

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.iacmac.ru](http://www.iacmac.ru)

**Адрес типографии:**  
214020, Россия, г. Смоленск,  
ул. Смольянинова, д. 1

**Электронная версия журнала:**  
<https://cmac-journal.ru>

**Подписка на сайте издателя:**  
<https://service.iacmac.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 предприятия связи

Тираж 3000 экз.

Свободная цена

Дата выхода – 00.00.2025

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 публикующих 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 представлена: Ольга Николаевна Пингегина (Микробиологическая лаборатория ЕКДЛ SmartLab АО «Группа компаний «МЕДСИ»)

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2025.

## Содержание

### Болезни и возбудители

Козлова И.В., Носов Н.Ю., Юнакова И.В., Плахова К.И., Кубанов А.А.

- 268 Генетическое разнообразие *Chlamydia trachomatis* на территории России

Лебедева Е.О., Давтян Л.А., Кузнецова И.К., Шутов М.В., Рачина С.А.

- 275 Респираторно-синцитиальный вирус у взрослых: особенности течения и инновационные методы профилактики

Ларин Е.С., Рачина С.А., Фединя Л.В., Зайналабидова Х.Г., Агеевец В.А., Сидоренко С.В., Авдеева А.А.

- 289 Инфекции, вызванные гипервирулентными изолятами *Klebsiella pneumoniae*: актуальность проблем

Арбузова Н.В., Шпилевая М.В., Катунин Г.Л., Носов Н.Ю.

- 304 Протеомика *Treponema pallidum*: перспективы улучшения серологической диагностики сифилиса

Кожушная О.С., Воропаев А.Д., Левин П.А., Новичкова Г.А., Соловьева Г.Г.

- 309 Анализ мутаций резистентности цитомегаловируса и клинических особенностей течения ЦМВ-инфекции у иммунокомпрометированных детей

### Антимикробные препараты

Тапальский Д.В., Карпова Е.В., Симончик М.В., Пыж А.Э., Голикова М.В.

- 317 Сравнительная активность меропенема и биапенема и их комбинаций с колистином в отношении грамотрицательных микроорганизмов-продуцентов карбапенемаз различных групп

Арепьева М.А., Кузьменков А.Ю., Старостенков А.А., Колбин А.С., Балыкина Ю.Е., Гомон Ю.М., Курьяев А.А., Козлов Р.С.

- 330 Интегрированная система мониторинга потребления антимикробных препаратов и прогнозирования резистентности на основе динамических моделей

### Антибиотикорезистентность

Припутневич Т.В., Нечаева О.В., Бембеева Б.О., Гордеев А.Б., Кузнецова В.А., Скоробогатый А.В., Изюмов Р.В.

- 342 Изучение антибиотикорезистентности гипервирулентных штаммов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных у пациентов перинатальных центров различных регионов Российской Федерации

Фёдорова А.В., Хрульнова С.А., Фролова И.Н., Ветохина А.В., Молчанова И.В., Кузевалова О.Ю., Клясова Г.А.

- 359 Банкомицинерезистентные *Enterococcus faecium* в гематологии: чувствительность к антимикробным препаратам и клональное разнообразие

Гульяева Н.А., Виноградова А.Г., Колесникова И.В., Рыжова К.А., Шелковникова О.В.

- 369 Опыт создания замкнутого цифрового контура для обеспечения непрерывного мониторинга антимикробной резистентности на основе валидированных результатов микробиологической диагностики

### Опыт работы

Рачеева Ю.В., Эйдельштейн И.А., Пунин А.А., Ветлицына О.В., Ашакевич Т.П., Романов А.В., Козлов Р.С.

- 390 Распространенность *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydophila pneumoniae* у пациентов с обострением ХОБЛ в осенне-зимний период 2022–2023 гг. в Смоленской области

Любимова Л.В., Павлова С.И., Любимов Е.А., Микишанина Е.А.

- 395 Динамика антибиотикорезистентности возбудителей перипротезной инфекции крупных суставов до и после пандемии COVID-19

Казюлина А.А., Грачева А.Н., Токаев Т.К., Синицын М.В., Елисеев П.И., Толькова Т.Е., Загоскин Ю.Д., Григорьев Т.Е., Васильева И.А.

- 406 Оценка бактерицидного действия объемных пористых композиционных материалов, импрегнированных серебром, на *Mycobacterium tuberculosis*

Данилов Д.И., Савочкина Ю.А., Эйдельштейн И.А., Адешкина Н.И., Олейник О.Н., Гордукова М.А., Шипулин Г.А.

- 417 Выявление устойчивых к макролидам *Mycoplasma pneumoniae* с помощью быстрых молекулярно-генетических методов: разработка и валидация диагностического ПЦР-теста

## Инфекции, вызванные гипервирулентными изолятами *Klebsiella pneumoniae*: актуальность проблемы

Ларин Е.С.<sup>1</sup>, Рачина С.А.<sup>2</sup>, Федина Л.В.<sup>3</sup>, Зайнабидова Х.Г.<sup>2</sup>, Агеевец В.А.<sup>4</sup>, Сидоренко С.В.<sup>4</sup>, Авдеева А.А.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн № 3 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>3</sup> ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

<sup>4</sup> ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

Контактный адрес:

Хадижат Гасановна Зайнабидова

Эл. почта: xad2001@yandex.ru

Ключевые слова: *Klebsiella pneumoniae*, гипервирулентность, антибиотикорезистентность, плазмиды вирулентности.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

*Klebsiella pneumoniae* относятся к одним из частых возбудителей внебольничных и нозокомиальных инфекций у госпитализированных пациентов. Среди двух известных патотипов все большее внимание привлекает гипервирулентный (hvKp), т.к. такие изоляты могут вызывать необычные по локализации и течению инфекции у ранее здоровых лиц. В настоящее время инфекции, вызванные hvKp выявляются повсеместно. Наибольшую угрозу для здравоохранения представляет конвергенция у *K. pneumoniae* гипервирулентности и множественной резистентности к антибиотикам. В данном обзоре представлены эпидемиологические данные по распространенности hvKp,дается характеристика гипервирулентного патотипа в сравнении с классическим с точки зрения экспрессии факторов патогенности, клинических проявлений. Обсуждаются современные подходы к диагностике инфекций, вызванных hvKp, особенности и перспективные направления терапии, возможности специфической профилактики.

Review

## Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* infections: relevance of the problem

Larin E.S.<sup>1</sup>, Rachina S.A.<sup>2</sup>, Fedina L.V.<sup>3</sup>, Zaynalabidova Kh.G.<sup>2</sup>, Ageevets V.A.<sup>4</sup>, Sidorenko S.V.<sup>4</sup>, Avdeeva A.A.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> War Veterans Hospital No. 3, Moscow, Russia

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

<sup>3</sup> City Clinical Hospital named after S.S. Yudin, Moscow, Russia

<sup>4</sup> Paediatric Research and Clinical Centre for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

Contacts:

Khadizhat G. Zaynalabidova  
E-mail: xad2001@yandex.ru

Key words: *Klebsiella pneumoniae*,  
hypervirulent, antibiotic resistance,  
virulence plasmids.

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

*Klebsiella pneumoniae* is one of the most common pathogens causing community-acquired and nosocomial infections in hospitalized patients. Among the two known pathotypes, hypervirulent (hvKp) has become a matter of serious concern, as such isolates can cause unusual infections in terms of their location and course (multiple foci and/or subsequent metastatic spread) in previously healthy individuals. Currently, infections caused by hvKp are detected everywhere. Of even greater concern is the convergence of hypervirulence and multiple antibiotic resistance in *K. pneumoniae*. This review outlines epidemiological data on the prevalence of hvKp, describes the hypervirulent pathotype in comparison with the classical one in terms of virulence factor expression and clinical manifestations. The modern approaches to the diagnosis of infections caused by hvKp, current and promising treatment, and the possibilities for specific prevention are also discussed.

## Введение

*Klebsiella pneumoniae* является одним из наиболее актуальных возбудителей инфекций, ассоциирующихся с высоким медицинским и социально-экономическим бременем.

*K. pneumoniae* относится к частым возбудителям тяжелой внебольничной пневмонии, интраабдоминальных инфекций, осложненных внебольничными инфекциями мочевыводящих путей [1–3]. До 10% нозокомиальных инфекций (НИ) в мире вызываются данным микроорганизмом [4]. В России в 2020–2022 гг. *K. pneumoniae* занимала первое место в списке 10 ведущих возбудителей НИ у взрослых (доля в общей структуре составила 31,8%) [5]. Известно, что *K. pneumoniae* помимо спорадических случаев может вызывать вспышки НИ с высокой частотой неблагоприятных исходов [6–8].

Как показывает анализ рабочей группы Institute for Health Metrics and Evaluation, *K. pneumoniae* является шестым патогеном с точки зрения потенциального социально-экономического ущерба по показателю DALY (потерянные годы жизни, скорректированные по нетрудоспособности) [9]. *K. pneumoniae* входит в пятерку бактериальных возбудителей, вносящих наибольший вклад в летальность, ассоциированную с антибиотикорезистентностью (АБР) [10]. Устойчивые к карбапенемам энтеробактерии, в т.ч. *K. pneumoniae*, включены Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в список наиболее приоритетных возбудителей для разработки новых антибактериальных препаратов (АБП) [11].

Основная проблема НИ, вызванных *K. pneumoniae* на современном этапе – быстрое и повсеместное распространение изолятов с одновременной устойчивостью к многим классам АБП, включая карбапенемы [12–14].

Новая серьезная угроза – появление гипервирулентных полирезистентных *K. pneumoniae*, т.к. инфекции, вызванные такими изолятами, характеризуются быстрым прогрессированием и высокой летальностью [15–18].

## Особенности различных патотипов *K. pneumoniae*

Важнейшей чертой *K. pneumoniae*, которая создает условия для ее продолжающейся эволюции, является способность эффективно и быстро приобретать новый генетический материал [19]. В человеческой популяции циркулируют два патотипа *K. pneumoniae* – более известный классический (сКр) и активно изучающийся в последние несколько десятилетий гипервирулентный (hvKр) [20, 21]. Оба патотипа к настоящему времени стали глобально распространенными, более высокая заболеваемость инфекциями, вызванными hvKр, регистрируется в странах Азиатско-Тихоокеанского региона [22–24]. В западных странах сКр остается доминирующим возбудителем, однако частота инфекций, вызванных hvKр, за пределами Азии также неизменно растет [25–27].

*K. pneumoniae* относится к условно-патогенным микроорганизмам, которые чаще всего вызывают ин-

фекции (как внебольничные, так и нозокомиальные) у пациентов с сопутствующими заболеваниями, ослабленным иммунитетом, при нарушении естественных защитных барьеров (например, наличие внутрисосудистого устройства, эндотрахеальной трубы или послеоперационной раны) [19].

