такая организация нужна для реализации множественной резистентности наиболее экономным способом. В базе данных The Integron Database INTEGRALL (<http://integrral.bio.ua.pt/>), собирающей данные об интегронах, имеется около одной тысячи записей об интегронах в геномах *K. pneumoniae*, которые несут гены резистентности (данные на август 2019 г.).

Говоря об адаптивной резистентности, следует вспомнить универсальный механизм формирования резистентности, связанный с перемещением вставочных элементов (IS), включая транспозоны, в гены пориновых структур, а также в сайты, репрессирющие эффлюкс-насосы либо кодирующие синтез мишеней. Благодаря этому механизму *K. pneumoniae* может быстро приобретать резистентность к представителям всех классов АМП.

Не стоит забывать о феномене биопленочной антибиотикорезистентности – форме устойчивости к АМП, которая проявляется в случае образования биопленок [134]. Доказано, что матрикс биопленок *K. pneumoniae* может обеспечивать защиту биопленочных клеток от бета-лактамов, фторхинолонов, аминогликозидов [135, 136].

В целом возможности нейтрализации антибиотиков у *K. pneumoniae* поражают своим разнообразием и не оставляют шанса победить резистентность простыми методами. Медицинское сообщество должно быть настроено на длительную и непрерывную борьбу с резистентностью, включающую многоуровневые мероприятия с вовлечением не только медицинской практики, но и науки, производства, сельского хозяйства, средств массовой информации.

Заболелания, связанные с *K. pneumoniae*

Все основные клинические проявления клебсиеллезной инфекции у человека были описаны еще в конце XIX – начале XX вв. При этом следует признать, что говоря о растущей опасности *K. pneumoniae*, мы не имеем в виду увеличение заболеваемости. Swartz E. и Rohde P. в 1946 г. писали о том, что в 6,8% случаев из очагов инфекции различной локализации были выделены палочки Фридлиндера (идентификация проводилась в соответствии с критериями того времени) [36]. Современные данные по заболеваемости принципиально не отличаются от статистики 1946 г.: в начале XXI в. в США 9,9% инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, были вызваны *K. pneumoniae* [3]. Рассмотрение *K. pneumoniae* как лидирующего оппортунистического патогена обусловлено не столько знаниями об усилении вирулентности клебсиелл в течение последнего столетия, сколько эволюцией ее устойчивости к АМП.

В Таблице 2 перечислены виды заболеваний, этиологическим фактором которых является *K. pneumoniae*. Как видно из таблицы, клебсиеллы могут поражать все органы и системы. Как правило, клебсиеллезная инфекция возникает у иммунокомпрометированных людей,

Таблица 2. Заболевания, этиопатогенез которых связан с *K. pneumoniae*

Заболелание	Источник
Инфекции дыхательных путей, включая пневмонию*, эмпиему, фарингит	[137–139]
Урогенитальные инфекции	[140, 141]
Инфекции кровотока	[142, 143]
Менингит, абсцесс мозга, субдуральный абсцесс	[144–147]
Абсцесс печени	[147, 148]
Панкреатит, абсцесс поджелудочной железы	[149]
Раневые инфекции, гнойные и/или некротические инфекции мягких тканей, кожи, ногтей	[150–152]
Девайс-ассоциированные инфекции	[153–155]
Перикардит, эндокардит	[156, 157]
Инфекции ЛОР-органов (отит, синусит)	[146, 158]
Эндофталмит и другие поражения органа зрения	[147, 159, 160]
Гастроэнтерит, некротизирующий энтероколит, диарея у детей раннего возраста	[161–163]
Остеомиелит	[164]
Атрофический ринит (озена)**	[165]
Риносклерома***	[166]
Простатит, абсцесс простаты	[167, 168]
Инфекционный тромбоз крупных вен, тромбоз яремной вены (синдром Лемьера)	[169]

* Пневмония, вызванная *K. pneumoniae*, по клиническим признакам может быть очень похожа на пневмококковую долевую пневмонию, но отличается характером экссудата (мокроты): при клебсиеллезной пневмонии мокрота напоминает «желе из смородины» («currant jelly»), тогда как при пневмококковой пневмонии имеет «цвет ржавчины» («rust-colored»).

** Часто вызывается подвидом *K. pneumoniae* subsp. *ozaenae*.

*** Вызывается преимущественно подвидом *K. pneumoniae* subsp. *rhinoscleromatis*.

иногда – у новорожденных. Наиболее частыми заболеваниями, связанными с *K. pneumoniae*, являются инфекции дыхательной и мочеполовой систем. Известны работы, в которых прослеживается корреляция между клональной и MLST-принадлежностью изолята *K. pneumoniae* и локализацией инфекции. Например, изоляты *K. pneumoniae*, принадлежащие к ST23, вызывали более 35% (n = 18) случаев абсцесса печени, тогда как примерно 65% (n = 33) случаев были распределены между изолятами 19 других сиквенс-типов [170]. В целом считается, что корреляция вирулентности с принадлежностью к клональному комплексу выражена сильнее, чем корреляция вирулентности с принадлежностью к серотипу [171].

В большинстве случаев клинические проявления клебсиеллезной инфекции похожи на другие оппортунистические инфекции. Исключение составляют случаи, возбудителями которых являются гипервирулентные штаммы *K. pneumoniae*, молекулярно-генетические особенности которых были описаны выше. Выделение из очага инфекции гипервирулентного штамма говорит об особой

тяжести заболевания. А сочетание гипервирулентности с особыми формами резистентности (множественная резистентность, экстремальная резистентность, панрезистентность) позволяет предположить крайне неблагоприятный прогноз. Следует подчеркнуть, что подвиды *K. pneumoniae* subsp. *rhinoscleromatis* и *K. pneumoniae* subsp. *ozaenae* могут вызвать не только риносклерому и озену, но и многие типичные для *K. pneumoniae* subsp. *pneumoniae* патологические процессы, включая пневмонию, инфекции кровотока, менингиты, абсцессы. Впрочем, возможна и обратная картина: описаны редкие случаи, когда *K. pneumoniae* subsp. *pneumoniae* вызывала заболевание с клинической картиной риносклеромы или атрофического ринита.

K. pneumoniae может участвовать в патогенезе полимикробной инфекции. Ранее нами было описано 19 случаев полимикробной инфекции кровотока у детей, из которых в 32% (6/19) случаев была выделена *K. pneumoniae* [172]. *K. pneumoniae* была выделена из крови в сочетаниях с *Enterobacter aerogenes* (по новой классификации – *Klebsiella aerogenes*), *Enterococcus faecalis*, *Serratia marcescens*, *A. baumannii*, *A. baumannii* и *E. faecalis*, *A. baumannii* и *P. aeruginosa*.

Следует помнить, что иногда клиническая картина инфекции, вызванной *K. pneumoniae*, может быть неотличима от заболеваний, вызванных другими видами *Klebsiella* spp., включая *K. quasipneumoniae*, *K. variicola* и *K. oxytoca* [173, 174].

