

Частота колонизации «гипервирулентными» штаммами *Klebsiella pneumoniae* новорожденных и грудных детей с внебольничной и нозокомиальной клебсиеллезной инфекцией

Д.Р. Семенова¹, И.В. Николаева¹, С.В. Фиалкина², Х.С. Хаертынов¹, В.А. Анохин¹, И.Р. Валиуллина³

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

²ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи»

Минздрава России, Москва, Россия;

³ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

Frequency of colonization with “hypervirulent” *Klebsiella pneumoniae* strains of newborns and infants with community-acquired and nosocomial klebsiella infection

D.R. Semenova¹, I.V. Nikolaeva¹, S.V. Fialkina², Kh.S. Khaertynov¹, V.A. Anohin¹, I.R. Valiullina³

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Gamaleya Federal Research Centre for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia;

³Children’s Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

В настоящее время наметилась тенденция роста числа инвазивных форм инфекции (абсцесс печени, менингит, эндофтальмит и др.), вызванных «гипервирулентными» штаммами *Klebsiella pneumoniae* (англ. hvKP) у взрослых. Нами изучена частота выделения hvKP у новорожденных и грудных детей с различными формами внебольничной и нозокомиальной клебсиеллезной инфекции. «Гипервирулентными» считали штаммы клебсиелл, обладающие геном *rmpA*, который ассоциируется с «гипермукоидным фенотипом» клебсиелл. Детекция гена проводилась методом полимеразной цепной реакции. Всего исследовано 85 штаммов. Ген *rmpA* обнаружен у 20 (23%) клинических штаммов *Kl. pneumoniae*, в том числе у 14 (33,3%) кишечных штаммов, у 3 (25%) штаммов, выделенных из мочи, и 3 (15,7%) штаммов из мазков со слизистой оболочки зева. У штаммов клебсиелл, выделенных из крови ($n=5$), эндотрахеальной трубки ($n=6$), спинномозговой жидкости ($n=1$), ген не обнаружен. hvKP достоверно чаще выделялись у детей с внебольничной инфекцией (32%), чем у детей с нозокомиальной инфекцией (11,4%; отношение шансов 3,647; 95% доверительный интервал 1,100–12,096). Из 20 детей, инфицированных hvKP, 12 (60%) были бессимптомными носителями, у 3 (15%) имелись симптомы инфекции мочевых путей и у 5 (25%) – симптомы кишечной инфекции. Инфицированные дети имеют потенциальный риск эндогенной диссеминации возбудителя, а также могут представлять эпидемиологическую опасность для окружающих.

Ключевые слова: дети, грудной возраст, «гипервирулентная» *Klebsiella pneumoniae*, колонизация, нозокомиальная инфекция, ген *rmpA*.

Для цитирования: Семенова Д.Р., Николаева И.В., Фиалкина С.В., Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Валиуллина И.Р. Частота колонизации «гипервирулентными» штаммами *Klebsiella pneumoniae* новорожденных и грудных детей с внебольничной и нозокомиальной клебсиеллезной инфекцией. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(5): 158–163. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-158-163

Currently, there is a trend towards the increase in invasive forms of infection (liver abscess, meningitis, endophthalmitis, etc.) caused by “hypervirulent” strains of *Klebsiella pneumoniae* (hvKP) in adults. We have studied the frequency of hvKP release in newborns and infants with various forms of community-acquired and nosocomial klebsiella infection. Strains of *Klebsiella* possessing the *rmpA* gene, which is associated with hypermucoid phenotype, were considered “hypervirulent”. *Klebsiella* strains with the “hypermucoid phenotype”-associated *rmpA* gene were considered “hypervirulent”. The gene was detected by polymerase chain reaction. The authors studied a total of 85 strains. The *rmpA* gene was found in 20 (23%) *Kl. pneumoniae* strains, including 14 (33.3%) intestinal strains, 3 (25%) urine strains, 3 (15.7%) pharyngeal mucosa strains. The *Klebsiella* strains isolated from blood ($n=5$), endotracheal tube ($n=6$), cerebrospinal fluid ($n=1$) did not contain the gene. hvKP were significantly more often isolated in children with community-acquired infection (32%) than in children with nosocomial infection (11.4%; OR 3.647; 95% CI 1.100–12.096). Out of 20 children infected with hvKP, 12 (60%) patients were asymptomatic carriers, 3 (15%) children had symptoms of a urinary tract infection, and 5 (25%) children had symptoms of an intestinal infection. Infected children have both a potential risk of endogenous dissemination of the pathogen, and they are an epidemiologically dangerous to others.