Классический патотип продемонстрировал способность быстро формировать устойчивость к различным классам АБП преимущественно путем приобретения генов резистентности, расположенных на мобильных генетических элементах [3, 4, 13]. Наибольшее клиническое значение среди механизмов резистентности имеют бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС), которые гидролизуют цефалоспорины III (часто IV и V) поколения, азtreонам, а также карбапенемазы, обуславливающие неэффективность карбапенемов [28].

Начиная с 2012 г. в России отмечается стремительный рост распространения изолятов *K. pneumoniae*, имеющих гены карбапенемаз разных групп (OXA, NDM, KPC) и их комбинаций, причем в последние годы доля таких изолятов выросла до 50% [14, 29].

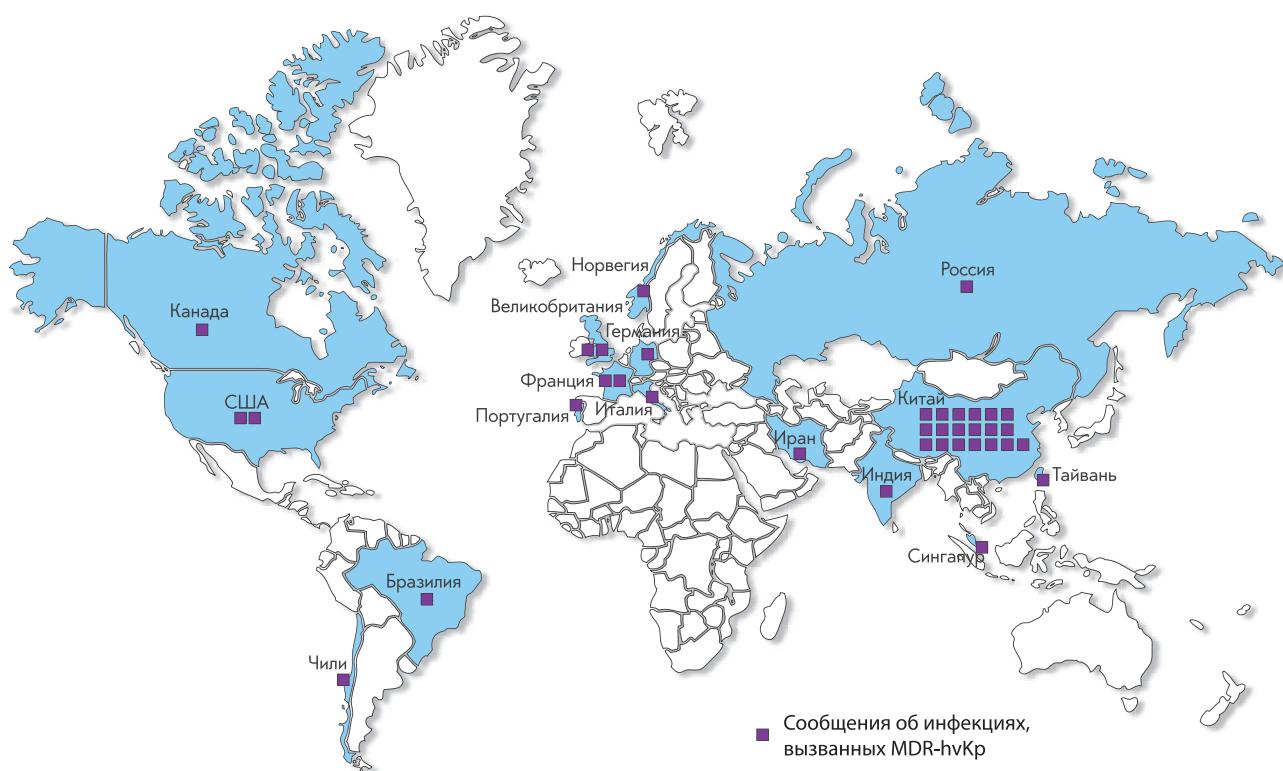
Не меньшей проблемой является высокий уровень резистентности *K. pneumoniae* к другим классам АБП, включая фторхинолоны, аминогликозиды, а также рост устойчивости к колистину [14]. Изоляты сКр, характеризующиеся экстремальной резистентностью, широко распространены в многопрофильных стационарах, где отмечается высокая частота использования АБП [12, 30].

HvKр чаще всего вызывают внебольничные инвазивные инфекции у практически здоровых лиц [31–33]. Сроки появления и начала широкого распространения изолятов hvKр остаются не до конца ясными, но интерес к этому феномену значительно вырос после публикации серии необычных клинических случаев инфекции, вызванной данным возбудителем в 80-х гг. прошлого столетия [34].

Однако в последние годы выявляется все больше изолятов *K. pneumoniae*, объединяющих свойства двух патотипов, что может приводить к еще более серьезным клиническим последствиям [35]. Гипервирулентный и одновременно устойчивый к карбапенемам патотип *K. pneumoniae* (MDR-hvKр) появился в начале 2010-х гг. и с тех пор стал достаточно распространенным [31].

MDR-hvKр изначально чаще встречались в Азии, особенно в Китае, однако количество сообщений о выявлении таких изолятов ежегодно растет во всем мире (Рисунок 1) [35]. Первые случаи MDR-hvKр в России описаны в 2018 г. в Москве на основе анализа коллекции клебсиелл, выделенных в 2012–2016 гг. [36].

По данным российского многоцентрового исследования «МАРАФОН» в 2020–2021 гг. те или иные генетические маркеры гипервирулентности выявлены у 52% карбапенемазопродуцирующих клинических изолятов *K. pneumoniae* [14], при этом наличие маркеров было характерно не только для распространенной в мире генетической линии, исходно описанной как гипервиру-



**Рисунок 1.** Сообщения об инфекциях, вызванных MDR-hvKp в разных странах на 1 января 2021 г. [19]

Страны, в которых зарегистрированы инфекции MDR-hvKp, заштрихованы голубым цветом, количество сообщений из каждой страны указано фиолетовыми квадратами.

лентная, но и для множественно резистентных линий, включая ST395.

Hala S. и соавт. при анализе коллекции полирезистентных *K. pneumoniae* в одном из стационаров Саудовской Аравии за период с 2014 по 2022 г. отметили значимую экспансию генетической линии ST2096, имеющих одновременно генетический маркер гипервирулентности [37]. В исследовании Liu C. и соавт. продемонстрирован существенный рост частоты выявления MDR-hvKp во время пандемии COVID-19, чему, возможно, способствовало избыточное применение АБП [38].

Описано несколько путей формирования MDR-hvKp: резистентные к карбапенемам *K. pneumoniae* приобретают гипервирулентный фенотип, hvKp приобретают фенотип устойчивости к карбапенемам за счет плазмид с генами, несущими карбапенемазы, и вариант, когда *K. pneumoniae* приобретает гибридные (конъюгативные) плазмиды, несущие одновременно маркеры гипервирулентности и множественной резистентности к АБП [29, 35].

В 2024 г. ВОЗ сообщила о повсеместном распространении изолятов hvKp ST23, несущих одновременно гены карбапенемаз – они были обнаружены по крайней мере в одной стране во всех шести регионах ВОЗ [39]. В связи с этим отмечена насущная необходимость улучшения возможностей диагностических лабораторий по выявлению таких изолятов, молекулярному типированию

нию и эпидемиологическому надзору с целью сдерживания их дальнейшего распространения.

### Клинические проявления инфекций, вызванных hvKp

Как отмечалось выше, hvKp чаще всего вызывают внебольничные инвазивные инфекции, в частности, абсцессы печени и метастатические инфекции легких, глаз, центральной нервной системы (ЦНС), опорно-двигательного аппарата (Рисунок 2) [31–33].

Впервые о появлении hvKp заговорили в период с 1982 по 1986 г., когда группа тайваньских исследователей описала семь случаев абсцесса печени, осложненного эндофталмитом [34]. При культуральном исследовании крови, аспиратов печени и отделяемого конъюнктивы выяснилось, что возбудителем является *K. pneumoniae*.

В течение последующих лет зарегистрировано более тысячи подобных случаев в таких странах Азиатско-Тихоокеанского региона, как Япония, Сингапур, Таиланд, Южная Корея, Китай и особенно Тайвань [40]. Как следствие в медицинской литературе появился новый клинический синдром – первичный гнойный абсцесс печени. Изоляты *K. pneumoniae*, выявленные при первичном гнойном абсцессе печени, различно отличались по своим свойствам от циркулировавших класси-

ческих и были обозначены как гипервирулентные [34, 41, 42].

При инфекциях, вызванных hvKр, регистрируются и другие очаги инфекции, в том числе абсцессы селезенки. Конкретные данные о частоте развития абсцессов селезенки, обусловленных hvKр, отсутствуют, однако в регионах, где данный патотип широко распространен (Тайвань, Южная Корея), именно *K. pneumoniae* является их ведущей причиной [43, 44]. При селезеночных абсцессах, вызванных *K. pneumoniae*, отмечена высокая частота сопутствующего абсцесса печени (44%), что не характерно для абсцессов другой этиологии [45].

К тяжелым проявлениям hvKр-инфекции относится эндофталмит [34]. Он развивается примерно у 5% пациентов с бактериемией, обусловленной hvKр [46]. Большинство случаев эндофталмита, ассоциированного с hvKр, выявлено в Юго-Восточной Азии, однако подобное осложнение все чаще регистрируется и в других странах мира [47, 48].

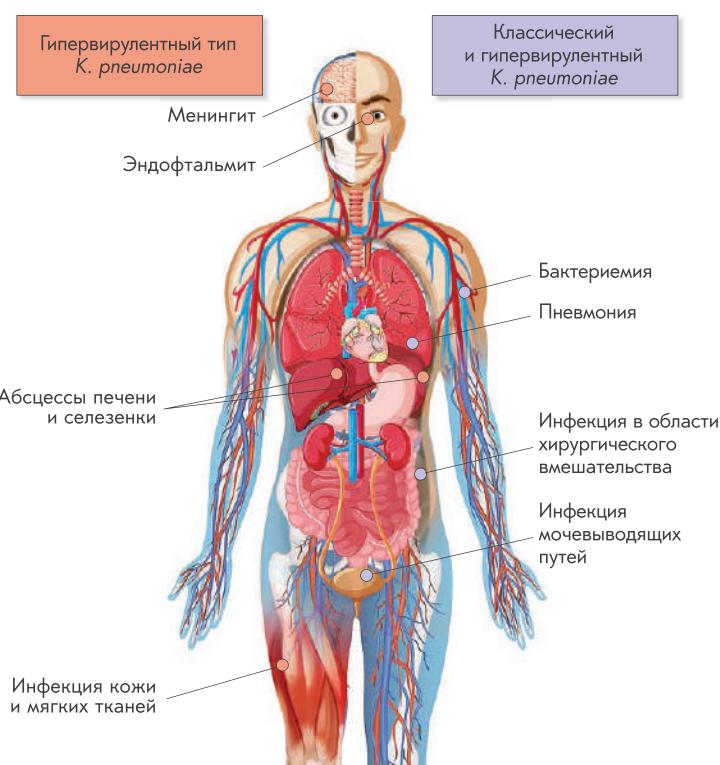
В связи с распространением hvKр в странах Юго-Восточной Азии изменилась этиология менингитов [49]. *K. pneumoniae* стала основной причиной внебольничного менингита при отсутствии нейрохирургического вмешательства или черепно-мозговой травмы [49, 50]. На Тайване 50% случаев внебольничного менингита, требующих госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), ассоциируются с *K. pneumoniae* [51].