Диагностика

Необходимо осознать, что современная диагностика клебсиеллезной инфекции не должна ограничиваться только выделением и идентификацией возбудителя. Она должна включать определение спектра антибиотикорезистентности выделенного штамма, а в случае подозрения на внутрибольничную вспышку – его типирование. Клебсиелла хорошо растет на простых питательных средах, однако в современной микробиологии для ее выделения логичнее применять хромогенные среды. Наряду с общими признаками рода *Klebsiella* (характерная морфологическая форма, отрицательная окраска по Граму, наличие капсулы), к специфическим признакам вида *K. pneumoniae* следует отнести способность ферментировать лактозу при +44,5°C с образованием газа, неспособность расти при +10°C, положительные результаты серотипирования [10]. В настоящее время самым оптимальным методом для идентификации клебсиелл является MALDI-TOF масс-спектрометрия, которая позволяет проводить типирование штаммов, относящихся к

различным филогенетическим группам *K. pneumoniae* [175–177]. Масс-спектрометрическая идентификация и типирование основаны на получении масс-спектров, которые отражают высокую специфичность протеомных профилей вида, подвидов и типов *K. pneumoniae*. MALDI-TOF масс-спектрометрия позволяет различать штаммы, которые не могут быть дифференцированы при помощи серотипирования.

Еще один метод идентификации *K. pneumoniae* – полимеразная цепная реакция (ПЦР) с использованием коммерческих тест-систем [178]. Достоинством ПЦР-диагностики является возможность идентификации клебсиелл непосредственно в биологическом материале. Однако идентификация с помощью ПЦР не позволяет судить о жизнеспособности обнаруженных в биообразце бактерий, а значит, дает ограниченное представление о патогенетической роли клебсиелл.

Другой молекулярно-генетический подход, реализуемый в виде сравнения паттернов рестрикции ДНК разных изолятов клебсиелл на основе гель-электрофореза в пульсирующем поле (PFGE), заслужил право называться «золотым стандартом» типирования при расследовании госпитальных вспышек [179].

В клинической микробиологии следует акцентировать внимание на возможной принадлежности изучаемого изолята к гипервирулентным (гипермукоидным) штаммам, что помогает прогнозировать тяжесть инфекционного процесса. Гипервирулентность клебсиелл, как и 60 лет назад, определяется очень просто – при помощи положительного «стринг-теста», т.е. способности слизи, зацепленной бактериальной петлей из колонии на кровяном агаре, формировать «нить» длиной не менее чем высота бортика чашки Петри [36].

Заключение

Анализ накопленной информации о клинически значимых характеристиках *K. pneumoniae* позволяет сделать несколько важных выводов. По степени опасности для пациентов *K. pneumoniae* приобретает лидирующую роль среди оппортунистических патогенов и располагает арсеналом факторов вирулентности, экспрессия которых может привести к летальным исходам. Однако увеличение опасности *K. pneumoniae* связано не с эволюцией ее вирулентных свойств, а с прогрессированием устойчивости к АМП. Контроль клебсиеллезной инфекции может быть достигнут путем сочетания эпидемиологических мероприятий и организации рациональной, микробиологически обоснованной стратегии использования антибиотиков.

Литература

- Boucher H.W., Talbot G.H., Bradley J.S., Edwards J.E., Gilbert D., Rice L.B., et al. Bad bugs, no drugs: no ESCAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;48:1-12. DOI: 10.1086/595011
- World Health Organization. Global Priority List of Antibiotic-Resistance Bacteria to Guide Research, Discovery, and Development of New Antibiotics. Geneva: World Health Organization, 2017. Available at: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/m/abstract/Js23171en/>. Accessed August 2019.
- Magill S.S., Edwards J.R., Bamburg W., Beldavs Z.G., Dumyati G., Kainer M.A., et al. Multistate point prevalence survey of health care-associated infections. *N Engl J Med*. 2014;370:1198-1208. DOI: 10.1056/NEJMoa1306801
- Cubero M., Grau I., Tubau F., Pallares R., Dominguez M.A., Linares J., et al. Molecular epidemiology of *Klebsiella pneumoniae* strains causing bloodstream infections in adults. *Microb Drug Resist*. 2018;24(7):949-957. DOI: 10.1089/mdr.2017.0107
- Martin R.M., Bachman M.A. Colonization, infection, and the accessory genome of *Klebsiella pneumoniae*. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018;8:4. DOI: 10.3389/fcimb.2018.00004
- Friedlaender C. Ueber die Schizomyceten bei der acuten fibrösen Pneumonie. *Archiv F Pathol Anat*. 1882;87:319-324. DOI: 10.1007/BF01880516
- von Frisch A. Zur Aetiologie des Rhinoskleroms. *Wien Med Wochenschr*. 1882;32:969-972.
- Abel R. Bakteriologische Studien über Ozaena simplex. *Zentralbl Bakteriol Parasitenk Infektionskr Hyg Abt I Orig*. 1893;13:161-173.
- Etiology of ozena. [No authors listed] *Cal State J Med*. 1916;14(8):308-309.
- Krieg N.R., Holt J.G. *Bergey's manual of Systematic Bacteriology*. Baltimore-London: Williams & Wilkins; 1984. Volume 1, 461-465 pp.
