

**НОЗОКОМИАЛЬНАЯ ИНФЕКЦИЯ *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* В
КАРДИОХИРУРГИЧЕСКОМ СТАЦИОНАРЕ: КЛИНИКО-
МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ**

Кузнецова М. В. ^{1,2},

Михайловская В. С. ⁴,

Кудрявцева Л. Г. ³,

Сергевнин В. И. ²

¹ «Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН» – филиал
ПФИЦ УрО РАН, Пермь, Россия.

² ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени
академика Е.А. Вагнера» Минздрава России.

³ ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии имени
С.Г. Суханова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации,
Пермь.

⁴ АНО ВО «Научно-технологический университет «Сириус», Сочи, Россия.

NOSOCOMIAL KLEBSIELLA PNEUMONIAE INFECTION IN A CARDIAC SURGERY HOSPITAL: CLINICAL AND MICROBIOLOGICAL FEATURES

Kuznetsova M. V. ^{a, b},

Mihailovskaya V. S. ^d,

Kudryavtseva L. G. ^c,

Sergevnin V. I. ^b

^a Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms Ural Branch Russian Academy of Sciences, Perm, Russian Federation.

^b Perm State Medical University named after academician E.A. Wagner, Perm, Russian Federation.

^c Cardiovascular Surgery Federal Center named after S.G. Sukhanov Ministry of Health of the Russian Federation, Perm, Russian Federation.

^d Sirius University of Science and Technology, Sochi, Russia.

Резюме

Klebsiella pneumoniae занимает доминирующее положение в структуре возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и ассоциирована с высокой смертностью пациентов, оперированных по поводу заболеваний сердечно-сосудистой системы. *K. pneumoniae* классифицируют на классические (сКр) и гипервирулентные (hvКр): сКр вызывают нозокомиальные инфекции и часто имеют фенотип множественной лекарственной устойчивости (MDR-сКр), тогда как hvКр чувствительны к антибиотикам, но обладают высокой вирулентностью. Ранее была представлена молекулярно-генетическая характеристика изолятов *K. pneumoniae*, выделенных от пациентов кардиохирургического стационара. В данной работе проведена оценка клинических и микробиологических факторов риска, развития и неблагоприятного исхода нозокомиальной инфекции, вызванной *K. pneumoniae*. На фоне исходно тяжелого коморбидного состояния пациентов наиболее значимыми факторами риска оказались: женский пол, возраст старше 65 лет, длительность пребывания в отделении анестезиологии и реанимации и наличие сопутствующего заболевания. Средняя продолжительность пребывания в стационаре была в 1,7 раз выше у пациентов, инфицированных MDR-сКр, чем при инфицировании hvКр. Осложнения инфекции (полиорганная недостаточность, инфекции кровотока), как и летальные исходы, были подтверждены только в группе пациентов с инфекцией MDR-сКр. Таким образом, в госпитальном периоде более существенным фактором риска оказалась множественная лекарственная устойчивость, чем гипервирулентность *K. pneumoniae*. Необходимо отметить, что был обнаружен один конвергентный изолят MDR-hvКр, что может представлять серьезную проблему в лечении пациентов при дальнейшем распространении таких *K. pneumoniae*.

Ключевые слова: *Klebsiella pneumoniae*, кардиохирургический стационар, мультирезистентность, гипервирулентность, нозокомиальные инфекции, факторы риска.

Abstract

Klebsiella pneumoniae dominates among the pathogens that cause healthcare-associated infections and closely associated with high mortality of patients undergoing heart surgery. *K. pneumoniae* spp. are classified into classical (cKp) and hypervirulent (hvKp): cKp causing nosocomial infections often exerting a multidrug resistance phenotype (MDR-cKp), whereas hvKp are sensitive to antibiotics, but have high virulence. Earlier, we presented the molecular genetic characteristics of *K. pneumoniae* bacteria isolated from patients at the cardiac surgical hospital. Here, clinical and microbiological risk factors as well as those underlying infection development and adverse outcome of nosocomial infection caused by *K. pneumoniae* were evaluated. Along with initially severe comorbidities, the most significant risk factors were the following: female gender, age over 65 years, length of stay at the Department of Anesthesiology and Intensive Care as well as other detected comorbidities. The average length of stay was 1.7 times longer among MDR-cKp vs. hvKp patients. Complications (multiple organ dysfunction syndrome, bloodstream infections), as well as mortality rate were recorded only in MDR-cKp patient group. Thus, in hospital period, *K. pneumoniae* multidrug resistance rather than hypervirulence turned out to be a more contributing risk factor. It should be noted that one convergent MDR-hvKp isolate has been detected, which may pose a serious problem in treatment of patients upon further spread of such *K. pneumoniae* bacteria.

Keywords: *Klebsiella pneumoniae*, cardiac surgery hospital, multiresistance, hypervirulence, nosocomial infections, risk factors.