Следует отметить, что hvKр также может быть одним из возбудителей некротизирующего фасциита, пиромиозита, септического артрита и остеомиелита с множественными очагами [52–54].

Как указывалось выше, hvKр способны вызывать серьезные инфекции даже у ранее здоровых людей, что принципиально отличает их от сKр. Так, из 163 случаев первичных абсцессов печени, описанных Zhang S. и соавт. в 2016–2017 гг., больше половины (50,3%) зарегистрированы у лиц без хронических заболеваний [55].

Летальность при бактериемии, вызванной hvKр, превосходит 30% [18, 56]. Исходы внебольничного менингита и пневмонии, ассоциированных с *K. pneumoniae*, хуже, чем, например, при инфицировании *Streptococcus pneumoniae* [23, 57]. Почти у 2/3 пациентов с метастатическим поражением глаз или ЦНС развивается стойкое нарушение зрения или неврологический дефицит [58].

Важно подчеркнуть, что эпидемиологические тенденции, наблюдаемые в Азиатско-Тихоокеанском регионе, начали распространяться на многие страны Европы и мира. По данным 5-летнего исследования, выполненного в одном из ОРИТ Франции выявлено, что 46,1% от общего числа внебольничных инфекций, вызванных *K. pneumoniae*, ассоциировались с гипервирулентным патотипом [59]. При инфицировании hvKр в сравнении с



**Рисунок 2.** Наиболее частые локусы инфекций, ассоциированных с *K. pneumoniae* [31]

Инфекции, вызываемые hvKр, показаны красным цветом.

сKр наблюдалась более высокая частота развития полигранной недостаточности, однако значимых различий в уровне летальности между группами не отмечено.

Тревожным является тот факт, что hvKр все чаще выявляются в условиях стационаров как возбудитель НИ. Gu D. и соавт. сообщили о серии случаев пневмоний, ассоциированных с искусственной вентиляцией легких, вызванных hvKр в ОРИТ с фатальными исходами [60]. По данным Harada S. и соавт. более половины инфекций, вызванных hvKр в семи различных стационарах Японии являлись нозокомиальными или ассоциированными с оказанием медицинской помощи [61].

### Факторы вирулентности *K. pneumoniae* и особенности hvKр

Факторы вирулентности *K. pneumoniae* подробно обсуждаются в опубликованных ранее обзорах [13, 29, 62]. Вирулентные свойства *K. pneumoniae* реализуются преимущественно за счет четырех основных компонентов: капсулы, липополисахарида (ЛПС), фимбрий (адгезинов) и сидерофоров [3, 29]. Важно отметить, что ключевые факторы вирулентности *K. pneumoniae* расположены на плазмидах или находятся в составе мобильных генетических элементов, интегрированных в хромосому, что создает условия для их широкого распространения.

### Капсула

Капсула является важным фактором вирулентности всех изолятов *K. pneumoniae* [13]. Образуя толстый защитный слой вокруг бактериальной клетки, она препятствует фагоцитозу, комплемент-опосредованному лизису, нейтрализует бактерицидную активность antimикробных пептидов и ингибитирует воспаление путем давления продукции провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 [63].

Отличительной особенностью hvKр является продукция «гиперкапсул», для которой характерны некоторые отличия – в частности, повышенное содержание полисахаридов, наличие сиаловой кислоты, и, как следствие, большая вязкость (гипермукоидность) [13, 63, 64].

Синтез капсулы опосредуется разными генами, но наибольшее клиническое значение с точки зрения гипервирулентности имеют гены-регуляторы мукOIDного фенотипа *rmpA* и *rmpA2*, и наличие особой аллели гена *wzy*-полимеразы – *wzy\_K1* (*magA*), которая является уникальной для серотипа K1 [13, 64, 65]. Ген *rmpA* может иметь как хромосомную, так и плазмидную локализацию, в частности, входить в состав плазмид pLVPK-типа (большая плазмида *K. pneumoniae*, ассоциированная с вирулентностью) [13, 64].

Гипермукоидный фенотип *K. pneumoniae* ассоциирован с принадлежностью изолятов к определенным серотипам (K1, K2, K5, K16, K20, K54, K57 и KN1), при этом K1 и K2 являются наиболее распространенными (при мерно 70% hvKр) [63, 66, 67].

Известно, что изолаты *K. pneumoniae* K1 и K2 более устойчивы к фагоцитозу и более вирулентны в сравнении с другими серотипами; с ними связано большинство инвазивных инфекций, вызванных hvKр (первичный абсцесс печени, эндофталмит, менингит и другие) [35, 68, 69]. В исследовании Yeh K-M. и соавт. при абсцессе печени принадлежность к K1/K2 серотипу была более значимым фактором, чем наличие гена *rmpA*, что свидетельствует о вероятном присутствии у изолятов этих серотипов дополнительных маркеров гипервирулентности [69].

### Липополисахарид

ЛПС является ключевым структурным компонентом клеточной мембранны *K. pneumoniae*. Он состоит из липида A, олигосахаридного ядра и O-полисахарида (O-антитела) и, наряду со стабилизацией клеточной мембранны, защищает *K. pneumoniae* от комплемент-опосредованного лизиса бактериальной клетки и фагоцитоза [13, 29, 70]. ЛПС «ответственен» за распространение возбудителя в системном кровотоке и поражение внутренних органов, в т.ч. легких и печени [64].

Среди известных серотипов O-антитела O1 является наиболее распространенным у клинических изолятов *K. pneumoniae* и часто ассоциируется с повышенной вирулентностью [71, 72]. Однако потенциальный вклад ЛПС в гипервирулентность изолятов *K. pneumoniae*, производящих гиперкапсулу, остается неясным. Экспериментальные исследования демонстрируют определен-

ную ассоциацию с вирулентностью *K. pneumoniae* генов *wabG* и *uge*, кодирующих биосинтез компонентов ЛПС [73, 74].

### Фимбрии

Фимбрии (адгезины) относятся к значимым факторам вирулентности всех клинических изолятов *K. pneumoniae*. Экспериментально охарактеризовано два основных типа фимбрий, выполняющих, вероятно, разные функции: тип 1 является ключевым фактором прикрепления *K. pneumoniae* к поверхности эпителиальных клеток, а также инвазии клеток мочевого пузыря и образования в нем биопленок [13, 29].

Фимбрин типа 3 в основном связаны с образованием биопленок на абиотических поверхностях [13, 29, 63, 64]. В исследовании Schroll C. и соавт. наличие именно фимбрий 3 типа у *K. pneumoniae* ассоциировалось с образованием биопленок [75]. Однако значимость данного свойства для повышения вирулентности изолятов hvKр остается неясной.

У hvKр выявлено семь новых кластеров генов фимбринов (*kpa*, *kpb*, *kpc*, *kpd*, *kpe*, *kpf* и *kfg*), среди них кластер *kpc* является наиболее распространенным и ассоциирован с K1 серотипом [76].

### Сидерофоры

Сидерофоры – низкомолекулярные соединения, секреции бактериями для связывания ионов железа и их транспортировки в бактериальную клетку через специальные рецепторы [77, 78]. Железо является одним из ключевых металлов, необходимых *K. pneumoniae* для нормального метаболизма, поэтому его эффективная экстракция из биологических сред макроорганизма является важным конкурентным преимуществом микроба [3].

*K. pneumoniae* продуцирует четыре типа сидерофоров: энтеробактин, иерсиниобактин, сальмохелин и аэробактин. Энтеробактин является наиболее распространенным сидерофором клинических изолятов *K. pneumoniae* и продуцируется как cKр, так и hvKр [3]. Он кодируется генным кластером *entABCDEF*, локализуемым на хромосоме, а кластер генов *fepABCDG* кодирует белки, которые опосредуют его транспорт.

Однако, энтеробактин ингибитируется белком эукариотических клеток липокалином-2, что существенно снижает его эффективность [79, 80]. В ходе эволюции у *K. pneumoniae* сформировались модифицированные сидерофоры, такие как иерсиниобактин и сальмохелин [3].

Синтез иерсиниобактина кодируются генами *irp*, как правило, хромосомной локализации; транспортеры, необходимые для секреции этого сидерофора, кодируются генами *ybt* и *fyu*, а рецептор поглощения – *ybtQ* [3, 13, 81]. Иерсиниобактин не ингибитируется липокалином-2, однако его активность снижается в присутствии трансферрина. Иерсиниобактин встречается у всех клинических изолятов *K. pneumoniae*, однако среди hvKр он выявляется намного чаще [81, 82].

Сальмохелин кодируется кластером *iroABCDE* с геном *iroN*, обеспечивающим его транспорт [3, 13, 29]. Гены сальмохелина редко выявляются у *cKp* (2–4%), но при этом широко распространены среди *hvKp* [3, 83, 84]. Экспрессия сальмохелина (самостоятельно или в сочетании с другими факторами вирулентности) ассоциируется со способностью колонизации *K. pneumoniae* слизистой носоглотки и желудочно-кишечного тракта.

Аэробактин является основной детерминантой вирулентности среди сидерофоров, т.к. выявляется практически у всех изолятов *hvKp* [19, 85, 86]. Он кодируется кластером генов *iucABCD* (большинство из них локализуются на различных плазмидах), вместе с транспортёром, кодируемым геном *iutA* [3, 87, 88]. Наличие аэробактина часто связано с гипермукоидным фенотипом *K. pneumoniae*, т.к. ген транспортера аэробактина находится на одной плазмиде с геном регулятора гипермукоидного фенотипа *rmpA* [87–89].

Определенный вклад в вирулентность также могут вносить белки наружной мембранны, эффлюксные насосы, дополнительная система транспорта железа *kfu*, система секреции 6 типа (T6SS), колибактин, система утилизации аллантоина [63]. С гипервирулентным патотипом ассоциируется наличие гена метаболического транспортера *reg-344*, обнаруживаемого в составе плазмиды pLVPK [86, 90, 91].

