

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредители:

Синопальников А.И.; Пискунов Г.Г.; Козлов Р.С.; Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)

Главный редактор:
Синопальников А.И.

Адрес редакции:

214019, Смоленская обл., г. Смоленск, ул. Кирова, д. 46А

Эл. почта: info@cmac-journal.ru

Адрес для корреспонденции:

214019, г. Смоленск, а/я 5.

Тел./факс: +7(4812)45-06-02

Издатель МАКМАХ:

214019, г. Смоленск,

ул. Кирова 46А. www.iacsmac.ru

Адрес типографии:

214020, Россия, г. Смоленск,

ул. Смольянинова, д. 1

Электронная версия журнала:

https://cmac-journal.ru

Подписка на сайте издателя:

https://service.iacsmac.ru

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Запись в реестре зарегистрированных СМИ: ПИ № ФС 77 – 86269 от 27.11.2023

Не распространяется через предпринятия связи Тираж 3000 экз.

Свободная цена

Дата выхода – 19.05.2025

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

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования Федерального закона от 29.12.2010 №436-ФЗ «О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

Иллюстрация для обложки предоставлена: Ольга Николаевна Пинегина (ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России)

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2024.

Содержание

Болезни и возбудители

Миронов К.О., Гапонова И.И., Корчагин В.И., Михайлова Ю.В., Шеленков А.А., Чагарян А.Н., Иванчик Н.В., Платонов А.Е., Козлов Р.С., Акимкин В.Г.

396 Определение серотипов *Streptococcus pneumoniae*, вызывающих инвазивные и неинвазивные формы инфекций, с использованием высокопроизводительного секвенирования

Бубман Л.И., Тополянская С.В., Рачина С.А., Гладких М.А., Усова Т.В., Карпов В.В., Молочников А.Ю., Нечаев А.И., Хан С.О., Эмомадов А.М., Захаров Н.С., Харченко Е.И., Лыткина К.А., Марченко И.П., Буриев И.М., Мелконян Г.Г.

401 Микробный пейзаж при исследовании ран у пациентов с боевыми травмами конечностей

Васильева И.А., Панова А.Е., Грачева А.Н., Байракова А.Л., Казюлина А.А., Елисеев П.И., Самойлова А.Г.

411 Видовое разнообразие нетуберкулезных микобактерий, выделенных у пациентов ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России в «доковидный» период и во время пандемии COVID-19

Максимова Е.А., Кузьменков А.Ю., Лямин А.В., Козлов А.В., Кондратьева Е.И., Кондратенко О.В.

417 Возможности использования онлайн-регистратора AMRcf у пациентов с муковисцидозом

Арсеньева А.А., Лямин А.В., Мигачёва Н.Б., Орлов Е.В., Алексеев Д.В.

426 Микрoэкологические аспекты взаимосвязи кожной микробиоты и псориаза

Антимикробные препараты

Эйдельштейн М.В., Иванчик Н.В., Козлов Р.С.

439 Разработка критериев интерпретации и оценки качества результатов определения чувствительности представителей порядка Enterobacterales и *Pseudomonas aeruginosa* к цефепиму-сульбактаму

Гамаюнов Д.Ю., Калягин А.Н., Орлова Г.М., Балабина Н.М., Синькова Г.М., Синьков А.В.

452 Применение фторхинолонов в лечении внебольничной пневмонии и их кардиотоксические эффекты

Антибиотикорезистентность

Васильева И.А., Панова А.Е., Тинькова В.В., Грачева А.Н., Казюлина А.А., Елисеев П.И., Байракова А.Л., Самойлова А.Г.

462 Антибиотикорезистентность *Mycobacterium avium* в период пандемии COVID-19

Опыт работы

Косилова И.С., Домотенко Л.В., Храмов М.В.

470 Организация производства отечественного бульона Мюллера-Хинтон

Комягина Т.М., Тряпочкина А.С., Алябьева Н.М., Лазарева А.В., Горинова Ю.В., Симонова О.И.

480 Популяционная структура и молекулярно-генетическая характеристика штаммов

Streptococcus pneumoniae, выделенных от детей с хронической бронхолегочной патологией

Козлов Р.С., Тапальский Д.В., Карпова Е.В., Петровская Т.А., Куркова А.А.

487 Микробиологическая активность бовгиалуронидазы азоксимера в отношении микробных биопленок

Новикова И.Е., Садеева З.З., Самойлова Е.А., Карасева О.В., Янюшкина О.Г., Лазарева А.В.

496 Характеристика парных штаммов *Klebsiella pneumoniae*, полученных от детей

Белова И.В., Широкова И.Ю., Точилина А.Г., Ковалишена О.В., Белянина Н.А., Тулупов А.А., Молодцова С.Б., Селиверстов А.Н., Кропотов В.С., Соловьева И.В.

505 Исследование антимикробного действия супернатанта *Lactiplantibacillus plantarum* 8P-A3 на госпитальные штаммы *Klebsiella pneumoniae* и *Acinetobacter baumannii*

Видманова М.В., Жестков А.В., Лямин А.В., Исмагуллин Д.Д., Шеститко Е.Ю., Решетникова В.П.

514 Микробиологическое исследование при коклюше и влияние состава питательной среды на белковое профилирование *Bordetella* spp.

Немченко У.М., Ситникова К.О., Григорова Е.В., Сухорева М.В., Белькова Н.Л., Чемезова Н.Н., Савилов Е.Д.

522 Формирование биопленок клиническими изолятами условно-патогенных микроорганизмов под влиянием дезинфицирующих средств

Описание клинических случаев

Хостелиди С.Н.

529 Опыт применения изавуконазола для лечения мукормикоза: описание клинического случая и анализ данных регистра

Характеристика парных штаммов *Klebsiella pneumoniae*, полученных от детей

Новикова И.Е.¹, Садеева З.З.¹, Самойлова Е.А.¹, Карасева О.В.^{1,2}, Янюшкина О.Г.², Лазарева А.В.¹

¹ ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва, Россия

² ГБУЗ «НИИ неотложной детской хирургии и травматологии-клиника доктора Рошала Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

Контактный адрес:
Ирина Евгеньевна Новикова
Эл. почта: ira_yudina@list.ru

Ключевые слова: *Klebsiella pneumoniae*, антибиотикорезистентность, карбапенемазы, вирулентность, ОРПТ.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Внешнее финансирование: исследование проведено без внешнего финансирования.

Цель. Проанализировать и сравнить мультирезистентные штаммы *Klebsiella pneumoniae* (KP), отобранные из разных локусов одного пациента.