- Brill W.J. Biochemical genetics of nitrogen fixation. *Microbiol Rev*. 1980;44(3):449-467.
- Orskov I., Orskov F. Serotyping of *Klebsiella*. In: *Methods in Microbiology*; 1984. Volume 14, 143-164 pp.
- Hansen D.S., Mestre F., Alberti S., Hernandez-Alles S., Alvarez D., Domenech-Sanchez A., et al. *Klebsiella pneumoniae* lipopolysaccharide O typing: revision of prototype strains and O-group distribution among clinical isolates from different sources and countries. *J Clin Microbiol*. 1999;37(1):56-62. PMID: 9854064
- Labrie S., Samson J., Moineau S. Bacteriophage resistance mechanisms. *Nat Rev Microbiol*. 2010;8:317-327. DOI: 10.1038/nrmicro2315
- Davis T.J., Matsen J.M. Prevalence and characteristics of *Klebsiella* species: relation to association with a hospital environment. *J Infect Dis*. 1974;130:402-405. DOI: 10.1093/infdis/130.4.402
- Podschun R., Ullmann U. *Klebsiella* spp. as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. *Clin Microbiol Rev*. 1998;11(4):589-603. PMID: 9767057
- Bagley S.T. Habitat association of *Klebsiella* species. *Infect Control*. 1985;6:52-58. DOI: 10.1017/S0195941700062603
- Podschun R., Pietsch S., Höller C., Ullmann U. Incidence of *Klebsiella* species in surface waters and their expression of virulence factors. *Appl Environ Microbiol*. 2001;67:3325-3327. DOI: 10.1128/AEM.67.7.3325-3327.2001
- Podschun R. Phenotypic properties of *Klebsiella pneumoniae* and *K. oxytoca* isolated from different sources. *Zentralbl Hyg Umweltmed*. 1990;189(6):527-535. PMID: 2200423
- Salzman T.C., Clark J.J., Klemm L. Hand contamination of personnel as a mechanism of cross-infection in nosocomial infections with antibiotic-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella-Aerobacter*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1967;(7):97-100. PMID: 4876096
- Jarvis W.R., Munn V.P., Highsmith A.K., Culver D.H., Hughes J.M. The epidemiology of nosocomial infections caused by *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Control*. 1985;6:68-74. DOI: 10.1017/S0195941700062639
- Casewell M., Phillips I. Hands as route of transmission for *Klebsiella* species. *Br Med J*. 1977;2:1315-1317. DOI: 10.1136/bmj.2.6098.1315
- Bodena D., Teklemariam Z., Balakrishnan S., Tesfa T. Bacterial contamination of mobile phones of health professionals in Eastern Ethiopia: antimicrobial susceptibility and associated factors. *Trop Med Health*. 2019;47:15. DOI: 10.1186/s41182-019-0144-y
- Gupta A., Della-Latta P., Todd B., San Gabriel P., Haas J., Wu F., et al. Outbreak of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit linked to artificial nails. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2004;25(3):210-215. DOI: 10.1086/502380
- Lazarus B., Paterson D.L., Mollinger J.L., Rogers B.A. Do human extraintestinal *Escherichia coli* infections resistant to expanded-spectrum cephalosporins originate from food-producing animals? A systematic review. *Clin Infect Dis*. 2015;60:439-452. DOI: 10.1093/cid/ciu785
- Xu L., Sun X., Ma X. Systematic review and meta-analysis of mortality of patients infected with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2017;16(1):18. DOI: 10.1186/s12941-017-0191-3
- Doebbeling B.N. Epidemics: identification and management. In: Prevention and control of nosocomial infections. 2nd Ed. The Williams & Wilkins Co., Baltimore, Md; 1993. 177-206 pp.
- Ulrich N., Gastmeier P., Vonberg R.P. Effectiveness of healthcare worker screening in hospital outbreaks with gram-negative pathogens: a systematic review. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018;7:36. DOI: 10.1186/s13756-018-0330-4
- Lery L.M., Frangeul L., Tomas A., Passet V., Almeida A.S., Bialek-Davenet S., et al. Comparative analysis of *Klebsiella pneumoniae* genomes identifies a phospholipase D family protein as a novel virulence factor. *BMC Biol*. 2014;12:41. DOI: 10.1186/1741-7007-12-41
- Cortes G., de Astorza B., Benedi V.J., Alberti S. Role of the *htrA* gene in *Klebsiella pneumoniae* virulence. *Infect Immun*. 2002;70(9):4772-4776. DOI: 10.1128/iai.70.9.4772-4776.2002
- Zamze S., Martinez-Pomares L., Jones H., Taylor P.R., Stillion R.J., Gordon S., et al. Recognition of bacterial capsular polysaccharides and lipopolysaccharides by the macrophage mannose receptor. *J Biol Chem*. 2002;277(44):41613-41623. DOI: 10.1074/jbc.M207057200
- Arakawa Y., Wacharotayankun R., Nagatsuka T., Ito H., Kato N., Ohta M. Genomic organization of the *Klebsiella pneumoniae* cps region responsible for serotype K2 capsular polysaccharide synthesis in the virulent strain Chedid. *J Bacteriol*. 1995;177(7):1788-1796. DOI: 10.1128/jb.177.7.1788-1796.1995
- Bushell S.R., Mainprize I.L., Wear M.A., Lou H., Whitfield C., Naismith J.H. Wzi is an outer membrane lectin that underpins group 1 capsule assembly in *Escherichia coli*. *Structure*. 2013;21(5):844-853. DOI: 10.1016/j.str.2013.03.010
- Brisse S., Passet V., Haugaard A.B., Babosan A., Kassis-Chikhani N., Struve C., et al. *wzi* gene sequencing, a rapid method for determination of capsular type for *Klebsiella* strains.