Распространение инвазивных инфекций *K. pneumoniae* в странах Азиатско-Тихоокеанского региона способствовало появлению многочисленных исследований, предполагающих детальное изучение характеристики *hvKp* в сравнении с *cKp* [62]. Сравнительная характеристика *hvKp* и *cKp* представлена в Таблице 1.

Russo T. и соавт. описано около двух десятков генов, ассоциированных с *hvKp* [92]. Однако клиническая роль каждого из них с точки зрения влияния на течение и исходы инфекций продолжает изучаться. По-видимому, значимым является комбинация нескольких факторов вирулентности, определяющих более эффективную защиту от иммунных эффекторов хозяина, наличие усовершенствованных способов утилизации железа и ряда других питательных веществ [29, 63, 64].

Так, очевидно, что гипермукоидность и гипервирулентность не являются эквивалентными понятиями, т.к. изолят может демонстрировать характеристики гипервирулентного патотипа и без продукции «гиперкапсулы» [93]. Развитие первичного абсцесса печени вызывают не только K1 и K2 серотипы *K. pneumoniae* [94].

Russo T. и соавт. на модели сепсиса у мышей показали, что наиболее значимо с гипервирулентным патотипом ассоциировалось наличие генов *reg-344*, *iroB*, *iucA*, *rmpA*, и *rmpA2* [92].

Среди сидерофоров аэробактин оказывал наиболее выраженное влияние на вирулентность *K. pneumoniae* в исследованиях *ex vivo* и *in vivo* [95]. Также значимой оказалась суммарная продукция сидерофоров [96]. По данным цитированного ранее исследования Russo T. и соавт., их концентрация > 30 мкг/мл являлась надежным предиктором выявления *hvKp* [92].

**Таблица 1.** Сравнительная характеристика двух патотипов *K. pneumoniae* [99]

№	Признак	hvKp	cKp
1	Место возникновения инфекции	Вне стационаров	Чаще стационары, учреждения длительного ухода
2	Популяция, подверженная инфицированию	Все возрастов, ранее здоровые лица	Пожилые, иммунокомпрометированные
3	Локусы инфекции	Несколько	Один
4	Наличие «отсевов», метастатических очагов инфекции	Характерно	Не характерно
5	Абсцессы печени	Характерны независимо от инфекции желчных путей	Связаны с инфекциями желчных путей
6	Инфекции с нетипичной локализацией	Характерны (эндофталмит, менингит, септический артрит, абсцессы селезенки, некротизирующий фасциит)	Не характерны
7	Гипермукоидный фенотип	Типичен	Встречается редко
8	Географическое распространение	Повсеместно (но чаще Азиатско-Тихоокеанский регион)	Повсеместно
9	Серотипы	K1, K2, K5, K16, K20, K54, K57, KN1	K1-K79
10	Продукция сидерофоров	Аэробактин, сальмохелин, энтеробактин, иерсиниобактин	Энтеробактин, иерсиниобактин
11	Гены вирулентности	<i>magA</i> , <i>rmpA</i> , <i>rmpA2</i> , <i>reg-344</i> , <i>iucA</i> , <i>iutA</i> , <i>iroB</i> , <i>clb</i> , <i>terW</i>	Редко

Различные авторы предлагают комбинации фенотипических признаков и/или генов для детекции *hvKp*. Так, Liu C. и соавт. использовали гипермукоидность и продукцию аэробактина как маркеры гипервирулентности [38]. Wu H. и соавт. считали *hvKp* изолятами, соответствующие по крайней мере двум из следующих критериев: фенотипически выявляемая гипермукоидность, наличие *rmpA* и гена биосинтеза аэробактина [97].

В недавнем исследовании группы Russo T. у изогенных мутантов клинических изолятов *hvKp* наиболее значимой была утрата плазмиды вирулентности (pVir), вклад отдельных факторов вирулентности распределился следующим образом *rmpA* > аэробактин > иерсиниобактин [98]. Сравнение утраты плазмиды с комбинированной потерей *rmpA* и аэробактина не было эквивалентным, что подтверждает существование дополнительных факторов вирулентности, кодируемыми pVir *K. pneumoniae*.

## Выявление инфекций, вызванных hvKр

Клинические особенности, в частности, необычные локусы инфекции (первичный абсцесс печени, бактериемия с несколькими очагами, включая эндофталмит) позволяют заподозрить наличие у пациента hvKр [35]. Однако в данном случае диагностика может оказаться запоздалой и не позволит предотвратить развитие серьезных осложнений заболевания.

Для выявления гипервирулентности *K. pneumoniae* используются различные методы, которые различаются по трудоемкости, доступности, диагностической точности. Среди фетотипических методов широко применяется «стринг» тест, заключающийся в способности колонии образовывать тяжи длинной более 5 мм при ее захвате микробиологической петлей на агаровой пластинке [21]. Этот морфологический признак часто ассоциируется с гипервирулентностью, что, учитывая простоту выполнения, делает «стринг» тест важным методом первичной диагностики [29].

Однако, как показывают исследования, «стринг» тест может быть отрицательным у части изолятов с генетическими маркерами и/или клиническими признаками гипервирулентности. Так, в исследовании Russo T. и соавт. чувствительность и специфичность «стринг» теста составила 89 и 91% соответственно [92]. В то же время в других работах показана более низкая диагностическая точность метода [100, 101]. По данным Shi Q. и соавт. при изучении 56 изолятов, клинически оценивавшихся как hvKр (пациенты с абсцессом печени), «стринг» тест был положительным только в 64,3% случаев, при этом у всех выявлен ген *rmpA* методом ПЦР [101]. Стоит отметить, что 95% штаммов hvKр, не относящихся к гипермукоидному фенотипу, также являлись *rmpA*-положительными.

Спектр использующихся для диагностики молекулярных методов широко варьируется – от обычной ПЦР до метагеномного секвенирования, позволяющего выявлять маркеры гипервирулентности непосредственно в клинических образцах [99, 102].

С точки зрения рутинной диагностики перспективным выглядит использование мультиплексной ПЦР с детекцией основных генетических детерминант резистентности, однако вопрос выбора их оптимального набора остается открытым. Как указывалось выше, в модели на животных наиболее значимо с неблагоприятным исходом ассоциировалось наличие генов *reg-344*, *iroB*, *iucA*, *rmpA*, и *rmpA2* [92].

Существует ряд зарубежных решений с возможностью детекции методами амплификации нуклеиновых кислот различного спектра генов гипервирулентности +/- одновременного выявления ключевых маркеров резистентности у *K. pneumoniae*, однако они недоступны в России [103–105]. ЦСП ФМБА России разработан коммерческий набор «AmpliTTest® hvKр» (RUO), который позволяет выявлять у *K. pneumoniae* пять упомянутых выше наиболее значимых генов гипервирулентности.

Ларин Е.С. и соавт.

Гипервирулентные изоляты *K. pneumoniae*

В тоже время необходимо отметить, что скрининговые исследования свидетельствуют о том, что у значительной части (до 70% *K. pneumoniae*), выявляют те или иные маркеры гипервирулентности, но клиническая картина развивается далеко не всегда, и ПЦР не решает задачу скрининга «истинно» гипервирулентных изолятов с  $LD_{50} < 10^2$ . Проблема на сегодняшний день остается нерешенной. Подхода для надежной дифференцировки изолятов без животной модели нет.

Определенную ценность для диагностики также может представлять доступная для современных клинических лабораторий матричная лазерная десорбционная/ионизация времяпролетная масс-спектрометрия (позволяет дифференцировать K1 с другими серотипами *K. pneumoniae*); разработан также иммунохроматографический быстрый тест для выявления двух серотипов *K. pneumoniae*, наиболее часто ассоциирующихся с гипервирулентностью [106–108].

Как показывают исследования, хорошие перспективы в выявлении hvKр демонстрирует Рамановская спектроскопия при ее сочетании с технологиями машинного обучения [109, 110].

Стоит отметить, что «золотого» стандарта выявления hvKр до настоящего времени не существует. Скрининговые исследования свидетельствуют о том, что у значительной части (до 70% *K. pneumoniae*), обнаруживаются те или иные маркеры гипервирулентности методом ПЦР, но это может не коррелировать с клинической картиной и не решает проблему идентификации «истинно» гипервирулентных изолятов.

В научных исследованиях для оценки вирулентности *K. pneumoniae* наиболее надежными остаются экспериментальные модели на лабораторных животных [29, 99].

## Факторы риска инфицирования hvKр

Инфекции, вызванные hvKр, регистрируются в настоящее время по всему миру. Однако их распространенность остается более высокой в странах Азиатско-Тихоокеанского региона, и, даже в случае возникновения в западных странах, hvKр чаще поражает выходцев из Азии [19]. Одним из объяснений может быть генетическая предрасположенность у лиц данной этнической группы, что согласуется с исследованием Lee I. и соавт. выполненным в Сингапуре с этнически разнообразной популяцией [67].

Проведенный Siu L. и соавт. анализ ряда исследований показал, что абсцесс печени, вызванный *K. pneumoniae*, несколько чаще регистрировался у мужчин, особенно в таких странах, как США и Тайвань [33].

Большинство исследований подтверждают наличие повышенного риска инфицирования hvKр среди больных сахарным диабетом [19, 41, 111]. При этом плохой гликемический контроль ассоциируется с увеличением частоты метастатических осложнений [112].

Также фактором риска инфекций, вызванных hvKр, являются злокачественные новообразования, что, ви-

димо, обусловлено развивающейся на фоне цитотоксической химиотерапии нейтропении [113].

## Лечение инфекций, вызванных hvKр

К типичным проявлениям инфекций, вызванных hvKр, относится формирование абсцессов. Поражение печени встречается чаще других, но при инфицировании данным возбудителем описаны случаи появления абсцессов практически любой анатомической локализации [19].

В связи с этим лечение таких инфекций требует как адекватной хирургической санации очага, так и назначения эффективной антибактериальной терапии (АБТ), продолжительность которой составляет от 2 до 6 недель [21, 33]. Показано, что дренирование абсцессов печени при инфицировании *K. pneumoniae* ассоциируется с уменьшением риска метастатического распространения инфекции и снижением летальности [114].

Рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), оценивающих эффективность различных режимов АБТ в отношении инфекций, вызванных hvKр, не проводилось. Отчасти это объясняется отсутствием возможностей для микробиологических лабораторий быстро и надежно дифференцировать сKр и hvKр [115].

Эмпирическая АБТ инфекций, вызванных hvKр, проводится по общим принципам лечения инфекций, вызванных данным возбудителем, и должна учитывать локализацию (с возможностью достижения разными препаратами адекватных концентраций в очаге инфекции) и локальные данные АБР [63]. У пациентов с эндофталмитом в дополнение к системной АБТ используют интравитреальные инъекции АБП [116].