Материалы и методы. Было исследовано 30 штаммов KP, полученных от 15 пациентов, находившихся в реанимационных и хирургических отделениях в 2020–2021 гг. Для исследования были отобраны по два штамма от одного ребенка: из клинически значимого локуса (кровь/моча/рана/эндотрахеальный аспират или мокрота) и локуса мониторинга (анус). Чувствительность к антибиотикам определяли методом микроразведений в бульоне. Наличие генов бета-лактамаз групп IMP, NDM, VIM, KPC, OXA-48, CTX-M и ген *mcr-1* определяли методом ПЦР в реальном времени. Гены вирулентности и капсульные серотипы K1 и K2 определяли методом мультиплексной ПЦР с детекцией в 2% агарозном геле. Биопленки выращивали с использованием плоскодонных полистироловых планшетов с последующим фиксированием, окраской, элюированием и детекцией результатов. Сиквенс-типы (ST) определяли методом мультилокусного сиквенс-типирования (MLST).

Результаты. Большинство штаммов KP продемонстрировали фенотип широкой лекарственной устойчивости (83,3%), пять (16,7%) изолятов относились к фенотипу множественной лекарственной устойчивости. Продукция карбапенемаз была обнаружена у 86,7% штаммов. Резистентность к карбапенемам ассоциировалась с карбапенемазами OXA-48 у 69,2%. Металло-бета-лактамазы (МБЛ) группы NDM были обнаружены у шести (23,1%) штаммов. В двух изолятах было обнаружено сочетание карбапенемаз OXA-48 и NDM. Бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС) группы CTX-M обнаружены у 93,3% изолятов. Все изученные штаммы обладали генами вирулентности *mrkD* и *entB*. Ген *ybtS* был найден у 66,7% изолятов. Восемь (26,7%) штаммов обладали геном *iutA*. Ген *rrpA* был найден у двух изолятов. К серотипу K2 относились четыре изолята. Способность к формированию биопленок была выявлена у 93,3% штаммов. Большая часть изолятов продуцировала биопленки умеренной интенсивности (57,1%), биопленки слабой интенсивности были выявлены у 35,7% изолятов, два штамма формировали сильные биопленки. Изоляты относились к следующим сиквенс-типам: ST395 (40%), ST307 (20%), ST37 (20%), ST198 (6,7%), ST866 (6,7%), ST147 (6,7%).

Выводы. Штаммы, полученные от одного пациента, обладали одинаковыми детерминантами резистентности и вирулентности, относились к одному сиквенс-типу и формировали биопленки одинаковой интенсивности. Полученные данные позволяют предположить, что инфекции в клинически значимом локусе и локусе мониторинга были вызваны одним штаммом KP.

Original Article

Characterization of *Klebsiella pneumoniae* paired strains isolated from pediatric patients

Novikova I.E.¹, Sadeeva Z.Z.¹, Samoylova E.A.¹, Karaseva O.V.^{1,2}, Yanyushkina O.G.², Lazareva A.V.¹

¹ National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia

² Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Trauma, Moscow, Russia

Contacts:
Irina E. Novikova
E-mail: ira_yudina@list.ru

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

Objective. To analyze and compare multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* (KP) strains isolated from different sites of the same patients.

Materials and methods. A total of 30 KP strains isolated from 15 patients treated in intensive care and surgical units in 2020–2021 were studied. Two strains isolated from one child were selected for analyses. One strain was isolated from a clinically significant site (blood/urine/wound/endotracheal aspirate or sputum), the other from a monitoring site (stool). Antibiotic susceptibility was determined using the broth microdilution method. The presence of beta-lactamase genes of the IMP, NDM, VIM, KPC, OXA-48, CTX-M groups and the *mcr-1* gene were detected by real-time PCR. The virulence genes and K1/K2

Новикова И.Е. и соавт.

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

External funding source: no external funding received.

capsular serotypes were determined by multiplex PCR with detection in 2% agarose gel. Biofilms were grown using flat-bottomed polystyrene plates followed by fixation, staining, elution and result detection. Sequence types (ST) were determined by multilocus sequence typing (MLST).

Results. Most of KP strains were recognized as extensively drug-resistant pathogens (83.3%), five (16.7%) isolates were classified as multidrug-resistant pathogens. Carbapenemase production was detected in 86.7% strains. Carbapenem resistance was associated with OXA-48 carbapenemases (69.2%). Metallo-beta-lactamases (MBL) of the NDM group were found in six (23.1%) strains. In two isolates, a combination of NDM and OXA-48 carbapenemases was discovered. Extended spectrum beta-lactamases (ESBLs) of the CTX-M group were detected in 93.3% isolates. All strains had the *mrkD* and *entB* virulence genes. The *ybtS* gene was found in 66.7% isolates. Eight (26.7%) strains harbored the *iutA* gene. The *rmpA* gene was detected in two isolates. Four isolates belonged to K2 serotype. The ability to form biofilms was detected in 93.3% strains. Most of the isolates produced biofilms of moderate intensity (57.1%), low-intensity biofilms were detected in 35.7% of isolates, and two strains formed strong biofilms. STs were represented by ST395 (40%), ST307 (20%), ST37 (20%), ST198 (6.7%), ST866 (6.7%), ST147 (6.7%).

Conclusions. The strains isolated from one patient had the same resistance and virulence determinants, belonged to the same sequence types and formed biofilms of the same intensity. The findings suggest that infections in the clinically significant site and the monitoring site were caused by the same KP strain.

Введение

Klebsiella pneumoniae (KP) – одна из наиболее распространенных причин внутрибольничных инфекций. KP может бессимптомно колонизировать кишечник, ротовую полость и носоглотку, являясь потенциальным резервуаром инфекций. Частота колонизации KP желудочно-кишечного тракта у госпитализированных пациентов составляет от 20 до 38% и может быть причиной последующей инфекции крови и респираторного тракта [1]. Пациенты отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) наиболее подвержены риску таких инфекций. Сообщалось, что почти в половине случаев инфекция, вызванным KP в ОРИТ, предшествовала кишечная колонизация [2]. В другом исследовании была обнаружена тесная филогенетическая связь между внекишечными и энтеральными штаммами KP [1]. Несколько исследований указывали на идентичность возбудителя, колонизирующего кишечник и вызывающего тяжелые инфекции впоследствии [3–5].