Key words: children, infancy, “hypervirulent” *Klebsiella pneumoniae*, colonization, nosocomial infection, *rmpA* gene.

For citation: Semenova D.R., Nikolaeva I.V., Fialkina S.V., Khaertynov Kh.S., Anohin V.A., Valiullina I.R. Frequency of colonization with “hypervirulent” *Klebsiella pneumoniae* strains of newborns and infants with community-acquired and nosocomial klebsiella infection. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2020; 65:(5): 158–163 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-158-163

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Семенова Дина Рашидовна – асп. кафедры инфекционных болезней Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-9651-2307
e-mail: nadgy@bk.ru

Николаева Ирина Венедиктовна – д.м.н., проф., зав. кафедрой инфекционных болезней Казанского государственного медицинского университета
Фиалкина Светлана Викторовна – Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи
123098 Москва, ул. Гамалеи, д. 18

Хаертынов Халит Саубанович – к.м.н., доц. кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета
Анохин Владимир Алексеевич – д.м.н., проф., зав. кафедрой детских болезней Казанского государственного медицинского университета
420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49
Валиуллина Инна Робертовна – зав. лабораторией клинической бактериологии Детской республиканской клинической больницы
420011 Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 140

В последнее время в мировой практике наметилась явная тенденция роста числа необычных по своим проявлениям инфекционных заболеваний, вызванных ранее неизвестными возбудителями. Характерным примером такого рода патологии (re-emerging infection) стали заболевания, вызванные так называемыми гипервирулентными штаммами *Klebsiella pneumoniae*, проявляющиеся у взрослых пациентов бактериемией, первичными абсцессами печени с одновременным метастазированием бактериального процесса в другие органы [1].

Общеизвестно, что *Kl. pneumoniae* — частый сапрофит человеческого организма, входящий в состав микробиоценозов желудочно-кишечного тракта и верхних дыхательных путей здорового человека [2, 3]. В то же время клебсиеллы — типичные возбудители «оппортунистических инфекций», формирующих манифестные варианты болезни у пациентов групп риска: недоношенных детей, ВИЧ-инфицированных, больных сахарным диабетом, алкоголизмом, пациентов хирургических отделений и отделений интенсивной терапии [4, 5]. Полирезистентные штаммы *Kl. pneumoniae* относятся к группе «ESKAPE-патогенов» (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Kl. pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter*), ответственных за развитие угрожающих жизни нозокомиальных инфекций. Для «ESKAPE-патогенов» характерна множественная лекарственная устойчивость, что представляет одну из самых серьезных проблем в клинической практике [6, 7]. Наличие β-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) резко снижает чувствительность микроба к β-лактамам антибиотикам, что существенно усложняет лечение таких больных. Кроме того, биология самого микроорганизма, как известно, включает широкий спектр факторов устойчивости, способствующих его выживанию в окружающей среде.

Отечественная и зарубежная практика работы с клебсиеллезной инфекцией показала, что развитие заболевания и тяжесть ее клинических проявлений зависят не только от полноты и эффективности иммунных реакций хозяина, но и от патогенности клинических штаммов возбудителя. Среди различных факторов патогенности *Kl. pneumoniae*, помимо капсулы, наиболее клинически значимыми являются фимбрии 1-го, 3-го типов и сидерофоры [8]. В середине 80-х годов XX века появились первые сообщения о распространении среди здоровых взрослых людей полирезистентных и в то же время «гипервирулентных» внебольничных штаммов *Kl. pneumoniae*, вызывающих инвазивные формы инфекционных процессов: абсцессы печени, головного мозга, селезенки, пневмонию, менингит, эндофтальмит, субдуральную эмпиему, некротический фасциит, сепсис с летальностью до 42% [9, 10]. Первые случаи абсцессов печени, вызванных «гипервирулентными»

штаммами *Kl. pneumoniae*, у здоровых людей были зарегистрированы в Азии (Тайвань, Корея, Вьетнам и Япония), в последующем подобные случаи появились в Китае, Южной Америке, США, Канаде, Европе и др. [11].