Вопрос выбора адекватного режима АБТ становится еще более актуальным в связи с распространением MDR-hvKр. Для России, как указывалось выше, наибольшую проблему в настоящее время представляет рост устойчивости *K. pneumoniae* к карбапенемам. В качестве терапевтических опций в отношении инфекций, вызванных изолятами *K. pneumoniae*, продуцирующими карбапенемазы, европейские и североамериканские эксперты рекомендуют рассматривать цефтазидим-авибактам +/- азtreонам, меропенем-ваборбактам, имипенем+циластин-релебактам, цефидерокол, комбинации тигециклина, колистина/полимиксина В, фосфомицина, аминогликозидов [117, 118]. Выбор конкретного АБП и режима терапии зависит от локализации инфекции, а также от типа продуцируемой *K. pneumoniae* карбапенемазы [117, 118]. К сожалению, в России большинство новых АБП в настоящее время недоступно.

Перспективным направлением в лечении инфекций, вызванных MDR-hvKр, может быть применение бактериофагов и «коктейлей» из них в дополнение к системным АБП [119, 120].

К адьювантной терапии можно отнести стратегии, воздействующие на биопленки, которые повышают выживаемость бактерий и значительно снижают эффективность АБП. Они включают ингибиторы квorum-сенсинга (QS), такие как фураны, пиридины, фенилацилалка-

лоиды и жирные кислоты, ферменты (дисперсин В и ДНКаза), разрушающие структуру биопленки, синтетические полимеры и антимикробные пептиды (включая полимиксин и полиаланин), предотвращающие образования биопленок и способствующие их разрушению, наночастицы меди и золота, разрушающие бактериальные мембранны и влияющие на процессы метаболизма [121, 122].

Не менее интересными являются исследования, направленные на поиск мишней, контролирующих продукцию *K. pneumoniae* факторов вирулентности и/или регулирующие переключение с гипермукоидного на обычный фенотип в рамках естественной адаптации микроорганизма к условиям обитания [123–125]. Моноклональные антитела также исследуются в качестве препаратов, способных снижать бактериальную нагрузку hvKр в кишечнике и предотвращать системную диссеминацию возбудителя [126]. Однако большинство разрабатываемых подходов пока находится на этапах экспериментальных или доклинических исследований.

## Профилактика инфекций, вызванных hvKр

Важными направлениями снижения бремени инфекций, вызванных hvKр, являются инфекционный контроль, ранняя диагностика и адекватная комплексная терапия. Большой интерес представляет также возможность профилактики инфекций, вызванных *K. pneumoniae*, в т.ч. гипервирулентными изолятами. Подробная информация о разрабатываемых и перспективных вакцинах в отношении *K. pneumoniae* представлена в недавно опубликованных обзорах [64, 127]. К сожалению, клинические данные по их применению остаются ограниченными и ни одна в данный момент не зарегистрирована.

В 2022 г. завершено РКИ I/II фазы по оценке безопасности и иммуногенности тетравалентной биоконьюгированной вакцины Kleb4V у взрослых, включающей О-полисахарида наиболее распространенных серотипов *K. pneumoniae* [128].

В настоящее время идет набор здоровых добровольцев 18–50 лет в открытое клиническое исследование I фазы бивалентной глюоконьюгированной вакцины СНО-V08, разработанной для профилактики внебольничных и НИ, вызываемых hvKр K1 и K2 [129].

## Заключение

*K. pneumoniae* – широко распространенный возбудитель внебольничных и нозокомиальных инфекций, характеризующихся высоким медицинским и социально-экономическим бременем для общества. В последние несколько десятилетий особую актуальность приобрел гипервирулентный патотип *K. pneumoniae*. Циркулировавший изначально в странах Восточной и Юго-Восточной Азии, он с успехом распространился в другие географические регионы, включая Европу и США.

К отличительным особенностям данного патотипа относится способность вызывать тяжелые внебольничные

инфекции у лиц молодого возраста без хронических заболеваний и иммуносупрессии с нетипичными локусами (первичный абсцесс печени), высокой частотой диссеминации и формированием метастатических очагов, что часто, помимо адекватной АБТ, требует хирургического лечения.

Еще более серьезной глобальной угрозой становится конвергенция множественной резистентности и гипервирулентности у *K. pneumoniae*, что превращает данного возбудителя в «супербактерию», отличающуюся как быстро прогрессирующими течением инфекции с множественными очагами, так и крайне ограниченными терапевтическими опциями.

В связи с этим чрезвычайно важным является как внедрение в рутинную практику доступных и быстрых тестов выявления hvKp, в т.ч. MDR-hvKp, так и эпидемиологический надзор за распространением таких изолятов на национальном уровне с использованием современных молекулярных методов.

Помимо разработки новых АБП важным направлением будущих исследований должен стать поиск препаратов, действующих на факторы патогенности и формирование биопленок; для снижения глобального бремени инфекций, ассоциированных с *K. pneumoniae*, чрезвычайно актуальным направлением остается поиск эффективных стратегий вакцинопрофилактики.

## Литература

- Rachina S., Zakharenkov I., Dekhnich N., Kozlov R., Sinopalnikov A., Ivanchik N., et al. Aetiology of severe community-acquired pneumonia and antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* in adults in Russia. *J Antimicrob Chemother.* 2021;76(5):1368-1370. DOI: 10.1093/jac/dkab014
- Kozlov R.S., Palagin I.S., Ivanchik N.V., Trushin I.V., Dekhnich A.V., Edelstein M.V., et al. National monitoring of antibiotic resistance of pathogens causing community-acquired urinary tract infections in Russia: results of the multicenter epidemiological study «DARMIS-2023». *Kliniceskaa mikrobiologija i antimikrobnaa himioterapija.* 2024;26(3):328-337. Russian. (Козлов Р.С., Палагин И.С., Иванчик Н.В., Трушин И.В., Дехнич А.В., Эйдельштейн М.В. и соавт. Национальный мониторинг антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «ДАРМИС-2023». Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2024;26(3):328-337.) DOI: 10.36488/cmac.2024.3.328-337
- Paczosa M.K., Mecsas J. *Klebsiella pneumoniae*: going on the offense with a strong defense. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2016;80(3):629-661. DOI: 10.1128/MMBR.00078-15
- Ashayeri-Panah M., Feizabadi M.M., Eftekhar F. Correlation of multi-drug resistance, integron and blaESBL gene carriage with genetic fingerprints of extended-spectrum β-lactamase producing *Klebsiella pneumoniae*. *Jundishapur J Microbiol.* 2014;7(2):e8747. DOI: 10.5812/jjm.8747
- Sukhorukova M.V., Edelstein M.V., Ivanchik N.V., Skleenova E.Yu., Shajdullina E.R., Azyzov I.S., et al. Antimicrobial resistance of nosocomial Enterobacteriales isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study «MARATHON 2015-2016». *Kliniceskaa mikrobiologija i antimikrobnaa himioterapija.* 2019;21(2):147-159. Russian. (Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Иванчик Н.В., Скленнова Е.Ю., Шайдуллина Э.Р., Азизов И.С. и соавт. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Enterobacterales в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН 2015-2016». Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019;21(2):147-159.) DOI: 10.36488/cmac.2019.2.147-159
- van 't Veen A., van der Zee A., Nelson J., Speelberg B., Kluytmans J.A.J.W., Buiting A.G.M. Outbreak of infection with a multiresistant *Klebsiella pneumoniae* strain associated with contaminated roll boards in operating rooms. *J Clin Microbiol.* 2005;43(10):4961-4967. DOI: 10.1128/JCM.43.10.4961-4967.2005
- Bourigault C., Andreo A., Mangeant R., Le Gallou F., Marquet G., Demeure Dit Latte D., et al. Hospital outbreak of NDM-producing *Klebsiella pneumoniae* in a surgical intensive care unit: sink traps as the causing source of epidemic strain resurgence. *Am J Infect Control.* 2025;53(5):648-651. DOI: 10.1016/j.ajic.2025.01.003
- Zeng L., Yang C., Zhang J., Hu K., Zou J., Li J., et al. An outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in an intensive care unit of a major teaching hospital in Chongqing, China. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:656070. DOI: 10.3389/fcimb.2021.656070
- IHME Pathogen Core Group. Global burden associated with 85 pathogens in 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Infect Dis.* 2024;24(8):868-895. DOI: 10.1016/S1473-3099(24)00158-0
- European Antimicrobial Resistance Collaborators. The burden of bacterial antimicrobial resistance in the WHO