- J Clin Microbiol. 2013;51:4073-4078. DOI: 10.1128/JCM.01924-13
35. Yu V.L., Hansen D.S., Ko W.C., Sagnimeni A., Klugman K.P., von Gottberg A., et al. Virulence characteristics of *Klebsiella* and clinical manifestations of *K. pneumoniae* bloodstream infections. Emerg Infect Dis. 2007;13(7):986-993. DOI: 10.3201/eid1307.070187
 36. Swartz E.P., Rohde P.A. *Klebsiella* (Friedländer's Bacillus) infections in an army hospital. Am J Clin Pathol. 1946;16(2):88-97. DOI: 10.1093/ajcp/16.2.88
 37. Hsu C.R., Lin T.L., Chen Y.C., Chou H.C., Wang J.T. The role of *Klebsiella pneumoniae* *rmpA* in capsular polysaccharide synthesis and virulence revisited. Microbiology. 2011;157:3446-3457. DOI: 10.1099/mic.0.050336-0
 38. Wacharotayankun R., Arakawa Y., Ohta M., Tanaka K., Akashi T., Mori M., et al. Enhancement of extracapsular polysaccharide synthesis in *Klebsiella pneumoniae* by RmpA2, which shows homology to NtrC and FixJ. Infect Immun. 1993;61:3164-3174. PMID: 8335346
 39. Su K., Zhou X., Luo M., Xu X., Liu P., Li X., et al. Genome-wide identification of genes regulated by RcsA, RcsB, and RcsAB phosphorelay regulators in *Klebsiella pneumoniae* NTUH-K2044. Microb Pathog. 2018;123:36-41. DOI: 10.1016/j.micpath.2018.06.036
 40. Fang C.T., Lai S.Y., Yi W.C., Hsueh P.R., Liu K.L. The function of *wzy_K1* (*magA*), the serotype K1 polymerase gene in *Klebsiella pneumoniae* *cps* gene cluster. J Infect Dis. 2010;201:1268-1269. DOI: 10.1086/652183
 41. Guo X.P., Sun Y.C. New insights into the non-orthodox two component Rcs phosphorelay system. Front Microbiol. 2017;8:2014. DOI: 10.3389/fmicb.2017.02014
 42. Yu W.L., Ko W.C., Cheng K.C., Lee C.C., Lai C.C., Chuang Y.C. Comparison of prevalence of virulence factors for *Klebsiella pneumoniae* liver abscesses between isolates with capsular K1/K2 and non-K1/K2 serotypes. Diagn Microbiol Infect Dis. 2008;62(1):1-6. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2008.04.007
 43. Regueiro V., Campos M.A., Pons J., Alberti S., Bengoechea J.A. The uptake of a *Klebsiella pneumoniae* capsule polysaccharide mutant triggers an inflammatory response by human airway epithelial cells. Microbiology. 2006;152:555-566. DOI: 10.1099/mic.0.28285-0
 44. Merino S., Camprubi S., Alberti S., Benedi V.J., Tomas J.M. Mechanisms of *Klebsiella pneumoniae* resistance to complement-mediated killing. Infect Immun. 1992;60(6):2529-2535. PMID: 1587619
 45. Alvarez D., Merino S., Tomas J.M., Benedi V.J., Alberti S. Capsular polysaccharide is a major complement resistance factor in lipopolysaccharide O side chain-deficient *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates. Infect Immun. 2000;68(2):953-955. DOI: 10.1128/iai.68.2.953-955.2000
 46. Kabha K., Schmegner J., Keisari Y., Parolis H., Schlepper-Schaeffer J., Ofek I. SP-A enhances phagocytosis of *Klebsiella* by interaction with capsular polysaccharides and alveolar macrophages. Am J Physiol. 1997;272(2):L344-L352. DOI: 10.1152/ajplung.1997.272.2.L344
 47. Ofek I., Mesika A., Kalina M., Keisari Y., Podschun R., Sahly H., et al. Surfactant protein D enhances phagocytosis and killing of unencapsulated phase variants of *Klebsiella pneumoniae*. Infect Immun. 2001;69(1):24-33. DOI: 10.1128/IAI.69.1.24-33.2001
 48. Campos M.C., Vargas M.A., Regueiro V., Llopart C.M., Alberti S., Bengoechea J.A. Capsule polysaccharide mediates bacterial resistance to antimicrobial peptides. Infect Immun. 2004;72(12):7107-7114. DOI: 10.1128/IAI.72.12.7107-7114.2004
 49. Domenico P., Tomas J.M., Merino S., Rubires X., Cunha B.A. Surface antigen exposure by bismuth dimercaprol suppression of *Klebsiella pneumoniae* capsular polysaccharide. Infect Immun. 1999;67(2):664-669. PMID: 9916074
 50. Doorduyn D.J., Rooijackers S.H., van Schaik W., Bardoel B.W. Complement resistance mechanisms of *Klebsiella pneumoniae*. Immunobiology. 2016;221(10):1102-1109. DOI: 10.1016/j.imbio.2016.06.014
 51. Sahly H., Keisari Y., Ofek I. Manno(rhamno)biose-containing capsular polysaccharides of *Klebsiella pneumoniae* enhance opson-stimulation of human polymorphonuclear leukocytes. J Innate Immun. 2009;1(2):136-144. DOI: 10.1159/000154812
 52. Mamat U., Skurnik M., Bengoechea J.A. Lipopolysaccharide core oligosaccharide biosynthesis and assembly. In: Knirel Y., Valvano M. (Eds.) Bacterial Lipopolysaccharides. Springer; 2011. Chapter 1, 237-273 pp.
 53. Raetz C.R., Guan Z., Ingram B.O., Six D.A., Song F., Wang X., et al. Discovery of new biosynthetic pathways: the lipid A story. J Lipid Res. 2009;50:S103-S108. DOI: 10.1194/jlr.R800060-JLR200
 54. Follador R., Heinz E., Wyres K.L., Ellington M.J., Kowarik M., Holt K.E., et al. The diversity of *Klebsiella pneumoniae* surface polysaccharides. Microb Genom. 2016;2(8):e000073. DOI: 10.1099/mgen.0.000073
 55. Hsieh P.F., Lin T.L., Yang F.L., Wu M.C., Pan Y.J., Wu S.H., et al. Lipopolysaccharide O1 antigen contributes to the virulence in *Klebsiella pneumoniae* causing pyogenic liver abscess. PLoS One. 2012;7(3):e33155. DOI: 10.1371/journal.pone.0033155
 56. Regue M., Izquierdo L., Fresno S., Pique N, Corsaro M.M., Naldi T., et al. A second outer-core region in *Klebsiella pneumoniae* lipopolysaccharide. J Bacteriol. 2005;187(12):4198-4206. DOI: 10.1128/JB.187.12.4198-4206.2005
 57. Alexander C., Rietschel E.T. Bacterial lipopolysaccharides and innate immunity. J Endotoxin Res. 2001;7(3):167-202. PMID: 11581570
 58. Adams P.G., Lamoureux L., Swingle K.L., Mukundan H., Montano G.A. Lipopolysaccharide-induced dynamic lipid membrane reorganization: tubules, perforations, and stacks. Biophys J. 2014;106(11):2395-2407. DOI: 10.1016/j.bpj.2014.04.016
 59. Klein G., Lindner B., Brabetz W., Brade H., Raina S. *Escherichia coli* K-12 suppressor-free mutants lacking early glycosyltransferases and late acyltransferases: minimal lipopolysaccharide structure and induction of envelope stress response. J Biol Chem. 2009;284(23):15369-15389. DOI: 10.1074/jbc.M900490200
 60. Mills G., Dumigan A., Kidd T., Hopley L., Bengoechea J.A. Identification and characterization of two *Klebsiella pneumoniae* *lpxL* Lipid A late acyltransferases and their role in virulence. Infect Immun. 2017;85(9):e00068-17. DOI: 10.1128/IAI.00068-17
 61. Klein G., Raina S. Regulated assembly of LPS, its structural alterations and cellular response to LPS defects. Int J Mol Sci. 2019;20(2):356. DOI: 10.3390/ijms20020356
 62. Cheng H.Y., Chen Y.F., Peng H.L. Molecular characterization of the PhoPQ-PmrD-PmrAB mediated pathway regulating polymyxin B resistance in *Klebsiella pneumoniae* CG43. J Biomed Sci. 2010;17(1):60. DOI: 10.1186/1423-0127-17-60
 63. Llobet E., Campos M.A., Gimenez P., Moranta D., Bengoechea J.A. Analysis of the networks controlling the antimicrobial-peptide-independent induction of *Klebsiella pneumoniae* virulence factors. Infect Immun. 2011;79(9):3718-3732. DOI: 10.1128/IAI.05226-11
 64. Gunn J.S. Bacterial modification of LPS and resistance to antimicrobial peptides. J Endotoxin Res. 2001;7(1):57-62. PMID: 11521084
 65. Schrol C., Barken K.B., Krogfelt K.A., Struve C. Role of type 1 and