Отличительная особенность «гипервирулентных» штаммов *Kl. pneumoniae* (англ. hvKP) заключается в их «гипермукоидном фенотипе», для которого характерно повышенное производство полисахаридов, обеспечивающих высокую устойчивость клебсиелл к фагоцитозу. «Гипермукоидные» штаммы клебсиелл устойчивы к действию бактерицидных факторов крови (комplementу и антимикробным пептидам) и способны к диссеминации в организме хозяина с участием нейтрофилов при незавершенном фагоцитозе. У hvKP имеется крупная 200–220 кб вирулентная плаزمида, несущая гены регулятора мукоидного фенотипа (*rmpA*). Колонии hvKP при росте на искусственных средах дают положительный стринг-тест, что не характерно для «классических» штаммов микробов [11, 12]. В литературе описаны единичные случаи заболеваний у детей, вызванных hvKP, однако как распространенность возбудителя в больничных и внебольничных условиях, так и формирование различных вариантов клебсиеллезной инфекции не изучены.

Целью исследования стало изучение частоты колонизации «гипервирулентными штаммами» *Kl. pneumoniae* новорожденных и грудных детей в больничных и внебольничных условиях.

Характеристика детей и методы исследования

Исследование проводилось в 2015–2016 гг. на базе отделений патологии новорожденных, реанимации и интенсивной терапии Детской республиканской клинической больницы, Республиканской клинической инфекционной больницы Минздрава РТ Казани. Изучены биологические характеристики 85 штаммов *Kl. pneumoniae*, выделенных из различных биологических материалов (кровь, кал, спинномозговая жидкость, моча и др.) у новорожденных и грудных детей, получавших стационарное и амбулаторное лечение по поводу различных заболеваний (табл. 1). Среди обследованных пациентов было 38 (44,7%) новорожденных, 30 (35,2%) детей в возрасте 1–6 мес, 17 (20,1%) — в возрасте 6–12 мес. Все случаи клебсиеллезной инфекции у детей завершились выздоровлением.

К внутрибольничной клебсиеллезной инфекции были отнесены случаи сепсиса, менингита, пневмонии, инфекции мочевых путей, носительства *Kl. pneumoniae*, развившиеся у новорожденных детей в роддоме в сроки, позднее 3 дней после рождения, а также все случаи клебсиеллезной пневмонии, ассоциированной с искусственной вентиляцией легких. В группу с внебольничным инфицированием были включены дети с острой кишечной инфекцией,

Таблица 1. Источники выделения штаммов *Kl. pneumoniae* и диагнозы обследованных детей

Table 1. Sources of isolation *Kl. pneumoniae* and diagnoses of examined infants

Нозокомиальная инфекция	Биологический материал
Сепсис неонатальный ($n=5$)	Кровь
Менингит, сепсис ($n=1$)	Спинально-мозговая жидкость
ИВЛ-ассоциированная пневмония ($n=6$)	Трахеальный аспират
Инфекция мочевых путей ($n=4$)	Моча
Носительство в зева ($n=19$)	Мазок из зева
Внебольничная инфекция	
Инфекция мочевых путей ($n=8$)	Моча
Энтероколит ($n=16$)	Кал
Носительство в кишечнике ($n=26$)	Кал

Примечание. ИВЛ – искусственная вентиляция легких.

инфекцией мочевых путей и носительством клебсиелл в кишечнике и зева на фоне ОРВИ.

Бактериологическое исследование крови, спинномозговой жидкости, мочи, отделяемого дыхательных путей проводили в соответствии с приказом №535 Министерства здравоохранения СССР «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений» от 22 апреля 1985 г. Бактериологическое исследование кала выполняли в соответствии с методическими указаниями по микробиологической диагностике заболеваний, вызванных энтеробактериями (№04-723/3 от 17 декабря 1984 г.) и методическими рекомендациями по диагностике острых кишечных инфекций (Приказ Министерства здравоохранения Республики Татарстан №542 «Об улучшении клинико-лабораторной диагностики острых кишечных инфекций в Республике Татарстан» от 1 апреля 2003 г.).