- European region in 2019: a cross-country systematic analysis. *Lancet Public Health.* 2022;7(11):e897-e913. DOI: 10.1016/S2468-2667(22)00225-0
11. World Health Organization. WHO Bacterial Priority Pathogens List, 2024: bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance. Available at: <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/1a41ef7e-dd24-4ce6-a9a6-1573562e7f37/content>. Accessed May 2024.
  12. Liu P., Li X., Luo M., Xu X., Su K., Chen S., et al. Risk Factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection: a meta-analysis. *Microb Drug Resist.* 2018;24(2):190-198. DOI: 10.1089/mdr.2017.0061
  13. Chebotar I.V., Bocharova Yu.A., Podoprigora I.V., Shagin D.A. The reasons why *Klebsiella pneumoniae* becomes a leading opportunistic pathogen. *Kliniceskaa mikrobiologija i antimikrobnaya himioterapija.* 2020; 22(1):4-19. Russian. (Чеботарь И.В., Бочарова Ю.А., Подопригора И.В., Шагин Д.А. Почему *Klebsiella pneumoniae* становится лидирующим оппортунистическим патогеном. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2020;22(1):4-19.) DOI: 10.36488/cmac.2020.1.4-19
  14. Edelshtein M.V., Shaidullina E.R., Ivanchik N.V., Dekhnich A.V., Mikotina A.V., Skleenova E.Y., et al. Antibiotic resistance of clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in Russian hospitals: results of a multi-center epidemiological study. *Kliniceskaa mikrobiologija i antimikrobnaya himioterapija.* 2024;26(1):67-78. Russian. (Эйдельштейн М.В., Шайдуллина Э.Р., Иванчик Н.В., Дехнич А.В., Микотина А.В., Скленнова 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/cmac.2024.1.67-78
  15. Liu Y., Wang Z., Jian Z., Liu P., Li Y., Qin F., et al. Nosocomial transmission, adaption and clinical outcomes of carbapenem-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *BMC Microbiol.* 2025;25(1):376. DOI: 10.1186/s12866-025-04096-z
  16. Zaynalabidova Kh.G., Ageevets V.A., Larin E.S., Fedina L.V., Sychev I.N., Burmistrova E.N., et al. Infections caused by *Klebsiella pneumoniae* with clinical signs of hypervirulence. *Kliniceskaa mikrobiologija i antimikrobnaya himioterapija.* 2025;27(Suppl. 1):28. Russian. (Зайналабидова Х.Г., Агеевец В.А., Ларин Е.С., Федина Л.В., Сычев И.Н., Бурмистрова Е.Н. и соавт. Инфекции, вызванные *Klebsiella pneumoniae* с клиническими признаками гипервирулентности. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2025;27(Прил. 1):28.)
  17. Lin Y.T., Liu C.J., Chen T.J., Fung C.P. Long-term mortality of patients with septic ocular or central nervous system complications from pyogenic liver abscess: a population-based study. *PLoS One.* 2012;7(3):e33978. DOI: 10.1371/journal.pone.0033978
  18. Li J., Ren J., Wang W., Wang G., Gu G., Wu X., et al. Risk factors and clinical outcomes of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* induced bloodstream infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018;37(4):679-689. DOI: 10.1007/s10096-017-3160-z
  19. Russo T.A., Marr C.M. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *Clin Microbiol Rev.* 2019;32(3):e00001-19. DOI: 10.1128/CMR.00001-19
  20. Podschun R., Ullmann U. *Klebsiella* spp. as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. *Clin Microbiol Rev.* 1998;11(4):589-603. DOI: 10.1128/CMR.11.4.589
  21. Shon A.S., Bajwa R.P.S., Russo T.A. Hypervirulent (hypermucoviscous) *Klebsiella pneumoniae*: a new and dangerous breed. *Virulence.* 2013;4(2):107-118. DOI: 10.4161/viru.22718
  22. Chang W.N., Huang C.R., Lu C.H., Chien C.C. Adult *Klebsiella pneumoniae* meningitis in Taiwan: an overview. *Acta Neurol Taiwan.* 2012;21(2):87-96. PMID: 22879119.
  23. Lin Y.T., Jeng Y.Y., Chen T.L., Fung C.P. Bacteremic community-acquired pneumonia due to *Klebsiella pneumoniae*: clinical and microbiological characteristics in Taiwan, 2001-2008. *BMC Infect Dis.* 2010;10:307. DOI: 10.1186/1471-2334-10-307
  24. Chung D.R., Lee S.S., Lee H.R., Kim H.B., Choi H.J., Eom J.S., et al. Emerging invasive liver abscess caused by K1 serotype *Klebsiella pneumoniae* in Korea. *J Infect.* 2007;54(6):578-583. DOI: 10.1016/j.jinf.2006.11.008
  25. Fazili T., Sharngoe C., Endy T., Kiska D., Javaid W., Polhemus M. *Klebsiella pneumoniae* liver abscess: an emerging disease. *Am J Med Sci.* 2016;351(3):297-304. DOI: 10.1016/j.amjms.2015.12.018
  26. Rossi B., Gasperini M.L., Leflon-Guibout V., Gioanni A., de Lastours V., Rossi G., et al. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* in cryptogenic liver abscesses, Paris, France. *Emerg Infect Dis.* 2018;24(2):221-229. DOI: 10.3201/eid2402.170957
  27. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Rapid risk assessment. Emergence of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* ST23 carrying carbapenemase genes in EU/EEA countries, first update. Available at: [www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/RRA-20240129-48%20FINAL.pdf](http://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/RRA-20240129-48%20FINAL.pdf). Accessed February 2024.
  28. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2013;62(9):165-170. PMID: 23466435.
  29. Ageevets V.A., Ageevets I.V., Sidorenko S.V. Convergence of multiple resistance and hypervirulence in *Klebsiella pneumoniae*. *Infektsiya i imunitet.* 2022;12(3):450-460. Russian. (Агеевец В.А., Агеевец И.В., Сидоренко С.В. Конвергенция множественной резистентности и гипервирулентности у *Klebsiella pneumoniae*. Инфекция и иммунитет. 2022;12(3):450-460.) DOI: 10.15789/2220-7619-COM-1825

30. Belotserkovskiy B.Z., Kruglov A.N., Ni O.G., Matyash M.I., Kostin D.M., Shifman E.M., et al. Etiological structure of infections in patients of the surgical intensive care unit in the post-covid era. *Kliniceskaa mikrobiologija i antimikrobnaa himioterapia.* 2024;26(2):124-140. Russian. (Белоцерковский Б.З., Круглов А.Н., Ни О.Г., Матяш М.И., Костин Д.М., Шифман Е.М. и соавт. Этиологическая структура инфекций у пациентов отделения реанимации хирургического профиля в постковидную эпоху. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2024;26(2):124-140.) DOI: 10.36488/cmac.2024.2.124-140
31. Gonzalez-Ferrer S., Peñaloza H.F., Budnick J.A., Bain W.G., Nordstrom H.R., Lee J.S., et al. Finding order in the chaos: outstanding questions in *Klebsiella pneumoniae* pathogenesis. *Infect Immun.* 2021;89(4):e00693-20. DOI: 10.1128/IAI.00693-20
32. Wong W.M., Wong B.C.Y., Hui C.K., Ng M., Lai K.C., Tso W.K., et al. Pyogenic liver abscess: retrospective analysis of 80 cases over a 10-year period. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002;17(9):1001-1007. DOI: 10.1046/j.1440-1746.2002.02787.x
33. Siu L.K., Yeh K.M., Lin J.C., Fung C.P., Chang F.Y. *Klebsiella pneumoniae* liver abscess: a new invasive syndrome. *Lancet Infect Dis.* 2012;12(11):881-887. DOI: 10.1016/S1473-3099(12)70205-0
34. Liu Y.C., Cheng D.L., Lin C.L. *Klebsiella pneumoniae* liver abscess associated with septic endophthalmitis. *Arch Intern Med.* 1986;146(10):1913-1916. PMID: 3532983.
35. Lan P., Jiang Y., Zhou J., Yu Y. A global perspective on the convergence of hypervirulence and carbapenem resistance in *Klebsiella pneumoniae*. *J Glob Antimicrob Resist.* 2021;25:26-34. DOI: 10.1016/j.jgar.2021.02.020
36. Lev A.I., Astashkin E.I., Kislichkina A.A., Solovieva E.V., Kombarova T.I., Korobova O.V., et al. Comparative analysis of *Klebsiella pneumoniae* strains isolated in 2012-2016 that differ by antibiotic resistance genes and virulence genes profiles. *Pathog Glob Health.* 2018;112(3):142-151. DOI: 10.1080/20477724.2018.1460949
37. Hala S., Malaikah M., Huang J., Bahitham W., Fallatah O., Zakri S., et al. The emergence of highly resistant and hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* CC14 clone in a tertiary hospital over 8 years. *Genome Med.* 2024;16(1):58. DOI: 10.1186/s13073-024-01332-5
38. Liu C., Guo J. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* (hypermucoviscous and aerobactin positive) infection over 6 years in the elderly in China: antimicrobial resistance patterns, molecular epidemiology and risk factor. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2019;18(1):4. DOI: 10.1186/s12941-018-0302-9
39. World Health Organization. Antimicrobial Resistance, Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* – Global situation. Available at: [www.who.int/emergencies/diseases-outbreak-news/item/2024-DON527](http://www.who.int/emergencies/diseases-outbreak-news/item/2024-DON527). Accessed July 2024.
40. Komisarova E.V., Volozhantsev N.V. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*: a new infectious threat. *Infektionnye bolezni.* 2019;17(3):81-89. Russian. (Комисарова Е.В., Воложанцев Н.В. Гипервирулентная *Klebsiella pneumoniae* – новая инфекционная угроза. Инфекционные болезни. 2019;17(3):81-89.) DOI: 10.20953/1729-9225-2019-3-81-89
41. Cheng D.L., Liu Y.C., Yen M.Y., Liu C.Y., Wang R.S. Septic metastatic lesions of pyogenic liver abscess. Their association with *Klebsiella pneumoniae* bacteremia in diabetic patients. *Arch Intern Med.* 1991;151(8):1557-1559. PMID: 1872659.
42. Wang J.H., Liu Y.C., Lee S.S.J., Yen M.Y., Chen Y.S., Wang J.H., et al. Primary liver abscess due to *Klebsiella pneumoniae* in Taiwan. *Clin Infect Dis.* 1998;26(6):1434-1438. DOI: 10.1086/516369
43. Lee W.S., Choi S.T., Kim K.K. Splenic abscess: a single institution study and review of the literature. *Yonsei Med J.* 2011;52(2):288-292. DOI: 10.3349/ymj.2011.52.2.288
44. Tung C.C., Chen F.C., Lo C.J. Splenic abscess: an easily overlooked disease? *Am Surg.* 2006;72(4):322-325. PMID: 16676856.
45. Lee C.H., Hu T.H., Liu J.W. Splenic abscess caused by *Klebsiella pneumoniae* and non-*Klebsiella pneumoniae* in Taiwan: emphasizing risk factors for acquisition of *Klebsiella pneumoniae* splenic abscess. *Scand J Infect Dis.* 2005;37(11-12):905-909. DOI: 10.1080/00365540500333624
46. Lee H.C., Chuang Y.C., Yu W.L., Lee N.Y., Chang C.M., Ko N.Y., et al. Clinical implications of hypermucoviscosity phenotype in *Klebsiella pneumoniae* isolates: association with invasive syndrome in patients with community-acquired bacteraemia. *J Intern Med.* 2006;259(6):606-614. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2006.01641.x
47. Sharma M., Chow D.R., Muller M.P. Endogenous *Klebsiella* endophthalmitis in a Vietnamese immigrant. *CMAJ.* 2009;181(8):495-497. DOI: 10.1503/cmaj.090060
48. Dehghani A.R., Masjedi A., Fazel F., Ghanbari H., Akhlaghi M., Karbasi N. Endogenous *Klebsiella* endophthalmitis associated with liver abscess: first case report from Iran. *Case Rep Ophthalmol.* 2011;2(1):10-14. DOI: 10.1159/000323449
49. Tang L.M., Chen S.T., Hsu W.C., Chen C.M. *Klebsiella* meningitis in Taiwan: an overview. *Epidemiol Infect.* 1997;119(2):135-142. DOI: 10.1017/s0950268897007930
50. Fang C.T., Chang S.C., Hsueh P.R., Chen Y.C., Sau W.Y., Luh K.T. Microbiologic features of adult community-acquired bacterial meningitis in Taiwan. *J Formos Med Assoc.* 2000;99(4):300-304. PMID: 10870313.
51. Hsu C.L., Chang C.H., Wong K.N., Chen K.Y., Yu C.J., Yang P.C. Management of severe community-acquired septic meningitis in adults: from emergency department to intensive care unit. *J Formos Med Assoc.* 2009;108(2):112-118. DOI: 10.1016/S0929-6646(09)60041-3
52. Cheng N.C., Yu Y.C., Tai H.C., Hsueh P.R., Chang S.C., Lai S.Y., et al. Recent trend of necrotizing fasciitis in Taiwan: Focus on monomicrobial *Klebsiella pneumoniae* necrotizing fasciitis. *Clin Infect Dis.* 2012;55(7):930-939. DOI: 10.1093/cid/cis565