Нозокомиальные штаммы KP зачастую обладают различными факторами резистентности, что способствует появлению патогенов, устойчивых к нескольким классам антимикробных препаратов (АМП). Инфекции, вызванные мультирезистентными штаммами, трудно поддаются лечению и приводят к увеличению финансовых затрат [6]. При проникновении энтеральных штаммов в другие локусы, KP может приобретать или утрачивать детерминанты резистентности, располагающиеся на плаزمиде [7]. Кроме того, носительство KP с множественной резистентностью в желудочно-кишечном тракте является потенциальным резервуаром для распространения такой клебсиеллы в лечебном учреждении [1]. Таким образом, скрининг носительства KP у пациентов с высоким риском может помочь предсказать развитие потенциальных инфекций, а мониторинг характеристик изолятов KP предоставит больше доказательств взаимосвязи между

кишечной колонизацией и развитием инфекционных осложнений в дальнейшем.

Цель исследования – проанализировать и сравнить мультирезистентные штаммы KP, отобранные из разных локусов одного пациента.

Материалы и методы

Пациенты и бактериальные культуры

В 2020–2021 гг. было собрано 30 штаммов от 15 пациентов, находившихся в реанимационных и хирургических отделениях НМИЦ здоровья детей, один ребенок находился в НИИ неотложной детской хирургии и травматологии. Штаммы отбирались по следующим критериям: наличие KP одновременно в клинически значимом локусе (кровь/моча/рана/эндотрахеальный аспират или мокрота) и локусе мониторинга (анус); резистентность к нескольким АМП.

Биологический материал наносили на питательную среду Uri-select agar (BioRad, США) и инкубировали при температуре 37°C в течение 24 ч. Идентификация микроорганизмов осуществлялась на масс-спектрометре MALDI-ToF-MS (Bruker Daltonics, Германия). В качестве критерия достоверной идентификации использовались рекомендуемые значения Score $\geq 2,0$.

Все участники исследования подписывали информированное согласие. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей (протокол №5 от 23.05.2024).

Чувствительность к антимикробным препаратам

Чувствительность к АМП определяли методом микро-разведений в бульоне Мюллера-Хинтона в 96-луночных планшетах Sensititre™ (ThermoScientific, Великобритания).

Категории чувствительности были определены с помощью пограничных значений минимальных подавляющих концентраций (МПК) в соответствии с рекомендациями EUCAST, версия 10.0 [8]. Определяли чувствительность к следующим АМП: пиперациллину-тазобактаму, тикарциллину-клавуланату, цефтазидиму, цефепиму, азтреонаму, меропенему, имипенему, тобрамицину, амикацину, гентамицину, ципрофлоксацину, левофлоксацину, колистину, триметоприму-сульфаметоксазолу и фосфомицину. На основании рекомендаций German G. и соавт. [9] штаммы относили к фенотипам множественной лекарственной устойчивости (multidrug-resistant, MDR) и широкой лекарственной устойчивости (extensively drug-resistant, XDR).

Определение генов резистентности к АМП, генов вирулентности и капсульных серотипов

Бактериальную ДНК выделяли с помощью наборов «ГК-экспресс» (ЦНИИЭ Роспотребнадзора) согласно инструкции производителя. Гены бета-лактамаз групп IMP, NDM, VIM, KPC, OXA-48, CTX-M и ген *mcr-1* определяли с использованием наборов с гибридизационно-флуоресцентной детекцией «АмплиСенс® MDR MBL-FL», «АмплиСенс® MDR KPC/OXA-48-FL», «АмплиСенс® ESBL CTX-M-FL», «АмплиСенс® MDR MCR-1-FL» производства ЦНИИЭ Роспотребнадзора. Реакцию амплификации проводили согласно указаниям производителя.

Гены, связанные с вирулентностью: *magA* (специфичный для серотипа K1), *gmpA* (регулятор гипермукоидного фенотипа), *entB* (энтеробактин), *ybtS* (иерсиниобактин), *kfu* (система поглощения трехвалентного железа), *iutA* (транспортер аэробактина), *mrkD* (фимбриальные адгезины 3 типа), *allS* (регулятор аллантаинового регулона) и *wzi* (специфичный для серотипа K2) определяли методом мультиплексной ПЦР с детекцией в 2% агарозном геле, как описано Comrain F. и соавт. [10].

Биопленкообразование

Биопленки выращивали с использованием сердечного-мозгового бульона (Becton Dickinson, США) в 96-луночных плоскодонных полистироловых планшетах с по-

следующей фиксацией 2,5% глутаровым альдегидом, окрашиванием 1% метиленовым синим и элюированием согласно описанной методике [11]. Оптическую плотность итогового раствора измеряли с помощью планшетного считывателя Infinite 200M (Tecan, Австрия) при длине волны 590 нм. Интенсивность биопленкообразования оценивали в соответствии с рекомендациями Stepanović S. и соавт. [12].

Мультилокусное секвенирование-типирование (MLST)

Сиквенс-типы (ST) идентифицировали на основании аллельных профилей семи генов «домашнего хозяйства» (*rpoB*, *gapA*, *mdh*, *pgi*, *phoE*, *infB* и *tonB*) согласно протоколу базы данных BIGS института Пастера (Париж, Франция).

Статистические методы

Статистическую обработку проводили с использованием критерия Хи-квадрат или точного критерия Фишера [13], $p < 0,05$ считали статистически значимым.

Результаты

Исследуемые изоляты были отобраны от пациентов, госпитализированных с осложнениями после оперативных вмешательств. Парные штаммы КР были выделены из следующих локусов: ануса ($n = 15, 50\%$), нижних дыхательных путей ($n=10, 33,3\%$), крови ($n = 2, 6,7\%$), ран ($n = 2, 6,7\%$), мочи ($n = 1, 3,3\%$). У одиннадцати пациентов КР появлялась в клинически значимом локусе в течение одной недели после обнаружения в локусе мониторинга. У четырех пациентов – от 10 дней до 1 месяца. Тринадцать пациентов находились в ОРИТ, из них трое в ОРИТ новорожденных. Два пациента находились в отделениях хирургического профиля: хирургии новорожденных и торакальном отделении. Клинические данные включенных пациентов представлены в Таблице 1.