Молекулярно-генетические исследования изолятов клебсиелл проводили в лаборатории ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи в 2015–2016 гг. Для детекции гена *rmpA* использовали метод полимеразной цепной реакции. Последовательность олигонуклеотидных праймеров (5'-ACTGGGCTACCTCTGCTTCA-3', A5'-CTTGATGAGCCATCTTTCA-3') была проанализирована в генетических базах данных BLASTn на сервере <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/blast/Blast.cgi>, представленных в GenBank.

Для определения «гипермукодного фенотипа» изолятов клебсиелл использовали стринг-тест [11]. Колонии выращивали на плотных питательных средах с добавлением 5% эритроцитов барана при температуре 37 °C в течение 18–20 ч. Тест считали поло-

жительным, если слизь с колоний вытягивалась бактериологической петлей на 5 мм с поверхности агара (см. рисунок).

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с применением пакета программ Statistica for Windows 6,1 (Statsoft Inc., США) и программного обеспечения MSExcel (Microsoft). Анализ категориальных данных проводили с использованием критерия χ^2 и точного критерия Фишера (F-критерий). Определяли отношение шансов (ОШ) с указанием 95% доверительных интервалов (ДИ), использовали *t*-критерий Стьюдента. Различия при $p < 0,05$ считали статистически значимыми. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Казанского государственного медицинского университета.

Результаты

Ген *rmpA* обнаружен у 20 (23%) из 85 изученных клинических изолятов *Kl. pneumoniae* и чаще выявлялся у кишечных штаммов клебсиелл – 14 (33,3%), реже у штаммов, выделенных из мочи – 3 (25%) и смывов со слизистой оболочки зева – 3 (15,7%). У клебсиелл, выделенных из крови ($n=5$), трахеального аспирата ($n=6$), спинномозговой жидкости ($n=1$), ген *rmpA* не был обнаружен. Все *rmpA*-позитивные штаммы *Kl. pneumoniae* продемонстрировали «гипермукодный фенотип» (положительный стринг-тест). Как представлено в табл. 2, ген *rmpA* выявлен у 16 (32%) внебольничных и 4 (11,4%) нозокомиальных штаммов *Kl. pneumoniae* ($p < 0,05$; ОШ 3,647; 95% ДИ 1,100–12,096).

Из 20 детей, инфицированных *rmpA*-позитивными штаммами клебсиелл, 12 (60%) были бессимптомными носителями, у 3 (15%) имелись симптомы инфекции мочевых путей и у 5 (25%) – симптомы острой кишечной инфекции. Следует отметить, что все случаи инвазивных форм клебсиеллеза у детей были обусловлены штаммами *Kl. pneumoniae* (*rmpA*-) (табл. 3.)

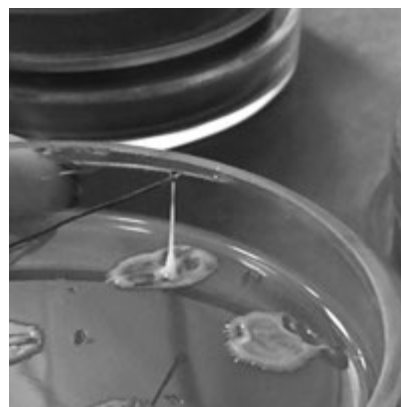


Рисунок. Положительный результат стринг-теста (собственное наблюдение).

Figure. Positive result of the string test (own observation).

Обсуждение

Клебсиеллезная инфекция сохраняет свою актуальность в связи с широким распространением полирезистентных штаммов и появлением у *Kl. pneumoniae* ряда новых факторов патогенности, что связано со способностью микроба быстро приобретать и обмениваться генами вирулентности и антибиотикорезистентности. Кишечник служит основным резервуаром клебсиелл, однако возможна и первичная колонизация им кожи, слизистой оболочки рта и половых путей. Частота носительства клебсиелл в кишечнике здоровых взрослых колеблется в диапазоне от 3,8 до 21,1%, а у детей грудного возраста достигает 69,7–87,5% [13–15]. При этом колонизация кишечника пациентов при госпитализации их в реанимационное отделение значительно увеличивает риск развития манифестной клебсиеллезной инфекции (ОШ 6,9; $p < 0,001$) [16]. Судя по зарубежным публикациям, большинство описываемых случаев нозокомиальной инфекции связано с «классическими» полирезистентными штаммами *Kl. pneumoniae* [11].