53. Prokesch B.C., TeKippe M., Kim J., Raj P., TeKippe E.M., Greenberg D.E. Primary osteomyelitis caused by hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(9):e190-e195. DOI: 10.1016/S1473-3099(16)30021-4
54. Kishibe S., Okubo Y., Morino S., Hirotaki S., Tame T., Aoki K., et al. Pediatric hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* septic arthritis. *Pediatr Int.* 2016;58(5):382-385. DOI: 10.1111/ped.12806
55. Zhang S., Zhang X., Wu Q., Zheng X., Dong G., Fang R., et al. Clinical, microbiological, and molecular epidemiological characteristics of *Klebsiella pneumoniae*-induced pyogenic liver abscess in southeastern China. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2019;8:166. DOI: 10.1186/s13756-019-0615-2
56. McCabe R., Lambert L., Frazee B. Invasive *Klebsiella pneumoniae* infections, California, USA. *Emerg Infect Dis.* 2010;16(9):1490-1491. DOI: 10.3201/eid1609.100386
57. Jung J., Park K.H., Park S.Y., Song E.H., Lee E.J., Choi S.H., et al. Comparison of the clinical characteristics and outcomes of *Klebsiella pneumoniae* and *Streptococcus pneumoniae* meningitis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2015;82(1):87-91. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2015.02.006
58. Fang C.T., Lai S.Y., Yi W.C., Hsueh P.R., Liu K.L., Chang S.C. *Klebsiella pneumoniae* genotype K1: an emerging pathogen that causes septic ocular or central nervous system complications from pyogenic liver abscess. *Clin Infect Dis.* 2007;45(3):284-293. DOI: 10.1086/519262
59. Rafat C., Messika J., Barnaud G., Dufour N., Magdoud F., Billard-Pomarès T., et al. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*, a 5-year study in a French ICU. *J Med Microbiol.* 2018;67(8):1083-1089. DOI: 10.1099/jmm.0.000788
60. Gu D., Dong N., Zheng Z., Lin D., Huang M., Wang L., et al. A fatal outbreak of ST11 carbapenem-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* in a Chinese hospital: a molecular epidemiological study. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(1):37-46. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30489-9
61. Harada S., Aoki K., Yamamoto S., Ishii Y., Sekiya N., Kurai H., et al. Clinical and molecular characteristics of *Klebsiella pneumoniae* isolates causing bloodstream infections in Japan: occurrence of hypervirulent infections in health care. *J Clin Microbiol.* 2019;57(11):e01206-19. DOI: 10.1128/JCM.01206-19
62. Choby J.E., Howard-Anderson J., Weiss D.S. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* – clinical and molecular perspectives. *J Intern Med.* 2020;287(3):283-300. DOI: 10.1111/jiom.13007
63. Hetta H.F., Alanazi F.E., Ali M.A.S., Alatawi A.D., Aljohani H.M., Ahmed R., et al. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*: insights into virulence, antibiotic resistance, and fight strategies against a superbug. *Pharmaceuticals.* 2025;18(5):724. DOI: 10.3390/ph18050724
64. Wang Q., Yu H., Pan X., Huang W., Lalsiamthara J., Ullah S., et al. Exploring current hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* infections: insights into pathogenesis, drug resistance, and vaccine prospects. *Front Microbiol.* 2025;16:1604763. DOI: 10.3389/fmicb.2025.1604763
65. Cheng H.Y., Chen Y.S., Wu C.Y., Chang H.Y., Lai Y.C., Peng H.L. RmpA regulation of capsular polysaccharide biosynthesis in *Klebsiella pneumoniae* CG43. *J Bacteriol.* 2010;192(12):3144-3158. DOI: 10.1128/JB.00031-10
66. Pan Y.J., Fang H.C., Yang H.C., Lin T.L., Hsieh P.F., Tsai F.C., et al. Capsular polysaccharide synthesis regions in *Klebsiella pneumoniae* serotype K57 and a new capsular serotype. *J Clin Microbiol.* 2008;46(7):2231-2240. DOI: 10.1128/JCM.01716-07
67. Lee I.R., Molton J.S., Wyres K.L., Gorrie C., Wong J., Hoh C.H., et al. Differential host susceptibility and bacterial virulence factors driving *Klebsiella* liver abscess in an ethnically diverse population. *Sci Rep.* 2016;6:29316. DOI: 10.1038/srep29316
68. Wang L., Shen D., Wu H., Ma Y. Resistance of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* to both intracellular and extracellular killing of neutrophils. *PLoS One.* 2017;12(3):e0173638. DOI: 10.1371/journal.pone.0173638
69. Yeh K.M., Kurup A., Siu L.K., Koh Y.L., Fung C.P., Lin J.C., et al. Capsular serotype K1 or K2, rather than *magA* and *rmpA*, is a major virulence determinant for *Klebsiella pneumoniae* liver abscess in Singapore and Taiwan. *J Clin Microbiol.* 2007;45(2):466-471. DOI: 10.1128/JCM.01150-06
70. Shankar-Sinha S., Valencia G.A., Janes B.K., Rosenberg J.K., Whitfield C., Bender R.A., et al. The *Klebsiella pneumoniae* O antigen contributes to bacteremia and lethality during murine pneumonia. *Infect Immun.* 2004;72(3):1423-1430. DOI: 10.1128/IAI.72.3.1423-1430.2004
71. 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
72. Hsieh P.F., Liu J.Y., Pan Y.J., Wu M.C., Lin T.L., Huang Y.T., et al. *Klebsiella pneumoniae* peptidoglycan-associated lipoprotein and murein lipoprotein contribute to serum resistance, antiphagocytosis, and proinflammatory cytokine stimulation. *J Infect Dis.* 2013;208(10):1580-1589. DOI: 10.1093/infdis/jit384
73. Izquierdo L., Coderch N., Piqué N., Bedini E., Corrado M.M., Merino S., et al. The *Klebsiella pneumoniae* *wabG* gene: role in biosynthesis of the core lipopolysaccharide and virulence. *J Bacteriol.* 2003;185(24):7213-7221. DOI: 10.1128/JB.185.24.7213-7221.2003
74. Regué M., Hita B., Piqué N., Izquierdo L., Merino S., Fresno S., et al. A gene, *uge*, is essential for *Klebsiella pneumoniae* virulence. *Infect Immun.* 2004;72(1):54-61. DOI: 10.1128/IAI.72.1.54-61.2004
75. Schroll 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
76. Wu C.C., Huang Y.J., Fung C.P., Peng H.L. Regulation of

- the *Klebsiella pneumoniae* Kpc fimbriae by the site-specific recombinase Kpcl. *Microbiology*. 2010;156(7):1983-1992. DOI: 10.1099/mic.0.038158-0
77. Holden V.I., Bachman M.A. Diverging roles of bacterial siderophores during infection. *Metallooms*. 2015;7(6):986-995. DOI: 10.1039/c4mt00333k
  78. Miethke M., Marahiel M.A. Siderophore-based iron acquisition and pathogen control. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2007;71(3):413-451. DOI: 10.1128/MMBR.00012-07
  79. Flo T.H., Smith K.D., Sato S., Rodriguez D.J., Holmes M.A., Strong R.K., et al. Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron. *Nature*. 2004;432(7019):917-921. DOI: 10.1038/nature03104
  80. 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):e00224-11. DOI: 10.1128/mBio.00224-11
  81. Zhu J., Wang T., Chen L., Du H. Virulence factors in hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *Front Microbiol*. 2021;12:642484. DOI: 10.3389/fmicb.2021.642484
  82. Karampatakis T., Tsergouli K., Behzadi P. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: virulence factors, molecular epidemiology and latest updates in treatment options. *Antibiotics (Basel)*. 2023;12(2):234. DOI: 10.3390/antibiotics12020234
  83. Bachman M.A., Miller V.L., Weiser J.N. Mucosal lipocalin 2 has pro-inflammatory and iron-sequestering effects in response to bacterial enterobactin. *PLoS Pathog*. 2009;5(10):e1000622. DOI: 10.1371/journal.ppat.1000622
  84. Abbas R., Chakkour M., Zein El Dine H., Obaseki E.F., Obeid S.T., Jezzini A., et al. General overview of *Klebsiella pneumoniae*: epidemiology and the role of siderophores in its pathogenicity. *Biology (Basel)*. 2024;13(2):78. DOI: 10.3390/biology13020078
  85. Walker K.A., Miller V.L. The intersection of capsule gene expression, hypermucoviscosity and hypervirulence in *Klebsiella pneumoniae*. *Curr Opin Microbiol*. 2020;54:95-102. DOI: 10.1016/j.mib.2020.01.006
  86. Wang G., Zhao G., Chao X., Xie L., Wang H. The characteristic of virulence, biofilm and antibiotic resistance of *Klebsiella pneumoniae*. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(17):6278. DOI: 10.3390/ijerph17176278
  87. Bailey D.C., Alexander E., Rice M.R., Drake E.J., Mydy L.S., Aldrich C.C., et al. Structural and functional delineation of aerobactin biosynthesis in hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *J Biol Chem*. 2018;293(20):7841-7852. DOI: 10.1074/jbc.RA118.002798
  88. Russo T.A., Gulick A.M. Aerobactin synthesis proteins as antivirulence targets in hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *ACS Infect Dis*. 2019;5(7):1052-1054. DOI: 10.1021/acsinfecdis.9b00117
  89. Tang H.L., Chiang M.K., Liou W.J., Chen Y.T., Peng H.L., Chiou C.S., et al. Correlation between *Klebsiella pneumoniae* carrying pLVPK-derived loci and abscess forma-
  - tion. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010;29(6):689-698. DOI: 10.1007/s10096-010-0915-1
  90. Dai P., Hu D. The making of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *J Clin Lab Anal*. 2022;36(12):e24743. DOI: 10.1002/jcla.24743
  91. Bulger J., MacDonald U., Olson R., Beanan J., Russo T.A. Metabolite transporter PEG344 is required for full virulence of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* strain hvKP1 after pulmonary but not subcutaneous challenge. *Infect Immun*. 2017;85(10):e00093-17. DOI: 10.1128/IAI.00093-17
  92. Russo T.A., Olson R., Fang C.T., Stoesser N., Miller M., MacDonald U., et al. Identification of biomarkers for differentiation of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* from classical *K. pneumoniae*. *J Clin Microbiol*. 2018;56(9):e00776-18. DOI: 10.1128/JCM.00776-18
  93. Catalán-Nájera J.C., Garza-Ramos U., Barrios-Camacho H. Hypervirulence and hypermucoviscosity: two different but complementary *Klebsiella* spp. phenotypes? *Virulence*. 2017;8(7):1111-1123. DOI: 10.1080/21505594.2017.1317412
  94. 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
  95. Russo T.A., Olson R., MacDonald U., Beanan J., Davidson B.A. Aerobactin, but not yersiniabactin, salmochelin, or enterobactin, enables the growth/survival of hypervirulent (hypermucoviscous) *Klebsiella pneumoniae* ex vivo and in vivo. *Infect Immun*. 2015;83(8):3325-3333. DOI: 10.1128/IAI.00430-15
  96. Russo T.A., Olson R., Macdonald U., Metzger D., Maltese L.M., Drake E.J., et al. Aerobactin mediates virulence and accounts for increased siderophore production under iron-limiting conditions by hypervirulent (hypermucoviscous) *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Immun*. 2014;82(6):2356-2367. DOI: 10.1128/IAI.01667-13
  97. Wu H., Li D., Zhou H., Sun Y., Guo L., Shen D. Bacteremia and other body site infection caused by hypervirulent and classic *Klebsiella pneumoniae*. *Microb Pathog*. 2017;104:254-262. DOI: 10.1016/j.micpath.2017.01.049
  98. Russo T.A., Carlin-MacDonald U., Drayer Z.J., Davies C.J., Alvarado C.L., Hutson A., et al. Deciphering the relative importance of genetic elements in hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* to guide countermeasure development. *EBioMedicine*. 2024;107:105302. DOI: 10.1016/j.ebiom.2024.105302
  99. Al Ismail D., Campos-Madueno E.I., Donà V., Endimiani A. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* (hvKp): overview, epidemiology, and laboratory detection. *Pathog Immun*. 2025;10(1):80-119. DOI: 10.20411/pai.v10i1.777
  100. Mai D., Wu A., Li R., Cai D., Tong H., Wang N., et al. Identification of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* based on biomarkers and *Galleria mellonella* infection model. *BMC Microbiol*. 2023;23(1):369. DOI: 10.1186/s12866-023-03124-0