Большинство исследованных штаммов КР продемонстрировало фенотип XDR ($n = 25, 83,3\%$), пять (16,7%) изолятов были классифицированы как MDR. Все исследованные изоляты были нечувствительны к тикарцилли-

Таблица 1. Клинические характеристики пациентов, у которых выделены *K. pneumoniae*

Пациент	Пол	Возраст	Диагноз инфекционной патологии	Исход	Изолят	Локус	Сопутствующая микробиота
1	ж	13 лет 9 месяцев	Двусторонняя полисегментарная пневмония	Выписан	K1	Анус	<i>Acinetobacter baumannii</i>
					K2	Аспират	–
2	ж	1 год 3 месяца	ИВЛ-ассоциированная пневмония. Разлитой каловый перитонит Сепсис	Выписан	K3	Анус	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
					K4	Аспират	<i>P. aeruginosa</i>
3	м	6 месяцев	Нет данных	Выписан	K5	Анус	–
					K6	Аспират	<i>Acinetobacter pittii</i>
4	ж	8 месяцев	Двусторонняя полисегментарная пневмония	Выписан	K7	Анус	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
					K8	Аспират	<i>S. maltophilia</i>
5	ж	1 месяц	Пневмония неуточненной этиологии	Выписан	K9	Анус	<i>Citrobacter freundii</i> , <i>P. aeruginosa</i>
					K10	Кровь	–

Окончание таблицы 1

Пациент	Пол	Возраст	Диагноз инфекционной патологии	Исход	Изолят	Локус	Сопутствующая микробиота
6	ж	3 месяца	Бронхолегочная дисплазия Двусторонняя пневмония	Выписан	K11	Анус	<i>Enterococcus faecalis</i> , <i>P. aeruginosa</i>
					K12	Рана	<i>P. aeruginosa</i>
7	ж	2 месяца	Некротизирующий энтероколит Перитонит	Летальный исход	K13	Анус	<i>Escherichia coli</i>
					K14	Мокрота	–
8	ж	17 лет 2 месяца	Нет данных	Выписан	K15	Анус	<i>E. coli</i> , <i>E. faecalis</i>
					K16	Рана	<i>E. coli</i> , <i>E. faecalis</i>
9	ж	1 месяц	Пневмония, вызванная другими грамотрицательными бактериями	Летальный исход	K17	Анус	<i>Cronobacter sakazakii</i> , <i>A. baumannii</i> , <i>P. aeruginosa</i>
					K18	Моча	<i>P. aeruginosa</i>
10	ж	12 лет 3 месяца	Хроническая правосторонняя пневмония	Выписан	K19	Анус	<i>E. coli</i> , <i>A. baumannii</i> , <i>Candida albicans</i>
					K20	Мокрота	<i>A. baumannii</i> , <i>S. maltophilia</i>
11	м	5 месяцев	Рецидивирующая пневмония	Выписан	K21	Анус	<i>E. coli</i> , <i>A. baumannii</i> , <i>P. aeruginosa</i>
					K22	Мокрота	<i>A. baumannii</i> , <i>S. maltophilia</i> , <i>P. aeruginosa</i>
12	м	8 лет 2 месяца	Реактивный плеврит Флегмона забрюшинного пространства Сепсис	Выписан	K23	Анус	–
					K24	Аспират	<i>A. baumannii</i> , <i>S. maltophilia</i>
13	м	2 месяца	Бронхолегочная дисплазия	Выписан	K25	Анус	<i>E. coli</i>
					K26	Аспират	–
14	ж	9 лет 2 месяца	Нет данных	Выписан	K27	Анус	<i>E. coli</i>
					K28	Аспират	–
15	ж	2 месяца	Нет данных	Выписан	K29	Анус	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
					K30	Кровь	–

ну-клавуланату (100%). Высокая частота устойчивости была выявлена к тобрамицину (96,7%), пиперациллину-тазобактаму (93,3%), триметоприму-сульфаметоксазолу (93,3%), цефепиму (90%), цефтазидиму (90%), азтреонаму (90%), левофлоксацину (90%), ципрофлоксацину (86,7%), гентамицину (83,3%), фосфомицину (70%), амикацину (66,7%).

К меропенему были устойчивы 46,7% (n = 14) изолятов (МПК > 8 мг/л), четыре (13,3%) изолята относились к категории чувствительных при повышенной экспозиции (МПК 2–8 мг/л), 40% (n = 12) штаммов были чувствительны к меропенему (МПК ≤ 2 мг/л). К имипенему проявили устойчивость 43,3% (n = 13) изолятов (МПК > 4 мг/л), четыре (13,3%) штамма были чувствительны к имипенему при повышенной экспозиции (МПК 2–4 мг/л), 43,3% (n = 13) изолятов были чувствительны к имипенему. Наиболее высокую активность в отношении КР показал колистин, большинство штаммов были чувствительными (n = 22, 73,3%), восемь изолятов (26,7%) показали устойчивость к колистину (Таблица 2).

При сравнении устойчивости к АМП штаммов, выделенных из клинически значимого локуса и локуса мониторинга, не было выявлено значимых различий (p > 0,05) (Рисунок 1).

Продукция карбапенемаз была обнаружена у 86,7% (n = 26) штаммов. Резистентность к карбапенемам в большинстве случаев ассоциировалась с карбапенемазами ОХА-48 (n = 18, 69,2%). Металло-

Таблица 2. Устойчивость *K. pneumoniae* к антибиотикам

Антибиотик	МПК (мг/л)*		Число резистентных изолятов, n (%)
	Ч ≤	Р >	
Меропенем	2	8	14 (46,7)
Имипенем	2	4	13 (43,3)
Пиперациллин-тазобактам	8	16	28 (93,3)
Тикарциллин-клавуланат	8	16	30 (100)
Цефтазидим	1	4	27 (90)
Цефепим	1	4	27 (90)
Амикацин	8	8	20 (66,7)
Гентамицин	2	2	25 (83,3)
Тобрамицин	2	2	29 (96,7)
Ципрофлоксацин	0,25	0,5	26 (86,7)
Левофлоксацин	0,5	1	27 (90)
Триметоприм-сульфаметоксазол	2	4	28 (93,3)
Колистин	2	2	8 (26,7)
Азтреонам	1	4	27 (90)
Фосфомицин	32	32	21 (70)

Ч – чувствительный; Р – резистентный.

* В соответствии с критериями EUCAST [8].