- type 3 fimbriae in *Klebsiella pneumoniae* biofilm formation. BMC Microbiol. 2010;10:179. DOI: 10.1186/1471-2180-10-179
66. Alcantar-Curiel M.D., Blackburn D., Saldana Z., Gayosso-Vazquez C., Iovine N.M., De la Cruz M.A., et al. Multi-functional analysis of *Klebsiella pneumoniae* fimbrial types in adherence and biofilm formation. Virulence. 2013;4(2):129-138. DOI: 10.4161/viru.22974
 67. Cubero M., Marti S., Dominguez M.A., Gonzalez-Diaz A., Berbel D., Ardanuy C. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* serotype K1 clinical isolates form robust biofilms at the air-liquid interface. PLoS One. 2019;14(9):e0222628. DOI: 10.1371/journal.pone.0222628
 68. Bryers J.D. Medical biofilms. Biotechnol Bioeng. 2008;100(1):1-18. DOI: 10.1002/bit.21838
 69. Bandeira M., Borges V., Gomes J.P., Duarte A., Jordao L. Insights on *Klebsiella pneumoniae* biofilms assembled on different surfaces using phenotypic and genotypic approaches. Microorganisms. 2017;5(2):16. DOI: 10.3390/microorganisms5020016
 70. Goncalves M.S., Delattre C., Balestrino D., Charbonnel N., Elboutachfaiti R., Wadouachi A., et al. Anti-biofilm activity: a function of *Klebsiella pneumoniae* capsular polysaccharide. PLoS One. 2014;9(6):e99995. DOI: 10.1371/journal.pone.0099995
 71. Johnson J.G., Murphy C.N., Sippy J., Johnson T.J., Clegg S. Type 3 fimbriae and biofilm formation are regulated by the transcriptional regulators MrkHI in *Klebsiella pneumoniae*. J Bacteriol. 2011;193(14):3453-3460. DOI: 10.1128/JB.00286-11
 72. Huertas M.G., Za'rate L., Acost I.C., Posada L., Cruz D.P., Lozano M., et al. *Klebsiella pneumoniae* yfiRNB operon affects biofilm formation, polysaccharide production and drug susceptibility. Microbiology. 2014;160:2595-2606. DOI: 10.1099/mic.0.081992-0
 73. Cadavid E., Robledo S.M., Quinones W., Echeverri F. Induction of biofilm formation in *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13884 by several drugs: the possible role of quorum sensing modulation. Antibiotics (Basel). 2018;7(4):103. DOI: 10.3390/antibiotics7040103
 74. Bullen J.J., Rogers H.J., Griffiths E. Iron binding proteins and infection. Br J Haematol. 1972;23:389-392. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1972.tb07073.x
 75. Lin C.T., Wu C.C., Chen Y.S., Lai Y.C., Chi C., Lin J.C., et al. Fur regulation of the capsular polysaccharide biosynthesis and iron-acquisition systems in *Klebsiella pneumoniae* CG43. Microbiology. 2011;157(2):419-429. DOI: 10.1099/mic.0.044065-0
 76. Palacios M., Broberg C.A., Walker K.A., Miller V.L. A serendipitous mutation reveals the severe virulence defect of a *Klebsiella pneumoniae* fepB mutant. mSphere. 2017;2(4):e00341-17. DOI: 10.1128/mSphere.00341-17
 77. Bachman M.A., Oyler J.E., Burns S.H., Caza M., Lepine F, Dozois C.M., et al. *Klebsiella pneumoniae* yersiniabactin promotes respiratory tract infection through evasion of lipocalin 2. Infect Immun. 2011;79(8):3309-3316. DOI: 10.1128/IAI.05114-11
 78. Hsieh P.F., Lin T.L., Lee C.Z., Tsai S.F., Wang J.T. Serum-induced iron-acquisition systems and TonB contribute to virulence in *Klebsiella pneumoniae* causing primary pyogenic liver abscess. J Infect Dis. 2008;197(12):1717-1727. DOI: 10.1086/588383
 79. Bachman M.A., Lenio S., Schmidt L., Oyler J.E., Weiser J.N. Interaction of lipocalin 2, transferrin, and siderophores determines the replicative niche of *Klebsiella pneumoniae* during pneumonia. MBio. 2012;3(6). pii: e00224-11. DOI: 10.1128/mBio.00224-11
 80. Chen Y.T., Chang H.Y., Lai Y.C., Pan C.C., Tsai S.F., Peng H.L. Sequencing and analysis of the large virulence plasmid pLVPK of *Klebsiella pneumoniae* CG43. Gene. 2004;337:189-198. DOI: 10.1016/j.gene.2004.05.008
 81. Cuevas-Ramos G., Petit C.R., Marcq I., Boury M., Oswald E., Nougayre J.P. *Escherichia coli* induces DNA damage *in vivo* and triggers genomic instability in mammalian cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010;107(25):11537-11542. DOI: 10.1073/pnas.1001261107
 82. Nougayre J.P., Homburg S., Taieb F., Boury M., Brzuszkiewicz E., Gottschalk G., et al. *Escherichia coli* induces DNA double-strand breaks in eukaryotic cells. Science. 2006;313(5788):848-851. DOI: 10.1126/science.1127059
 83. Tronnet S., Garcia C., Brachmann A.O., Piel J., Oswald E., Martin P. High iron supply inhibits the synthesis of the genotoxin colibactin by pathogenic *Escherichia coli* through a non-canonical Fur/RyhB-mediated pathway. Pathog Dis. 2017;75(5). DOI: 10.1093/femspd/ftx066
 84. Garcia C., Tronnet S., Garenaux A., McCarthy A.J., Brachmann A.O., Penary M., et al. The bacterial stress-responsive Hsp90 Chaperone (HtpG) is required for the production of the genotoxin colibactin and the siderophore yersiniabactin in *Escherichia coli*. J Infect Dis. 2016;214(6):916-924. DOI: 10.1093/infdis/jiw294
 85. Chen Y.T., Lai Y.C., Tan M.C., Hsieh L.Y., Wang J.T., Shiau Y.R., et al. Prevalence and characteristics of *pks* genotoxin gene cluster-positive clinical *Klebsiella pneumoniae* isolates in Taiwan. Sci Rep. 2017;7:43120. DOI: 10.1038/srep43120
 86. Tsai Y.K., Fung C.P., Lin J.C., Chen J.H., Chang F.Y., Chen T.L., et al. *Klebsiella pneumoniae* outer membrane porins OmpK35 and OmpK36 play roles in both antimicrobial resistance and virulence. Antimicrob Agents Chemother. 2011;55(4):1485-1493. DOI: 10.1128/AAC.01275-10
 87. Wise M.G., Horvath E., Young K., Sahn D.F., Kazmierczak K.M. Global survey of *Klebsiella pneumoniae* major porins from ertapenem non-susceptible isolates lacking carbapenemases. J Med Microbiol. 2018;67(3):289-295. DOI: 10.1099/jmm.0.000691
 88. Sukhorukova M.V., Edelstein M.V., Ivanchik N.V., Skleenova E.Yu., Shajdullina E.R., Azyzov I.S.; «MARATHON» study group. Antimicrobial resistance of nosocomial Enterobacteriales isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study "MARATHON 2015-2016". Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija. 2019;21(2):147-159. Russian. (Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Иванчик Н.В., Скленова Е.Ю., Шайдуллина Э.Р., Азизов И.С.; исследовательская группа «МАРАФОН». Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Enterobacteriales в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН 2015-2016». Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019;21(2):147-159.) DOI: 10.36488/смач.2019.2.147-159
 89. Navon-Venezia S., Kondratyeva K., Carattoli A. *Klebsiella pneumoniae*: a major worldwide source and shuttle for antibiotic resistance. FEMS Microbiol Rev. 2017;41(3):252-275. DOI: 10.1093/femsre/fux013
 90. Wendel A.F., Brodner A.H., Wydra S., Ressina S., Henrich B., Pfeffer K., et al. Genetic characterization and emergence of the metallo- β -lactamase GIM-1 in *Pseudomonas* spp. and Enterobacteriaceae during a long-term outbreak. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57(10):5162-5165. DOI: 10.1128/AAC.00118-13
 91. Lu Y., Zhao S., Liang H., Zhang W., Liu J., Hu H. The first report of a novel IncHI1B *bla*_{SIM-1}-carrying megaplasmid pSIM-1-BJ01 from a clinical *Klebsiella pneumoniae* isolate. Infect Drug Resist. 2019;12:2103-2112. DOI: 10.2147/IDR.S212333
 92. Liakopoulos A., Mevius D., Ceccarelli D. A review of SHV extended-spectrum β -lactamases: neglected yet ubiquitous. Front Microbiol. 2016;7:1374. DOI: 10.3389/fmicb.2016.01374