101. Shi Q., Lan P., Huang D., Hua X., Jiang Y., Zhou J., et al. Diversity of virulence level phenotype of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* from different sequence type lineage. *BMC Microbiol.* 2018;18(1):94. DOI: 10.1186/s12866-018-1236-2
102. Liu J., Xu Z., Li H., Chen F., Han K., Hu X., et al. Metagenomic approaches reveal strain profiling and genotyping of *Klebsiella pneumoniae* from hospitalized patients in China. *Microbiol Spectr.* 2022;10(2):e0219021. DOI: 10.1128/spectrum.02190-21
103. Xu Z., Li B., Jiang Y., Huang J., Su L., Wu W., et al. Development of a quadruple qRT-PCR assay for simultaneous identification of hypervirulent and carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Microbiol Spectr.* 2024;12(1):e0071923. DOI: 10.1128/spectrum.00719-23
104. Duan Z., Wang S., Xie N., Zhao J., Dong J., Li J. Development and evaluation of a duplex real-time multienzyme isothermal rapid amplification assay for the detection of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* in clinical spiked blood specimens. *Heliyon.* 2024;10(17):e37050. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e37050
105. Yan C., Zhou Y., Du S., Du B., Zhao H., Feng Y., et al. Recombinase-aided amplification assay for rapid detection of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* (hvKp) and characterization of the hvKp pathotype. *Microbiol Spectr.* 2023;11(2):e0398422. DOI: 10.1128/spectrum.03984-22
106. Huang Y., Li J., Gu D., Fang Y., Chan E.W., Chen S., et al. Rapid detection of K1 hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* by MALDI-TOF MS. *Front Microbiol.* 2015;6:1435. DOI: 10.3389/fmicb.2015.01435
107. Siu L.K., Tsai Y.K., Lin J.C., Chen T.L., Fung C.P., Chang F.Y. Development of a colloidal gold-based immunochromatographic strip for rapid detection of *Klebsiella pneumoniae* serotypes K1 and K2. *J Clin Microbiol.* 2016;54(12):3018-3021. DOI: 10.1128/JCM.01608-16
108. Wang C.H., Lu P.L., Liu E.Y.M., Chen Y.Y., Lin F.M., Lin Y.T., et al. Rapid identification of capsular serotype K1/K2 *Klebsiella pneumoniae* in pus samples from liver abscess patients and positive blood culture samples from bacteremia cases via an immunochromatographic strip assay. *Gut Pathog.* 2019;11:11. DOI: 10.1186/s13099-019-0285-x
109. Fernández-Manteca M.G., Ocampo-Sosa A.A., Vecilla D.F., Ruiz M.S., Roiz M.P., Madrazo F., et al. Identification of hypermucoviscous *Klebsiella pneumoniae* K1, K2, K54 and K57 capsular serotypes by Raman spectroscopy. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc.* 2024;319:124533. DOI: 10.1016/j.saa.2024.124533
110. Zhang L.Y., Tang J.W., Tian B.S., Huang Y., Liu X.Y., Zhao Y., et al. Identification of hypermucoviscous *Klebsiella pneumoniae* strains via untargeted surface-enhanced Raman spectroscopy. *Anal Methods.* 2024;16(42):7105-7113. DOI: 10.1039/d4ay01137f
111. Fung C.P., Chang F.Y., Lee S.C., Hu B.S., Kuo B.I.T., Liu C.Y., et al. A global emerging disease of *Klebsiella pneumoniae* liver abscess: is serotype K1 an important factor for complicated endophthalmitis? *Gut.* 2002;50(3):420-424. DOI: 10.1136/gut.50.3.420
112. Lin Y.T., Wang F.D., Wu P.F., Fung C.P. *Klebsiella pneumoniae* liver abscess in diabetic patients: association of glycemic control with the clinical characteristics. *BMC Infect Dis.* 2013;13:56. DOI: 10.1186/1471-2334-13-56
113. Higdon M.L., Higdon J.A. Treatment of oncologic emergencies. *Am Fam Physician.* 2006;74(11):1873-1880. PMID: 17168344.
114. Lee S.S.J., Chen Y.S., Tsai H.C., Wann S.R., Lin H.H., Huang C.K., et al. Predictors of septic metastatic infection and mortality among patients with *Klebsiella pneumoniae* liver abscess. *Clin Infect Dis.* 2008;47(5):642-650. DOI: 10.1086/590932
115. Harada S., Doi Y. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*: a call for consensus definition and international collaboration. *J Clin Microbiol.* 2018;56(9):e00959-18. DOI: 10.1128/JCM.00959-18
116. Chou F.F., Kou H.K. Endogenous endophthalmitis associated with pyogenic hepatic abscess. *J Am Coll Surg.* 1996;182(1):33-36. PMID: 8542086.
117. Tamma P.D., Heil E.L., Justo J.A., Mathers A.J., Satlin M.J., Bonomo R.A. Infectious Diseases Society of America 2024 guidance on the treatment of antimicrobial-resistant Gram-negative infections. *Clin Infect Dis.* 2024;ciae403. DOI: 10.1093/cid/ciae403
118. Paul M., Carrara E., Retamar P., Tängdén T., Bitterman R., Bonomo R.A., et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European Society of Intensive Care Medicine). *Clin Microbiol Infect.* 2022;28(4):521-547. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.11.025
119. Wang Z., Cai R., Wang G., Guo Z., Liu X., Guan Y., et al. Combination therapy of phage vB\_KpnM\_P-KP2 and gentamicin combats acute pneumonia caused by K47 serotype *Klebsiella pneumoniae*. *Front Microbiol.* 2021;12:674068. DOI: 10.3389/fmicb.2021.674068
120. Zurabov F., Zhilenkov E. Characterization of four virulent *Klebsiella pneumoniae* bacteriophages, and evaluation of their potential use in complex phage preparation. *Virol J.* 2021;18(1):9. DOI: 10.1186/s12985-020-01485-w
121. Hetta H.F., Ramadan Y.N., Al-Harbi A.I., Ahmed E.A., Battah B., Abd Ellah N.H., et al. Nanotechnology as a promising approach to combat multidrug resistant bacteria: a comprehensive review and future perspectives. *Biomedicines.* 2023;11(2):413. DOI: 10.3390/biomedicines11020413
122. Abo-Shama U.H., El-Gendy H., Mousa W.S., Hamouda R.A., Yousuf W.E., Hetta H.F., et al. Synergistic and antagonistic effects of metal nanoparticles in combination with antibiotics against some reference strains of pathogenic microorganisms. *Infect Drug Resist.* 2020;13:351-362. DOI: 10.2147/IDR.S234425

123. Wu K., Lin X., Lu Y., Dong R., Jiang H., Svensson S.L., et al. RNA interactome of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* reveals a small RNA inhibitor of capsular mucoviscosity and virulence. *Nat Commun.* 2024;15(1):6946. DOI: 10.1038/s41467-024-51213-z
124. Song S., Yang S., Zheng R., Yin D., Cao Y., Wang Y., et al. Adaptive evolution of carbapenem-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* in the urinary tract of a single patient. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2024;121(35): e2400446121. DOI: 10.1073/pnas.2400446121
125. Wang R., Zhang A., Sun S., Yin G., Wu X., Ding Q., et al. Increase in antioxidant capacity associated with the successful subclone of hypervirulent carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* ST11-KL64. *Nat Commun.* 2024;15(1):67. DOI: 10.1038/s41467-023-44351-3
126. Diago-Navarro E., Calatayud-Baselga I., Sun D., Khairallah C., Mann I., Ulacia-Hernando A., et al. Antibody-based immunotherapy to treat and prevent infection with hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *Clin Vaccine Immunol.* 2017;24(1):e00456-16. DOI: 10.1128/CVI.00456-16
127. Miller J.C., Cross A.S., Tennant S.M., Baliban S.M. *Klebsiella pneumoniae* lipopolysaccharide as a vaccine target and the role of antibodies in protection from disease. *Vaccines (Basel).* 2024;12(10):1177. DOI: 10.3390/vaccines12101177
128. Safety and Immunogenicity of a *Klebsiella pneumoniae* tetravalent bioconjugate vaccine (Kleb4V). Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04959344>. Accessed October 2022.
129. An open-label, dose-finding, phase i study to evaluate the safety and immunogenicity of a bivalent *Klebsiella pneumoniae* vaccine (CHO-V08) in healthy adults. Available at: [www.clinicaltrials.gov/study/NCT07016152](http://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07016152). Accessed June 2025.