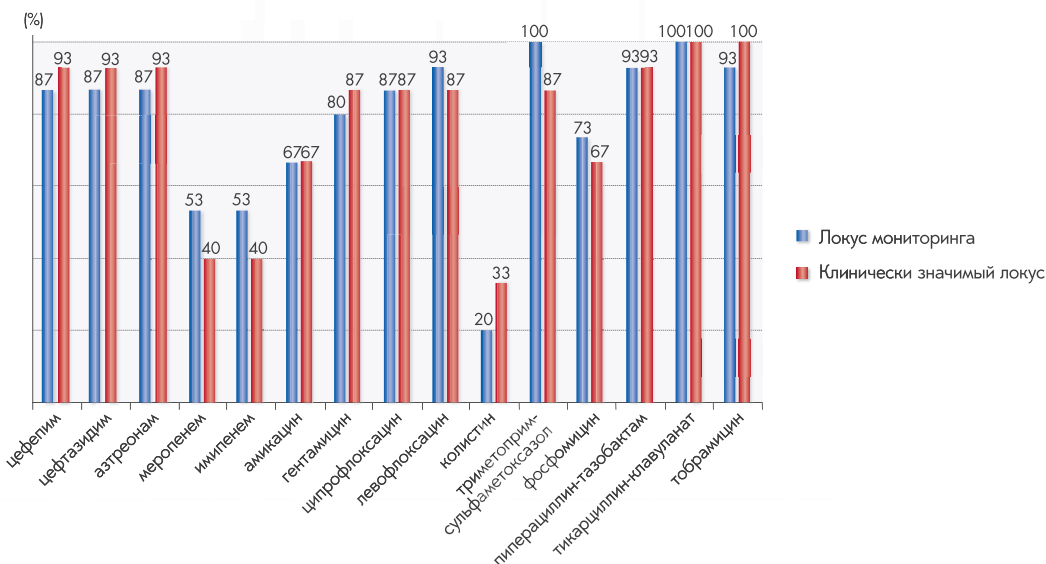


Рисунок 1. Сравнение устойчивости к антибиотикам изолятов *K. pneumoniae*, выделенных из клинически значимых локусов и локусов мониторинга

бета-лактамазы (МБЛ) группы NDM были обнаружены у шести (23,1%) штаммов. В двух изолятах было обнаружено сочетание карбапенемаз OXA-48 и NDM. Бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС) группы СТХ-М обнаружены у 93,3% (n = 28) изолятов. Карбапенемазы групп KPC, VIM, IMP обнаружены не были. В штаммах, устойчивых к колистину, ген *msr-1* найден не был.

Все изученные штаммы обладали генами вирулентности *mrkD* (n = 30, 100%) и *entB* (n = 30, 100%). Вторым

по встречаемости был ген *ybtS*, он найден у 66,7% (n = 20) штаммов. Восемь (26,7%) штаммов обладали геном *iutA*. Ген *rpmA* был найден у двух изолятов. Гены *allS* и *kfu* не обнаружены ни у одного штамма. К серотипу K2 относились четыре изолята, штаммы серотипа K1 найдены не были. Были обнаружены четыре комбинации от двух до пяти генов вирулентности. Большинство штаммов (n = 12, 40%) сочетало три гена вирулентности *ybtS*, *mrkD* и *entB*. Десять (33,3%) штаммов сочетали два гена *mrkD* и *entB*. Комбинация четырех генов *ybtS*, *mrkD*, *entB* и *iutA* обнаружена у шести (20%) изолятов. Два штамма KP сочетали пять генов вирулентности *ybtS*, *mrkD*, *entB*, *rpmA* и *iutA*.

Способность к формированию биопленок была выявлена у 93,3% (n = 28) штаммов. Большая часть изолятов продуцировала биопленки умеренной интенсивности (n = 16, 57,1%), биопленки слабой интенсивности были выявлены у десяти (35,7%) изолятов, два штамма формировали сильные биопленки.

Большинство изолятов принадлежало к ST395 (n = 12, 40%). Остальные штаммы были представлены ST307 (n = 6, 20%), ST37 (n = 6, 20%), ST198 (n = 2, 6,7%), ST866 (n = 2, 6,7%), ST147 (n = 2, 6,7%) (Рисунок 2). Штаммы, в которых были обнаружены маркеры гипервирулентности *rpmA* и *iutA*, и изоляты, принадлежащие к серотипу K2, относились к ST395.

Изоляты, полученные от одного пациента, обладали одинаковыми детерминантами резистентности и вирулентности, относились к одному сиквенс-типу и формировали биопленки одинаковой интенсивности. Однако у трех пар изолятов различались фенотипы устойчивости к АМП. Генетические и фенотипические характеристики штаммов представлены в Таблице 3.

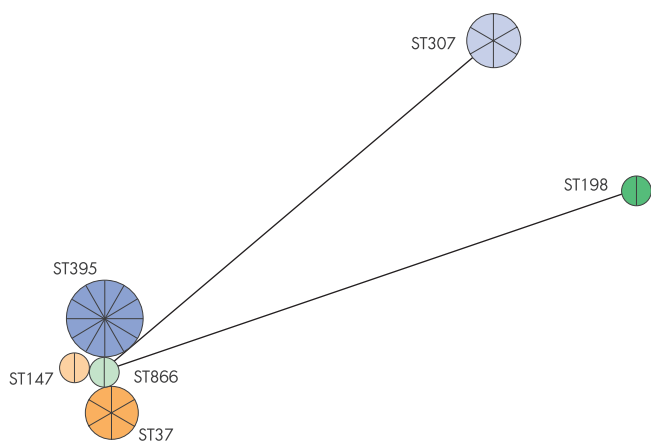


Рисунок 2. Минимальное остовное дерево сиквенс-типов *K. pneumoniae*

Каждый круг означает один сиквенс-тип, площадь круга пропорциональна количеству изолятов. Линии, соединяющие круги, указывают на связь между различными сиквенс-типами.