93. Bush K., Jacoby G.A., Medeiros A.A. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995;39(6):1211-1233. DOI: 10.1128/aac.39.6.1211
94. Sirot D., Sirot J., Labia R., Morand A., Courvalin P., Darfeuille-Michaud A., et al. Transferable resistance to third-generation cephalosporins in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*: identification of CTX-1, a novel β -lactamase. *J Antimicrob Chemother.* 1987;20(3):323-334. DOI: 10.1093/jac/20.3.323
95. Dubois V., Poirel L., Demarthe F., Arpin C., Coulange L., Minarini L.A., et al. Molecular and biochemical characterization of SHV-56, a novel inhibitor-resistant β -lactamase from *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52(10):3792-3794. DOI: 10.1128/AAC.00387-08
96. Manageiro V., Ferreira E., Cougnoux A., Albuquerque L., Canica M., Bonnet R. Characterization of the inhibitor-resistant SHV β -lactamase SHV-107 in a clinical *Klebsiella pneumoniae* strain coproducing GES-7 enzyme. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(2):1042-1046. DOI: 10.1128/AAC.01444-10
97. Gutmann L., Ferre B., Goldstein F.W., Rizk N., Pinto-Schuster E., Acar J.F., et al. SHV-5, a novel SHV-type beta-lactamase that hydrolyzes broad-spectrum cephalosporins and monobactams. *Antimicrob Agents Chemother.* 1989;33:951-956. DOI: 10.1128/AAC.33.6.951
98. Nüesch-Inderbilen M.T., Kayser F.H., Hächler H. Survey and molecular genetics of SHV beta-lactamases in Enterobacteriaceae in Switzerland: two novel enzymes, SHV-11 and SHV-12. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997;41(5):943-949. PMID: 9145849
99. Kliebe C., Nies B. A., Meyer J.F., Tolxdorff-Neutzling R.M., Wiedemann B. Evolution of plasmid-coded resistance to broad-spectrum cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother.* 1985;28(2):302-307. DOI: 10.1128/aac.28.2.302
100. Podbielski A., Schönling J., Melzer B., Warnatz K., Leusch H.G. Molecular characterization of a new plasmid-encoded SHV-type β -lactamase (SHV-2 variant) conferring high-level cefotaxime resistance upon *Klebsiella pneumoniae*. *J Gen Microbiol.* 1991;137(3):569-578. DOI: 10.1099/00221287-137-3-569
101. Poirel L., Heritier C., Podglajen I., Sougakoff W., Gutmann L., Nordmann P. Emergence in *Klebsiella pneumoniae* of a chromosome-encoded SHV β -lactamase that compromises the efficacy of imipenem. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47:755-758. DOI: 10.1128/AAC.47.2.755-758.2003
102. Woodford N., Dallow J.W., Hill R.L., Palepou M.F., Pike R., Ward M.E., et al. Ertapenem resistance among *Klebsiella* and *Enterobacter* submitted in the UK to a reference laboratory. *Int J Antimicrob Agents.* 2007;29(4):456-459. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2006.11.020
103. Pulzova L., Navratilova L., Comor L. Alterations in outer membrane permeability favor drug-resistant phenotype of *Klebsiella pneumoniae*. *Microbi Drug Resist.* 2017;23(4):413-420. DOI: 10.1089/mdr.2016.0017
104. Chen F.J., Lauderdale T.L., Ho M., Lo H.J. The roles of mutations in *gyrA*, *parC*, and *ompK35* in fluoroquinolone resistance in *Klebsiella pneumoniae*. *Microb Drug Resist.* 2003;9(3):265-271. DOI: 10.1089/107662903322286472
105. Heidary M., Bahramian A., Hashemi A., Goudarzi M., Omrani V.F., Eslami G., et al. Detection of *acrA*, *acrB*, *aac* (β')-*lb-cr*, and *qepA* genes among clinical isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Acta Microbiol Immunol Hung.* 2017;64(1):63-69. DOI: 10.1556/030.63.2016.011
106. Wang M., Tran J.H., Jacoby G.A., Zhang Y., Wang F., Hooper D.C. Plasmid-mediated quinolone resistance in clinical isolates of *Escherichia coli* from Shanghai, China. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47:2242-2248. DOI: 10.1128/aac.47.7.2242-2248.2003
107. Tran J.H., Jacoby G.A. Mechanism of plasmid-mediated quinolone resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99(8):5638-5642. DOI: 10.1073/pnas.082092899
108. Aathithan S., French G.L. Prevalence and role of efflux pump activity in ciprofloxacin resistance in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2011;30(6):745-752. DOI: 10.1007/s10096-010-1147-0
109. Rodriguez-Martinez J.M., Diaz de Alba P., Briaies A., Machuca J., Lossa M., Fernandez-Cuenca F., et al. Contribution of OqxAB efflux pumps to quinolone resistance in extended-spectrum- β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(1):68-73. DOI: 10.1093/jac/dks377
110. Garneau-Tsodikova S., Labby K.J. Mechanisms of resistance to aminoglycoside antibiotics: overview and perspectives. *Medchemcomm.* 2016;7(1):11-27. DOI: 10.1039/C5MD00344J
111. Xiaoliang W., Huiming H., Chunlei C., Beiwen Z. Genomic characterisation of a colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae* ST11 strain co-producing KPC-2, FloR, CTX-M-55, SHV-12, FosA and RmtB causing a lethal infection. *J Glob Antimicrob Resist.* 2019;19:78-80. DOI: 10.1016/j.jgar.2019.08.023
112. Srinivasan V.B., Venkataramaiah M., Mondal A., Vaidyanathan V., Govil T., Rajamohan G. Functional characterization of a novel outer membrane porin KpnO, regulated by PhoBR two-component system in *Klebsiella pneumoniae* NTUH-K2044. *PLoS One.* 2012;7(7):e41505. DOI: 10.1371/journal.pone.0041505
113. Markley J.L., Wencewicz T.A. Tetracycline-inactivating enzymes. *Front Microbiol.* 2018;9:1058. DOI: 10.3389/fmicb.2018.01058
114. Villa L., Feudi C., Fortini D., Garcia-Fernandez A., Carattoli A. Genomics of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* sequence type 512 clone highlights the role of RamR and ribosomal S10 protein mutations in conferring tigecycline resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(3):1707-1712. DOI: 10.1128/AAC.01803-13
115. Li L., Ye L., Zhang S., Meng H. Isolation and identification of aerobic bacteria carrying tetracycline and sulfonamide resistance genes obtained from a meat processing plant. *J Food Sci.* 2016;81(6):M1480-M1484. DOI: 10.1111/1750-3841.13318
116. Ruzin A., Visalli M.A., Keeney D., Bradford P. A. Influence of transcriptional activator RamA on expression of multidrug efflux pump AcrAB and tigecycline susceptibility in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(3):1017-1022. DOI: 10.1128/AAC.49.3.1017-1022.2005
117. He F., Fu Y., Chen Q., Ruan Z., Hua X., Zhou H., et al. Tigecycline susceptibility and the role of efflux pumps in tigecycline resistance in KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *PLoS One.* 2015;10(3):e0119064. DOI: 10.1371/journal.pone.0119064
118. Ogawa W., Onishi M., Ni R., Tsuchiya T., Kuroda T. Functional study of the novel multidrug efflux pump KexD from *Klebsiella pneumoniae*. *Gene.* 2012;498(2):177-182. DOI: 10.1016/j.gene.2012.02.008
119. Wang W., Guo Q., Xu X., Sheng Z.K., Ye X., Wang M. High-level tetracycline resistance mediated by efflux pumps Tet (A) and Tet (A)-1 with two start codons. *J Med Microbiol.* 2014;63(11):1454-1459. DOI: 10.1099/jmm.0.078063-0
120. Chiu S.K., Huang L.Y., Chen H., Tsai Y.K., Liou C.H., Lin J.C., et al. Roles of ramR and tet (A) mutations in conferring tigecycline resistance in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(8):e00391-17. DOI: 10.1128/AAC.00391-17
121. Domenech-Sanchez A., Martinez-Martinez L., Hernandez-Alles S., del Carmen Conejo M., Pascual A., Tomas J.M., et al.

