

Почему *Klebsiella pneumoniae* становится лидирующим оппортунистическим патогеном

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

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

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

³ ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия

Контактный адрес:

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

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

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

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

Review

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

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

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² RUDN University, Moscow, Russia

³ Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

Contacts:

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

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

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

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

Введение

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

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

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

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

История изучения *K. pneumoniae*

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

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

Микробиологические свойства

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

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

Экология и эпидемиология

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

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

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

Факторы вирулентности

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

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

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

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

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

чего замедляется миграция нейтрофилов в очаг воспаления [43]. Кроме того, в результате нарушения активации системы комплемента снижается концентрация хемоаттрактантов, в том числе компонентов комплемента C3a и C5a. Капсула маскирует поверхностные структуры клебсиелл (ЛПС, порины), необходимые для прямой и опсонин-зависимой адгезии фагоцитов [44, 45]. Протеины легочного сурфактанта (SP) являются опсонинами, активирующими макрофагальный фагоцитоз. Однако капсула гипервирулентных серотипов нарушает SP-опосредованную опсонизацию *K. pneumoniae*. Kabha K. и соавт. показали, что один из типов SP (SP-A) не влияет на фагоцитоз гипервирулентных бактерий серотипа K2, однако усиливает фагоцитоз легочными макрофагами представителей других серотипов [46]. Другой тип SP (SP-D) не активен в отношении любых капсульных серотипов и связывает только бескапсульные штаммы [47]. Капсульные полисахариды, покрывая поверхность бактериальной клетки, нейтрализуют отрицательный заряд наружной мембраны и таким образом ограничивают электростатическое взаимодействие КАП с клеточной стенкой. Доказано, что капсула препятствует бактерицидному действию таких КАП, как альфа- и бета-дефензин 1, протамина сульфат [48].

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Порины наружной мембраны обеспечивают транс-

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

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

Устойчивость к антибиотикам

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Продолжение табл. 1

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

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

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

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

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

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

Заболевания, связанные с *K. pneumoniae*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Диагностика

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

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

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

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

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

Заключение

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

Литература

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

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

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

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

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

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