Таблица 3. Генетические и фенотипические характеристики изолятов *K. pneumoniae*

Пациент	Изолят	Фенотип	Гены резистентности	Факторы вирулентности	Интенсивность биопленки	Сиквенс-тип
1	K1	XDR	<i>bla</i> _{OXA-48-like} + <i>bla</i> _{CTX-M-like}	<i>mrkD+entB</i>	умеренная	ST37
	K2	XDR	<i>bla</i> _{OXA-48-like} + <i>bla</i> _{CTX-M-like}	<i>mrkD+entB</i>	умеренная	ST37
2	K3	XDR	<i>bla</i> _{OXA-48-like} + <i>bla</i> _{CTX-M-like}	<i>mrkD+entB</i>	умеренная	ST37
	K4	XDR	<i>bla</i> _{OXA-48-like} + <i>bla</i> _{CTX-M-like}	<i>mrkD+entB</i>	умеренная	ST37
3	K5	XDR	<i>bla</i> _{OXA-48-like} + <i>bla</i> _{CTX-M-like}	<i>mrkD+entB</i>	умеренная	ST37
	K6	XDR	<i>bla</i> _{OXA-48-like} + <i>bla</i> _{CTX-M-like}	<i>mrkD+entB</i>	умеренная	ST37
4	K7	XDR	<i>bla</i> _{OXA-48-like} + <i>bla</i> _{CTX-M-like}	<i>ybtS+mrkD+entB</i>	умеренная	ST307
	K8	XDR	<i>bla</i> _{OXA-48-like} + <i>bla</i> _{CTX-M-like}	<i>ybtS+mrkD+entB</i>	умеренная	ST307
5	K9	XDR	<i>bla</i> _{NDM-like} + <i>bla</i> _{CTX-M-like}	<i>ybtS+mrkD+entB</i>	умеренная	ST866
	K10	MDR	<i>bla</i> _{NDM-like} + <i>bla</i> _{CTX-M-like}	<i>ybtS+mrkD+entB</i>	умеренная	ST866
6	K11	XDR	<i>bla</i> _{OXA-48-like} + <i>bla</i> _{CTX-M-like}	<i>mrkD+entB</i>	слабая	ST395
	K12	XDR	<i>bla</i> _{OXA-48-like} + <i>bla</i> _{CTX-M-like}	<i>mrkD+entB</i>	слабая	ST395
7	K13	XDR	<i>bla</i> _{NDM-like} + <i>bla</i> _{CTX-M-like}	<i>ybtS+mrkD+entB</i>	умеренная	ST198
	K14	XDR	<i>bla</i> _{NDM-like} + <i>bla</i> _{CTX-M-like}	<i>ybtS+mrkD+entB</i>	умеренная	ST198
8	K15	XDR	<i>bla</i> _{OXA-48-like} + <i>bla</i> _{CTX-M-like}	<i>ybtS+mrkD+entB</i>	сильная	ST307
	K16	XDR	<i>bla</i> _{OXA-48-like} + <i>bla</i> _{CTX-M-like}	<i>ybtS+mrkD+entB</i>	сильная	ST307
9	K17	MDR	<i>bla</i> _{OXA-48-like} + <i>bla</i> _{CTX-M-like}	<i>ybtS+mrkD+entB+iutA</i>	слабая	ST395
	K18	XDR	<i>bla</i> _{OXA-48-like} + <i>bla</i> _{CTX-M-like}	<i>ybtS+mrkD+entB+iutA</i>	слабая	ST395
10	K19	XDR	<i>bla</i> _{OXA-48-like} + <i>bla</i> _{CTX-M-like}	<i>ybtS+mrkD+entB+iutA</i>	слабая	ST395
	K20	XDR	<i>bla</i> _{OXA-48-like} + <i>bla</i> _{CTX-M-like}	<i>ybtS+mrkD+entB+iutA</i>	слабая	ST395
11	K21	XDR	<i>bla</i> _{OXA-48-like} + <i>bla</i> _{CTX-M-like}	<i>ybtS+mrkD+entB+iutA</i>	нет биопленки	ST395
	K22	XDR	<i>bla</i> _{OXA-48-like} + <i>bla</i> _{CTX-M-like}	<i>ybtS+mrkD+entB+iutA</i>	нет биопленки	ST395
12	K23	XDR	<i>bla</i> _{NDM-like} + <i>bla</i> _{CTX-M-like}	<i>ybtS+mrkD+entB</i>	слабая	ST147
	K24	MDR	<i>bla</i> _{NDM-like} + <i>bla</i> _{CTX-M-like}	<i>ybtS+mrkD+entB</i>	слабая	ST147
13	K25	MDR	<i>bla</i> _{CTX-M-like}	<i>mrkD+entB</i>	умеренная	ST307
	K26	MDR	<i>bla</i> _{CTX-M-like}	<i>mrkD+entB</i>	умеренная	ST307
14	K27	XDR	<i>bla</i> _{CTX-M-like}	<i>ybtS+mrkD+entB+iutA+rmpA+K2</i>	слабая	ST395
	K28	XDR	<i>bla</i> _{CTX-M-like}	<i>ybtS+mrkD+entB+iutA+rmpA+K2</i>	слабая	ST395
15	K29	XDR	<i>bla</i> _{OXA-48-like} + <i>bla</i> _{NDM-like}	<i>ybtS+mrkD+entB+K2</i>	умеренная	ST395
	K30	XDR	<i>bla</i> _{OXA-48-like} + <i>bla</i> _{NDM-like}	<i>ybtS+mrkD+entB+K2</i>	умеренная	ST395

Обсуждение

В настоящее время нозокомиальные инфекции, ассоциированные с КР, являются глобальной проблемой. Считается, что колонизация желудочно-кишечного тракта связана с возникновением инфекций в дальнейшем. Механизм транслокации позволяет микроорганизму преодолевать эпителиальный барьер кишечника, попадать в кровоток и вызывать системные инфекции [14]. В нашем исследовании все изоляты были отобраны от пациентов, госпитализированных с осложнениями после оперативных вмешательств. У большинства пациентов клебсиелла появлялась в клинически значимом

локусе в течение недели после обнаружения в локусе мониторинга. В работе Рогачева Ю. и соавт. сообщалось, что у 69% пациентов, которым была выполнена аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, последующие инфекции кровотока были вызваны бактериями, которые колонизировали нестерильные локусы за две недели до развития инфекции, в 51% случаев инфекция кровотока была вызвана КР [4]. В других исследованиях инфекция кровотока была вызвана КР у колонизированных пациентов в течение 11–15 дней с момента первого положительного результата мазка из прямой кишки [15–16]. При исследовании парных изолятов КР выявлен высокий уровень устойчивости к различ-

ным классам АМП. Большая часть штаммов проявила устойчивость к 5–6 классам АМП и относилась к XDR фенотипу, что согласуется с данными полученными ранее [17–18]. Высокая резистентность КР к бета-лактамам антибиотикам связана с наличием генов бета-лактамаз, обнаруженных во всех изолятах. Резистентность к карбапенемам ассоциировалась с карбапенемазами ОХА-48, которые широко распространены в мире и на территории России [19–20]. БЛРС группы СТХ-М были обнаружены у большинства проанализированных штаммов. Распространенность БЛРС у клебсиеллы превышает 20% в США и многих странах Европы и Азии, а тип СТХ-М наиболее часто встречается у КР [21]. Наши данные подтверждают растущую устойчивость КР к широкому спектру АМП, в том числе к колистину, что значительно усложняет лечение [17, 20].