В последнее время появились сообщения о регистрации необычных по своим проявлениям случаев клебсиеллезной инфекций у взрослых. Речь идет о тяжелейших (подчас фатальных) формах заболевания (абсцесс печени, пневмония, менингит, бактериемия, эндофтальмит и т.п.), развившихся во внебольничных условиях у ранее здоровых людей и вызванных «гипервирулентными» штаммами *Kl. pneumoniae* [14]. Потенциальными факторами риска развития такого рода инфекций считаются азиатское происхождение, поездка и пребывание в странах Юго-Восточной Азии, сопутствующий сахарный диабет [16]. Внешнее отличие «гипервирулентных» штаммов *Kl. pneumoniae* от «классических» нозокомиальных проявляется в формировании ими характерного «гипермукоидного фенотипа» при росте на искусственных средах.

Таблица 2. Частота обнаружения гена *rmpA* у внебольничных и нозокомиальных штаммов *Kl. pneumoniae*
Table 2. The detection frequency of the *rmpA* gene in community-acquired and nosocomial strains of *Kl. pneumoniae*

Ген	Число штаммов клебсиелл, абс. (%)	
	внебольничные (n=50)	нозокомиальные (n=35)
<i>rmpA</i> +	16 (32)*	4 (11, 4)
<i>rmpA</i> -	34 (68)	31 (88,6)

Примечание. * – $p < 0,05$.

В эксперименте на лабораторных животных показано, что инфекционный процесс при пероральном заражении «гипервирулентными штаммами» клебсиелл имеет последовательные стадии: колонизация кишечника, транслокация бактерий в кровоток, их репликация в печени с последующим развитием септических метастазов [17]. Данные о частоте колонизации у детей «гипервирулентными штаммами» клебсиелл отсутствуют, однако в литературе имеются описания единичных случаев заболевания в форме менингита, сепсиса новорожденных, кишечной инфекции у грудного ребенка и септического артрита у подростка [18–20].

Мы изучили частоту колонизации «гипервирулентными штаммами» *Kl. pneumoniae* у новорожденных и грудных детей с различными формами клебсиеллезной инфекции. Ген *rmpA* обнаружен у 20 (23%) клинических изолятов, что указывает на высокую частоту колонизации слизистых оболочек у детей грудного возраста «гипервирулентными штаммами» *Kl. pneumoniae*. Ген *rmpA* обнаружен у 14 (33,3%) кишечных изолятов, у 3 (25%) штаммов, выделенных из мочи, и у 3 (15,7%) штаммов, выделенных из зева. Полученные результаты согласуются с публикациями А. Shon и соавт. (2013) [11] и М. Hentzien и соавт. (2017) [10] о том, что кишечник (реже верхние дыхательные пути) служит основным резервуаром «гипер-

Таблица 3. Частота выделения штаммов *Kl. pneumoniae* при нозокомиальной и внебольничной инфекции
Table 3. The frequency of isolation of *Kl. pneumoniae* strains in nosocomial and community-acquired infections

Диагноз	Частота выделения штаммов <i>Kl. pneumoniae</i> , абс. (%)			
	нозокомиальная инфекция (n=35)		внебольничная инфекция (n=50)	
	<i>rmpA</i> +	<i>rmpA</i> -	<i>rmpA</i> +	<i>rmpA</i> -
Носительство (кишечник, зев)	3 (8,6)	16 (45,7)	9 (18)	17 (34)
Кишечная инфекция	–	–	5 (10)	11 (22)
Сепсис неонатальный	0	5 (14,3)	–	–
Менингит, сепсис	0	1 (2,9)	–	–
ИВЛ-ассоциированная пневмония	0	6 (17,1)	–	–
Инфекция мочевых путей	1 (3,3)	3 (8,6)	2 (4)	6 (12)
Итого	4 (12,9)	31 (87,1)	16 (32)	34 (68)

вирулентных» клебсиелл в организме. У клебсиелл, выделенных из крови, трахеального аспирата, спинномозговой жидкости при нозокомиальной клебсиеллезной инфекции, ген *rmpA* не обнаружен. Это свидетельствует о том, что возбудителями были «классические» штаммы *Kl. pneumoniae*.