- Role of *Klebsiella pneumoniae* OmpK35 porin in antimicrobial resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47(10):3332-3335. DOI: 10.1128/aac.47.10.3332-3335.2003
122. Gaffney D.F., Foster T.J., Shaw W.V. Chloramphenicol acetyltransferases determined by R plasmids from Gram-negative bacteria. *J Gen Microbiol.* 1978;109:351-358. DOI: 10.1099/00221287-109-2-351
 123. Vester B., Garrett R.A. The importance of highly conserved nucleotides in the binding region of chloramphenicol at the peptidyl transfer centre of *Escherichia coli* 23S ribosomal RNA. *EMBO J.* 1988;7(11):3577-3587. PMID: 3061800
 124. Schwarz S., Kehrenberg C., Doublet B., Cloeckaert A. Molecular basis of bacterial resistance to chloramphenicol and florfenicol. *FEMS Microbiol Rev.* 2004;28(5):519-542. DOI: 10.1016/j.femsre.2004.04.001
 125. Cloeckaert A., Baucheron S., Chaslus-Dancla E. Nonenzymatic chloramphenicol resistance mediated by IncC plasmid R55 is encoded by a floR gene variant. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45(8):2381-2382. DOI: 10.1128/AAC.45.8.2381-2382.2001
 126. Lu P.L., Hsieh Y.J., Lin J.E., Huang J.W., Yang T.Y., Lin L., et al. Characterisation of fosfomycin resistance mechanisms and molecular epidemiology in extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates. *Int J Antimicrob Agents.* 2016;48(5):564-568. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2016.08.013
 127. Bernat B.A., Laughlin L.T., Armstrong R.N. Fosfomycin resistance protein (FosA) is a manganese metalloglutathione transferase related to glyoxalase I and the extradiol dioxygenases. *Biochemistry.* 1997;36:3050-3055. DOI: 10.1021/bi963172a
 128. Ito R., Mustapha M., Tomich A.D., Callaghan J.D., McElheny C.L., Mettus R.T., et al. Widespread fosfomycin resistance in Gram-negative bacteria attributable to the chromosomal fosA gene. *mBio.* 2017;8(4):e00749-17. DOI: 10.1128/mBio.00749-17
 129. Xu Q., Jiang J., Zhu Z., Xu T., Sheng Z. K., Ye M., et al. Efflux Pumps AcrAB and OqxAB contribute to nitrofurantoin resistance in an uropathogenic *Klebsiella pneumoniae* isolate. *Int J Antimicrob Agents.* 2019;54(2):223-227. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2019.06.004
 130. Soge O.O., Adeniyi B.A., Roberts M.C. New antibiotic resistance genes associated with CTX-M plasmids from uropathogenic Nigerian *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother.* 2006;58(5):1048-1053. DOI: 10.1093/jac/dkl370
 131. Tang Y., Shen P., Liang W., Jin J., Jiang X. A putative multi-replicon plasmid co-harboring beta-lactamase genes *bla_{KPC-2}*, *bla_{CTX-M-14}* and *bla_{TEM-1}* and trimethoprim resistance gene *dhfrA25* from a *Klebsiella pneumoniae* sequence type (ST) 11 strain in China. *PLoS One.* 2017;12(2):e0171339. DOI: 10.1371/journal.pone.0171339
 132. Nishida S., Ono Y. Genomic analysis of a pan-resistant *Klebsiella pneumoniae* sequence type 11 identified in Japan in 2016. *Int J Antimicrob Agents.* 2019 Nov 23:105854. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2019.11.011
 133. Liu Y.Y., Wang Y., Walsh T.R., Yi L.X., Zhang R., Spencer J., et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(2):161-168. DOI: 10.1016/S1473-3099(15)00424-7
 134. Tchebotar I.V., Mayanskiy A.N., Mayanskiy N.A. Matrix of microbial biofilms. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija.* 2016;18(1):9-19. Russian. (Чеботарь И.В., Маянский А.Н., Маянский Н.А. Матрикс микробных биопленок. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2016;18(1):9-19.)
 135. Anderl J.N., Franklin M.J., Stewart P.S. Role of antibiotic penetration limitation in *Klebsiella pneumoniae* biofilm resistance to ampicillin and ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44(7):1818-1824. DOI: 10.1128/aac.44.7.1818-1824.2000
 136. Singla S., Harjai K., Chhibber S. Susceptibility of different phases of biofilm of *Klebsiella pneumoniae* to three different antibiotics. *J Antibiot.* 2013;66(2):61-66. DOI: 10.1038/ja.2012.101
 137. Carpenter J.L. *Klebsiella* pulmonary infections: occurrence at one medical center and review. *Rev Infect Dis.* 1990;12(4):672-682. DOI: 10.1093/clinids/12.4.672
 138. Reid J.M., Barclay R.S., Stevenson J.G., Welsh T.M., McSwan N. Empyema due to *Klebsiella pneumoniae*. *Thorax.* 1967;22(2):170-175. DOI: 10.1136/thx.22.2.170
 139. Yeh C.F., Li W.Y., Hsu Y.B. *Klebsiella pneumoniae* pharyngitis mimicking malignancy: a diagnostic dilemma. *Infection.* 2014;42(6):1047-1050. DOI: 10.1007/s15010-014-0643-z
 140. Flores-Mireles A.L., Walker J.N., Caparon M., Hultgren S.J. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol.* 2015;13(5):269-284. DOI: 10.1038/nrmicro3432
 141. Hyun M., Lee J.Y., Kim H.A., Ryu S.Y. Comparison of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* acute pyelonephritis in Korean patients. *Infect Chemother.* 2019;51(2):130-141. DOI: 10.3947/ic.2019.51.2.130
 142. Daikos G.L., Markogiannakis A., Souli M., Tzouveleki L.S. Bloodstream infections caused by carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: a clinical perspective. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012;10(12):1393-1404. DOI: 10.1586/eri.12.138
 143. Tumbarello M., Spanu T., Sanguinetti M., Citton R., Montuori E., Leone F., et al. Bloodstream infections caused by extended-spectrum- β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*: risk factors, molecular epidemiology, and clinical outcome. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(2):498-504. DOI: 10.1128/AAC.50.2.498-504.2006
 144. Holland C.W. Friedlander's bacillus meningitis. *Can Med Assoc J.* 1950;63(2):131-134.
 145. Bakar B., Sungur C., Tekkok I.H. Bilateral chronic subdural hematoma contaminated with *Klebsiella pneumoniae*: an unusual case. *J Korean Neurosurg Soc.* 2009;45(6):397-400. DOI: 10.3340/jkns.2009.45.6.397
 146. Liliang P.C., Lin Y.C., Su T.M., Rau C.S., Lu C.H., Chang W.N., et al. *Klebsiella* brain abscess in adults. *Infection.* 2001;29(2):81-86. DOI: 10.1007/s15010-001-0069-2
 147. Wang B., Zhang P., Li Y., Wang Y. *Klebsiella pneumoniae*-induced multiple invasive abscesses: A case report and literature review. *Medicine.* 2019;98(39):e17362. DOI: 10.1097/MD.0000000000017362
 148. Jun J.B. *Klebsiella pneumoniae* liver abscess. *Infect Chemother.* 2018;50(3):210-218. DOI: 10.3947/ic.2018.50.3.210
 149. Tugal D., Lynch M., Hujer A.M., Rudin S., Perez F., Bonomo R.A. Multi-drug-resistant *Klebsiella pneumoniae* pancreatitis: a new challenge in a serious surgical infection. *Surg Infect (Larchmt).* 2015;16(2):188-193. DOI: 10.1089/sur.2012.175
 150. Virgilio E., Castaldo P., Catta F., Tarantino G., Cavallini M. Abdominal surgical site infection due to *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*. *Int Wound J.* 2016;13(5):1075-1076. DOI: 10.1111/iwj.12528
 151. Krapp F., Morris A.R., Ozer E.A., Hauser A.R. Virulence characteristics of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains from patients with necrotizing skin and soft tissue infections. *Sci Rep.* 2017;7(1):13533. DOI: 10.1038/s41598-017-13524-8
 152. Tomczak H., Danczak-Pazdrowska A., Polanska A., Osmola-Mankowska A., Pazdrowski J., Blazejewska-Gasior W., et al. Microbiological analysis of acute infections of the nail fold