КР обладает различными факторами вирулентности, которые способствуют успешному выживанию в организме. Так, полисахаридная капсула защищает бактериальные клетки от систем защиты организма хозяина. Сидерофоры обеспечивают клетку ионами железа, фимбрии способствуют адгезии и формированию биопленок на биотических и абиотических поверхностях [22]. Все проанализированные штаммы обладали геном *mrkD*, ассоциированным с фимбриальными адгезинами 3 типа, и геном *entB*, связанным с синтезом энтеробактина. Гены, ассоциированные с синтезом сидерофоров йерсиниобактина и аэробактина, встречались у 66,7% и 26,7% штаммов соответственно. Remya P. и соавт. [23] сообщали, что ген, кодирующий синтез энтеробактина, встречался у 90,5% клинических штаммов КР, а ген *ybtS* – у 44,3%. В другом исследовании ген *entB* был обнаружен у 72% штаммов КР, выделенных в различных больницах Турции [24]. В исследовании, проведенном среди карбапенеморезистентных КР в Китае, было выявлено, что ген *entB* встречался у всех исследованных штаммов, за ним следовали *mrkD* (98,9%) и *ybtS* (57,6%), *iutA* встречался у 14,1% [25]. Считается, что наиболее вирулентные изоляты ассоциируются с серотипами K1 и K2 [26], в нашем исследовании две пары изолятов относились серотипу K2. В одной из пар был обнаружен ген *tmpA*, который связан с синтезом гипермукоидного фенотипа и является одним из маркеров гипервирулент-

ности. Полученные данные подтверждают сообщения о появлении мультирезистентных штаммов, обладающих множеством факторов патогенности [27].

Способность к формированию биопленок была выявлена почти во всех штаммах. Только одна пара изолятов не формировала биопленки. Более половины изученных нами пар КР продуцировали биопленки умеренной интенсивности. Большая часть штаммов КР, выделенных из различных клинических образцов в больницах Испании, формировали биопленки умеренной и слабой интенсивности [28]. В исследовании, проведенном в Египте, 40,9% госпитальных штаммов КР продуцировали умеренные биопленки [29].

Большинство исследованных штаммов относилось к клону высокого эпидемического риска ST395. Стоит отметить, что наиболее вирулентные изоляты также принадлежали к ST395. По данным исследования «МАРАФОН» 2020–2021 гг. [20] преобладание в популяции штаммов ST395, несущих гены резистентности и гены аэробактина, характерно для России, что согласуется с полученными данными.

Результаты нашего исследования показывают, что парные штаммы КР обладали одинаковыми генами резистентности и вирулентности, относились к одному генотипу и продуцировали биопленки одной интенсивности. За исключением трех пар изолятов, фенотипы устойчивости штаммов, выделенных из клинически значимого локуса и локуса мониторинга, были одинаковыми. Однако исследование ограничено небольшим количеством штаммов.

Заключение

Полученные данные позволяют предположить, что инфекции в клинически значимом локусе и локусе мониторинга были вызваны одним штаммом КР. Таким образом, микробиологический скрининг локусов мониторинга крайне важен, т.к. это может помочь в установлении возможного этиологического агента при возникновении инфекционных осложнений. В дальнейшем необходимо провести полногеномное исследование для установления гомологичности штаммов, выделенных от одного пациента.

Литература

1. Chen C.M., Wang M., Li X.P., Li P.L., Tian J.J., Zhang K., et al. Homology analysis between clinically isolated extraintestinal and enteral *Klebsiella pneumoniae* among neonates. BMC Microbiol. 2021;21(1):25. DOI: 10.1186/s12866-020-02073-2
2. Gorrie C.L., Mirceta M., Wick R.R., Edwards D.J., Thomson N.R., Strugnell R.A., et al. Gastrointestinal carriage is a major reservoir of *Klebsiella pneumoniae* infection in intensive care patients. Clin Infect Dis. 2017;65(2):208–215. DOI: 10.1093/cid/cix270
3. Micozzi A., Gentile G., Minotti C., Cartoni C., Capria S., Ballarò D., et al. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in high-risk haematological patients: factors favouring spread, risk factors and outcome of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremias. BMC Infect Dis. 2017;17(1):203. DOI: 10.1186/s12879-017-2297-9