Следует отметить, что «гипервирулентные штаммы» достоверно чаще выделялись в группе детей с внебольничным инфицированием ($p < 0,05$; ОШ 3,647; 95% ДИ 1,100–12,096). По данным литературы, *hvKP* у взрослых пациентов также преимущественно обнаруживаются во внебольничных условиях [11].

По результатам наших исследований у детей, инфицированных *hvKP*, преобладали бессимптомные формы инфекции, а клинически инфекция проявлялась умеренной диареей и инфекцией мочевых путей. Несмотря на то что в изученной когорте детей не зарегистрированы инвазивные формы клебсиеллезной инфекции, ранее нами были описаны случаи менингита и сепсиса у новорожденных детей, вызванных *hvKP* [18]. Известно, что колонизация является первым этапом инфекционного процесса при клебсиеллезе с последующим эндогенным распространением микроба. Тем не менее частота и сроки разви-

тия клинически манифестных форм инфекции у лиц, колонизированных *hvKP*, неизвестны. S. Harada и соавт. [21] наблюдали семейный очаг клебсиеллеза, в котором все члены семьи были носителями «гипервирулентного штамма». У 2 членов семьи развился абсцесс печени после 2 лет носительства.

Заключение

Таким образом, 23% штаммов *Kl. pneumoniae*, выделенных из различных локусов у детей грудного возраста, обладают геном *rmpA*, имеют «гипермукоидный фенотип», что свидетельствует об их принадлежности к «гипервирулентным» штаммам возбудителя. Такие микроорганизмы достоверно чаще выделяются у детей с внебольничным инфицированием и, в отличие от взрослых пациентов, у детей вызывают сравнительно нетяжелые формы кишечной инфекции, инфекции мочевых путей, а также бессимптомное носительство микроба в зеве и кишечнике. Тем не менее инфицированные дети могут представлять эпидемиологическую опасность для окружающих (в первую очередь для взрослых членов семьи), а также имеют потенциальный риск эндогенной диссеминации возбудителя.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Воложанцев Н.В., Мякина В.П., Веревкин В.В., Комисарова Е.В., Красильникова В.М. и др. Выделение и молекулярно-генетический анализ бактериофагов для идентификации патогенных эшерихий и клебсиелл. Инфекция и иммунитет 2016; 6(3): 15. [Volozhancev N.V., Myakina V.P., Verevkin V.V., Komisarova E.V., Krasilnikova V.M. et al. Isolation and molecular genetic analysis of bacteriophages for the identification of pathogenic Escherichia and Klebsiella. Infekciya i immunitet 2016; 6(3): 15. (in Russ.)]
2. Paczosa M.K., Meccas J. Klebsiella pneumoniae: going on the offense with a strong defense. Microbiol Mol Biol Rev 2016; 80(3): 629–661. DOI: 10.1128/MMBR.00078-15
3. Broberg C.A., Palacios M., Miller V.L. Klebsiella: a long way to go towards understanding this enigmatic jet-setter. F1000Prime Rep 2014; 6: 6–64. DOI: 10.12703/P6–64
4. Rice L.B. Progress and challenges in implementing the research on ESKAPE pathogens. Infect Control Hosp Epidemiol 2010; 31: 7–10. DOI: 10.1086/655995
5. Pendleton J.N., Gorman S.P., Gilmore B.F. Clinical Relevance of the ESKAPE Pathogens. Expert Rev Anti Infect Ther 2013; 11(3): 297–308. DOI: 10.1586/eri.13.12.
6. Li B., Zhao Y., Liu C., Chen Z., Zhou D. Molecular pathogenesis of Klebsiella pneumoniae. Future Microbiol 2014; 9(9): 1071–1081. DOI: 10.2217/fmb.14.48
7. Podschun R., Ullmann U. Klebsiella spp. As Nosocomial Pathogens: Epidemiology, Taxonomy, Typing Methods, and Pathogenicity Factors. Clin Microbiol Rev 1998; 4(11): 589–603.