- on the basis of bait thread test. *Postepy Dermatol Alergol.* 2017;34(2):110-115. DOI: 10.5114/ada.2017.67072
153. de Sanctis J., Teixeira L., van Duin D., Odio C., Hall G., Tomford J.W., et al. Complex prosthetic joint infections due to carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: a unique challenge in the era of untreatable infections. *Int J Infect Dis.* 2014;25:73-78. DOI: 10.1016/j.ijid.2014.01.028
 154. Ikeda Y., Shigemura K., Nomi M., Tabata C., Kitagawa K., Arakawa S., et al. Infection control following an outbreak of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolated from catheter-associated urinary tract infection. *Jpn J Infect Dis.* 2018;71(2):158-161. DOI: 10.7883/yoken.JID.2017.330
 155. Foresti S., Di Bella S., Rovelli A., Sala A., Verna M., Bisi L., et al. Catheter-related bloodstream infection caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* in two pediatric hematological patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(12):7919-7920. DOI: 10.1128/AAC.01855-15
 156. Yu W.L., Cheng C.C., Chuang Y.C. First report of acute purulent pericarditis by capsule genotype K1 *Klebsiella pneumoniae* in an alcoholic patient. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2009;63(3):346-347. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2008.12.003
 157. Pai R.K., Wall T.S., Macgregor J.F., Abedin M., Freedman R.A. *Klebsiella pneumoniae*: a rare cause of device-associated endocarditis. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2006;29(5):540-542. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2006.00390.x
 158. Yang T.H., Kuo S.T., Young Y.H. Necrotizing external otitis in a patient caused by *Klebsiella pneumoniae*. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2006;263(4):344-346. DOI: 10.1007/s00405-005-0998-y
 159. Ang L.P., Lee H.M., Au Eong K.G., Yap E.Y., Lim A.T. Endogenous *Klebsiella* endophthalmitis. *Eye (Lond).* 2000;14(6):855-860. DOI: 10.1038/eye.2000.236
 160. Lin C.T., Tsai Y.Y. *Klebsiella pneumoniae* orbital cellulitis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei).* 2001;64(9):551-554. PMID: 11768288
 161. Walcher D.N. *Klebsiella pneumoniae* associated with infantile diarrhea. *Am J Dis Child.* 1949;78(1):61-64. DOI: 10.1001/archpedi.1949.02030050070004
 162. Gregersen N., Van Nierop W., Von Gottberg A., Duse A., Davies V., Cooper P. *Klebsiella pneumoniae* with extended spectrum beta-lactamase activity associated with a necrotizing enterocolitis outbreak. *Pediatr Infect Dis J.* 1999;18(11):963-967. DOI: 10.1097/00006454-199911000-00005
 163. Gabida M., Gombe N.T., Chemhuru M., Takundwa L., Bangure D., Tshimanga M. Foodborne illness among factory workers, Gweru, Zimbabwe, 2012: a retrospective cohort study. *BMC Res Notes.* 2015;8:493. DOI: 10.1186/s13104-015-1512-2
 164. Yu W.Y., Zhu K.J., Li Q.P., Lou C., He D.W. Successful medical drainage and surgical treatment for vertebral osteomyelitis and bilateral psoas abscess with gas formation caused by *Klebsiella pneumoniae* in a diabetic patient. *Rev Assoc Med Bras.* 2019;65(5):678-681. DOI: 10.1590/1806-9282.65.5.678
 165. Dutt S. N., Kameswaran M. The aetiology and management of atrophic rhinitis. *J Laryngol Otol.* 2005;119(11):843-852. DOI: 10.1258/00222150577478337
 166. Miller R.H., Shulman J.B., Canalis R.F., Ward P.H. *Klebsiella rhinoscleromatis*: a clinical and pathogenic enigma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1979;87(2):212-221. DOI: 10.1177/019459987908700211
 167. Kuo P.H., Huang K.H., Lee C.W., Lee W.J., Chen S.J., Liu K.L. Emphysematous prostatitis caused by *Klebsiella pneumoniae*. *J Formos Med Assoc.* 2007;106(1):74-77. DOI: 10.1016/S0929-6646(09)60219-9
 168. Wakabayashi Y., Jubishi D., Okamoto K., Ikeda M., Tatsuno K., Mizoguchi M., et al. A rare case of a prostatic abscess, bacteremia and chronic granulomatous disease associated with *Klebsiella pneumoniae*. *J Infect Chemother.* 2019;25(5):365-367. DOI: 10.1016/j.jiac.2018.11.015
 169. Tsai Y.J., Lin Y.C., Harnnd D.J., Chiang R.P., Wu H.M. A Lemierre syndrome variant caused by *Klebsiella pneumoniae*. *J Formos Med Assoc.* 2012;111(7):403-405. DOI: 10.1016/j.jfma.2012.03.012
 170. Luo Y., Wang Y., Ye L., Yang J. Molecular epidemiology and virulence factors of pyogenic liver abscess causing *Klebsiella pneumoniae* in China. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(11):O818-O824. DOI: 10.1111/1469-0691
 171. Brisse S., Fevre C., Passet V., Issenhuth-Jeanjean S., Tournebize R., Diancourt L., Grimont P. Virulent clones of *Klebsiella pneumoniae*: identification and evolutionary scenario based on genomic and phenotypic characterization. *PLoS One.* 2009;4(3):e4982. DOI: 10.1371/journal.pone.0004982
 172. Chebotar I.V., Ponomarenko O.A., Lazareva A.V., Karaseva O.V., Gorelik A.L., Bocharova YU.A., et al. MALDI-TOF technique availability for identification of septic agents in pediatric practice. *Sovremennye tehnologii v medicine.* 2015;7(2):68-74. Russian. (Чеботарь И.В., Пономаренко О.А., Лазарева А.В., Карасева О.В., Горелик А.Л., Бочарова Ю.А. и соавт. Использование MALDI-TOF-технологии для идентификации возбудителей септических состояний в педиатрической практике. *Современные технологии в медицине.* 2015;7(2):68-74.) DOI: 10.17691/stm2015.7.2.09
 173. Brisse S., Verhoef J. Phylogenetic diversity of *Klebsiella pneumoniae* and *Klebsiella oxytoca* clinical isolates revealed by randomly amplified polymorphic DNA, *gyrA* and *parC* genes sequencing and automated ribotyping. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2001;51:915-924. DOI: 10.1099/00207713-51-3-915
 174. Maatallah M., Vading M., Kabir M.H., Bakhrouf A., Kalin M., Naucier P., et al. *Klebsiella variicola* is a frequent cause of bloodstream infection in the Stockholm area, and associated with higher mortality compared to *K. pneumoniae*. *PLoS One.* 2014;9:e113539. DOI: 10.1371/journal.pone.0113539
 175. Berrazeg M., Diene S.M., Drissi M., Kempf M., Richet H., Landraud L., et al. Biotyping of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates from France and Algeria using MALDI-TOF MS. *PLoS One.* 2013;8(4):e61428. DOI: 10.1371/journal.pone.0061428
 176. Rodrigues C., Novais A., Sousa C., Ramos H., Coque T.M., Canton R., et al. Elucidating constraints for differentiation of major human *Klebsiella pneumoniae* clones using MALDI-TOF MS. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017;36(2):379-386. DOI: 10.1007/s10096-016-2812-8
 177. Rodrigues C., Passet V., Rakotondrasoa A., Brisse S. Identification of *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella quasipneumoniae*, *Klebsiella variicola* and related phylogroups by MALDI-TOF mass spectrometry. *Front Microbiol.* 2018;9:3000. DOI: 10.3389/fmicb.2018.03000
 178. Yanovich Yu.A., Rachina S.A., Sukhorukova M.V., Savochkina Yu.A., Vatsik M.V., Petrov A.A. Hospital-acquired pneumonia in adults: the structure of pathogens and new features of etiological diagnosis. *Farmateka.* 2019;26(5):39-46. Russian. (Янович Ю.А., Рачина С.А., Сухорукова М.В., Савочкина Ю.А., Вацик М.В., Петров А.А. Нозокомиальная пневмония у взрослых: структура возбудителей и новые возможности этиологической диагностики. *Фарматека.* 2019;26(5):39-46.) DOI: 10.18565/pharmateka.2019.539-46
 179. Goering R.V. Pulsed field gel electrophoresis: a review of application and interpretation in the molecular epidemiology of infectious disease. *Infect Genet Evol.* 2010;10(7):866-875. DOI: 10.1016/j.meegid.2010.07.023.