4. Rogacheva Yu.A., Popova M.O., Siniaev A.A., Spiridonova A.A., Markelov V.V., Vlasova Yu.Yu., et al. Epidemiology and impact of colonization by multidrug-resistant Gram-negative bacteria on bloodstream infections in early phase of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Klinicheskaa mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya*. 2022;24(4):375-382. Russian. (Рогачева Ю.А., Попова М.О., Синяев А.А., Спиридонова А.А., Маркелов В.В., Власова Ю.Ю. и соавт. Колонизация нестерильных сайтов грамотрицательными бактериями с множественной лекарственной устойчивостью и ее роль в развитии инфекций кровотока у реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2022;24(4):375-382.) DOI: 10.36488/смас.2022.4.375-382
5. Micozzi A., Gentile G., Santilli S., Cartoni C., Capria S., Ballarò D., et al. Reduced mortality from KPC-K. *pneumoniae* bloodstream infection in high-risk patients with hematological malignancies colonized by KPC-K. *pneumoniae*. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):1079. DOI: 10.1186/s12879-021-06747-8
6. Aghapour Z., Gholizadeh P., Ganbarov K., Bialvaei A.Z., Mahmood S.S., Tanomand A., et al. Molecular mechanisms related to colistin resistance in Enterobacteriaceae. *Infect Drug Resist*. 2019;12:965-975. DOI: 10.2147/idr.s199844
7. 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
8. European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Ver. 10.0. 2020. Available at: www.eucast.org/clinical_breakpoints. Accessed August 2024.
9. German G.J., Gilmour M., Tipples G., Adam H.J., Almohri H., Bullard J., et al. Canadian recommendations for laboratory interpretation of multiple or extensive drug resistance in clinical isolates of Enterobacteriaceae, *Acinetobacter* species and *Pseudomonas aeruginosa*. *Can Commun Dis Rep*. 2018;44(01):29-34. DOI: 10.14745/ccdr.v44i01a07
10. Compain F., Babosan A., Brisse S., Genel N., Audo J., Ailloud F., et al. Multiplex PCR for detection of seven virulence factors and K1/K2 capsular serotypes of *Klebsiella pneumoniae*. *J Clin Microbiol*. 2014;52(12):4377-4380. DOI: 10.1128/jcm.02316-14
11. Sadeeva Z.Z., Novikova I.E., Alyabyeva N.M., Lazareva A.V., Komyagina T.M., Karaseva O.V., et al. *Acinetobacter baumannii* in blood-borne and central nervous system infections in intensive care unit children: molecular and genetic characteristics and clinical significance. *Infekcija i Immunitet*. 2023;13(2):289-301. Russian. (Садеева З.З., Новикова И.Е., Алябьева Н.М., Лазарева А.В., Комягина Т.М., Карасева О.В. и соавт. *Acinetobacter baumannii* при инфекциях кровотока и центральной нервной системы у детей в отделениях реанимации и интенсивной терапии: молекулярно-генетическая характеристика и клиническая значимость. Инфекция и иммунитет. 2023;13(2):289-301.) DOI: 10.15789/2220-7619-ABI-2091
12. Stepanović S., Vuković D., Hola V., Di Bonaventura G., Djukić S., Cirković I., et al. Quantification of biofilm in microtiterplates: overview of testing conditions and practical recommendations for assessment of biofilm production by staphylococci. *APMIS*. 2007;115(8):891-899. DOI: 10.1111/j.1600-0463.2007.apm_630.x
13. GraphPad. Available at: www.graphpad.com/quickcalcs/contingency1/. Accessed August 2024.
14. Hsu C.R., Pan Y.J., Liu J.Y., Chen C.T., Lin T.L., Wang J.T. *Klebsiella pneumoniae* translocates across the intestinal epithelium via Rho GTPase- and phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-dependent cell invasion. *Infect Immun*. 2015;83(2):769-779. DOI: 10.1128/IAI.02345-14
15. Rao K., Patel A., Sun Y., Vornhagen J., Motyka J., Collingwood A., et al. Risk factors for *Klebsiella* infections among hospitalized patients with preexisting colonization. *mSphere*. 2021;6(3):e0013221. DOI: 10.1128/msphere.00132-21
16. Cano Á., Gutiérrez-Gutiérrez B., Machuca I., Torre-Giménez J., Gracia-Ahufinger I., Natera A.M., et al. Association between timing of colonization and risk of developing *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* infection in hospitalized patients. *Microbiol Spectr*. 2022;10(2):e0197021. DOI: 10.1128/spectrum.01970-21
17. Wang S., Wang L., Jin J., Li G., Shao H., Song Y., et al. Genomic epidemiology and characterization of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in ICU inpatients in Henan Province, China: a multicenter cross-sectional study. *Microbiol Spectr*. 2023;11(3):e0419722. DOI: 10.1128/spectrum.04197-22
18. Fursova N.K., Astashkin E.I., Ershova O.N., Aleksandrova I.A., Savin I.A., Novikova T.S., et al. Multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* causing severe infections in the Neuro-ICU. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10(8):979. DOI: 10.3390/antibiotics10080979
19. Šuto S., Bedenić B., Likić S., Kibel S., Anušić M., Tičić V., et al. Diffusion of OXA-48 carbapenemase among urinary isolates of *Klebsiella pneumoniae* in non-hospitalized elderly patients. *BMC Microbiol*. 2022;22(1):30. DOI: 10.1186/s12866-022-02443-y
20. Edelstein M.V., Shaidullina E.R., Ivanchik N.V., Dekhnich A.V., Mikotina A.V., Skleenova E.Yu., et al. Antimicrobial resistance of clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in Russian hospitals: results of a multicenter epidemiological study. *Klinicheskaa mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya*. 2024;26(1):67-78. Russian. (Эйдельштейн М.В., Шайдуллина Э.Р., Иванчик Н.В., Дехнич А.В., Микотина А.В., Скленова Е.Ю. и соавт. Антибиотикорезистентность клинических изолятов *Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia coli* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2024;26(1):67-78.) DOI: 10.36488/смас.2024.1.67-78
21. Kakuta N., Nakano R., Nakano A., Suzuki Y., Masui T., Horiuchi S., et al. Molecular characteristics of extended-

- spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Japan: predominance of CTX-M-15 and emergence of hypervirulent clones. *Int J Infect Dis.* 2020;98:281-286. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.06.083
22. Shamina O.V., Samoylova E.A., Novikova I.E., Lazareva A.V. *Klebsiella pneumoniae*: microbiological characterization, antimicrobial resistance, and virulence. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2020;23(3):191-197. Russian. (Шамина О.В., Самойлова Е.А., Новикова И.Е., Лазарева А.В. *Klebsiella pneumoniae*: микробиологическая характеристика, антибиотикорезистентность и вирулентность. *Российский педиатрический журнал.* 2020;23(3):191-197.) DOI: 10.18821/1560-9561-2020-23-3-191-197
 23. Remya P.A., Shanthi M., Sekar U. Characterisation of virulence genes associated with pathogenicity in *Klebsiella pneumoniae*. *Indian J Med Microbiol.* 2019;37(2):210-218. DOI: 10.4103/ijmm.ijmm_19_157
 24. Candan E.D., Aksöz N. *Klebsiella pneumoniae*: characteristics of carbapenem resistance and virulence factors. *Acta Biochim Pol.* 2015;62(4):867-874. DOI: 10.18388/abp.2015_1148
 25. Yin L., Yan G., Lu L., He L., Wu N., Cao Y., et al. Molecular characteristics and virulence factors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* among pediatric patients in Shanghai, China. *Infect Genet Evol.* 2023;112:105451. DOI: 10.1016/j.meegid.2023.105451
 26. Cubero M., Grau I., Tubau F., Pallares R., Dominguez M.A., Linares J., et al. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* clones causing bacteraemia in adults in a teaching hospital in Barcelona, Spain (2007-2013). *Clin Microbiol Infect.* 2016;22(2):154-160. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.09.025
 27. Karlsson M., Stanton R.A., Ansari U., McAllister G., Chan M.Y., Sula E., et al. Identification of a carbapenemase-producing hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* isolate in the United States. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(7):e00519-19. DOI: 10.1128/aac.00519-19
 28. Ballén V., Gabasa Y., Ratia C., Ortega R., Tejero M., Soto S. Antibiotic resistance and virulence profiles of *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from different clinical sources. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:738223. DOI: 10.3389/fcimb.2021.738223
 29. Ahmed H.A., Ibrahim E.H.S., Abdelhaliem E., Elariny E.Y.T. Biotyping, virulotyping and biofilm formation ability of ESBL-*Klebsiella pneumoniae* isolates from nosocomial infections. *J Appl Microbiol.* 2022;132(6):4555-4568. DOI: 10.1111/jam.15563