8. Aljanaby A.A.J., Alhasani A.H.A. Virulence factors and antibiotic susceptibility patterns of multidrug resistance Klebsiella pneumoniae isolated from different clinical infections. Afr J Microbiol Res 2016; 10: 829–843.
9. Janda J.M., Abbott S.L. The Genera Klebsiella and Raoultella. The Enterobacteria. 2nd ed. Washington, USA: ASM Press, 2006; 115–129.
10. Hentzien M., Rosman J., Decre D., Brenkle K., Mendes-Martins L., Mateu P. Seven hypervirulent ST380 Klebsiella pneumoniae septic localizations. Med Mal Infect 2017; 47: 171–173. DOI: 10.1016/j.medmal.2016.10.002
11. Shon A.S., Bajwa R.P., Russo T.A. Hypervirulent (hyper-mucoviscous) Klebsiella pneumoniae: a new and dangerous breed. Virulence 2013; 4: 107–118. DOI: 10.4161/viru.22718
12. Marcoleta A.E., Berrios-Pastén C., Nuñez G., Monasterio O., Lagos R. Klebsiella pneumoniae asparagine tDNAs are integration hotspots for different genomic islands encoding microcin E492 production determinants and other putative virulence factors present in hypervirulent strains. Front Microbiol 2016; 7: 1–17. DOI: 10.3389/fmicb.2016.00849
13. Conlan S., Kong H.H., Segre J.A. Species-level analysis of DNA sequence data from the NIH Human Microbiome Project. PloS One 2012; 7(10): 47075–47077. DOI: 10.1371/journal.pone.0047075
14. Sun Y., Wu H., Shen D. Detection and Analysis of Regional Trends of Klebsiella pneumoniae Causing Liver Abscess. Clin Microbiol 2015; 4: 208. DOI: 10.4172/2327-5073.1000208
15. Janda J.M. The Genus Klebsiella: An Ever-Expanding Panorama of Infections, Disease-Associated Syndromes, and Problems for Clinical Microbiologist. Clin Microbiol Case Rep 2015; 1: 2.
16. Lee I.R., Molton J.S., Wyres K.L., Gorrie C., Wong J., Hoh C.H. et al. Differential host susceptibility and bacterial virulence factors driving Klebsiella liver abscess in an ethnically diverse population. Sci Rep 2016; 6: 29316. DOI: 10.1038/srep29316
17. Tu Y.C., Lu M.C., Chiang M.K., Huang S.P., Peng H.L., Chang H.Y. et al. Genetic requirements for Klebsiella pneumoniae-induced liver abscess in an oral infection model. Infect Immunity 2009; 77(7): 2657–2671. DOI: 10.1128/IAI.01523-08
18. Khaertynov K.S., Anokhin V.A., Davidyuk Y.N., Nicolaeva I.V., Khalioullina S.V., Semyanova D.R. et al. Case

- of Meningitis in a Neonate Caused by an Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-Producing Strain of Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *Front Microbiol* 2017; 8: 1576. DOI: 10.3389/fmicb.2017.01576
19. Gu D.X., Huang Y.L., Ma J.H., Zhou H.W., Fang Y., Cai J.C. et al. Detection of colistin resistance gene *mcr-1* in hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* isolates from an infant with diarrhea in China. *Antimicrob Agents Chemother* 2016; 60: 5099–5100. DOI: 10.1128/AAC.00476-16
20. Kishibe S., Okubo Y., Morino S., Hirotaki S., Tame T., Aoki K. et al. Pediatric hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* septic arthritis. *Pediatr Int* 2016; 58(5): 382–385. DOI: 10.1111/ped.12806
21. Harada S., Tateda K., Mitsui H., Hattori Y., Okubo M., Kimura S. et al. Familial spread of a virulent clone of *Klebsiella pneumoniae* causing primary liver abscess. *J Clin Microbiol* 2011; 49(6): 2354–2356. DOI: 10.1128/JCM.00034-11

Поступила: 14.07.20

Received on: 2020.07.14

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.