1 **1 Введение**

2 *Klebsiella pneumoniae* – один из наиболее значимых оппортунистических
3 патогенов, вызывающих как локальные гнойно-септические заболевания,
4 например, пневмонию, так и генерализованные инфекции, включающие
5 тяжелые, нередко жизнеугрожающие состояния – менингит и сепсис [9, 15,
6 32]. Антибиотикоустойчивые представители этого вида являются основной
7 причиной летальности во всем мире, и, наряду с другими возбудителями,
8 классифицируются ВОЗ как критически приоритетные патогены для
9 разработки антибактериальных препаратов [12]. Среди энтеробактерий *K.*
10 *pneumoniae* наиболее часто содержат несколько детерминант
11 антибиотикорезистентности, включая AmpC, β -лактамазы расширенного
12 спектра (БЛРС) и карбапенемазы, при этом уровень устойчивости
13 возбудителей к препаратам последнего резерва (антибиотикам класса
14 карбапенемов) неуклонно возрастает [4, 33].

15 Бактерии *K. pneumoniae* подразделяются на две группы согласно
16 патотипу: классические *K. pneumoniae* (сKp), вызывающие нозокомиальные
17 инфекции у иммунокомпрометированных пациентов, и гипервирулентные
18 (hvKp), являющиеся причиной внебольничных диссеминированных инфекций
19 у здоровых людей [13, 18, 35]. В последнее время появляется все больше
20 сообщений о внутрибольничном распространении hvKp, в том числе, с
21 клонами высокого риска [10, 21, 22, 27]. Активно обсуждается формирование
22 внутрибольничных конвергентных форм *K. pneumoniae*. Первый случай
23 внутрибольничной вспышки, вызванной *K. pneumoniae*, демонстрирующий
24 одновременно гипервирулентность и множественную
25 антибиотикорезистентность, описан в отделении интенсивной терапии
26 больницы Чжэцзянского университета (Ханчжоу, Китай) в 2016 г. [24].
27 Предполагается, что наличие среди изолятов *K. pneumoniae* генов
28 гипервирулентности может представлять потенциальную угрозу для
29 стационаров, особенно в случае конъюгативного переноса плазмиды с генами

30 антибиотикорезистентности от классической внутрибольничной клебсиеллы к
31 гипервирулентной с формированием гибридного патотипа [28, 34].

32 Инвазивные кардиохирургические вмешательства, в том числе
33 трансплантация сердца, аортокоронарное шунтирование, восстановление и
34 замена сердечного клапана и другие реконструктивно-пластические операции
35 зачастую выполняются на открытом сердце и являются чрезвычайно
36 травматичными. Обязательной процедурой при таких вмешательствах
37 считается периоперационная антибиотикопрофилактика [31]. Растущий
38 уровень резистентности к антибиотикам опосредует рост случаев
39 инфекционных осложнений, в первую очередь – раневой инфекции,
40 медиастенита и пневмонии, что увеличивает длительность пребывания
41 пациента в больнице и дополнительные расходы [1, 7]. Кроме того, в группе
42 пациентов с инфекциями, вызванными бактериями с множественной
43 лекарственной устойчивостью (MDR), отмечен более высокий уровень
44 смертности, чем при инфицировании бактериями без MDR [14, 25].

45 Ранее мы представили молекулярно-генетическую характеристику
46 изолятов *K. pneumoniae*, выделенных от пациентов кардиохирургического
47 стационара [3]. Возбудители имели гетерогенные генетические профили, в
48 большинстве случаев оказались мультирезистентными, продуцировали БЛРС,
49 в том числе карбапенемазы различных типов, в 8% случаях демонстрировали
50 гипермукоидный фенотип. В данной работе мы оцениваем нозокомиальную
51 клебсиеллезную инфекцию (тяжесть течения и исход заболевания) с учетом
52 общеклинических данных пациентов и биологических свойств возбудителя –
53 антибиотикоустойчивости и его патотипа (классический или
54 гипервирулентный). Последнее особенно актуально, так как роль *hlyKp* в
55 возникновении инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи,
56 течения заболевания и его исходе в кардиохирургии, остается недостаточно
57 изученной.

58 Цель исследования – изучить клинические и микробиологические
59 факторы развития и исхода инфекции, вызванной *K. pneumoniae*, в
60 кардиохирургическом стационаре.

61 2 Материалы и методы

62 Характеристика пациентов. В настоящее исследование было включено
63 45 пациентов бактерионосителей *K. pneumoniae* (n=6) и с манифестными
64 формами инфекции *K. pneumoniae* (n=39), находившихся на лечении в
65 кардиохирургическом стационаре в период с мая 2021 г. по январь 2023 г.
66 Были проанализированы данные медицинских карт стационарных больных и
67 оценены: пол, возраст, сопутствующие патологии, длительность пребывания в
68 отделении анестезиологии и реанимации (ОАиР) и кардиохирургических
69 отделениях, наличие 2-х и более очагов инфекции клебсиеллезной этиологии,
70 тип и нозологическая форма инфекционного процесса.

71 Среди пациентов 46,7% (21/45) составили мужчины и 53,3% (24/45)
72 женщины (Таблица 1). Доля пациентов до 1 года составила 13,3% (6/45).
73 Средний возраст совершеннолетних пациентов составил 64,1±9,0 лет.
74 Большинство пациентов с клебсиеллезной инфекцией длительно (более 48
75 часов) находились в ОАиР (27/45), остальные пациенты поступили в
76 кардиохирургические отделения (КХО) без прохождения ОАиР или
77 находились в ОАиР менее 48 часов: 18% (8/45) из КХО №1, 14% (7/45) из КХО
78 №2, 2% (1/45) из КХО №3 и 4,4 (2/45) КХО №4. У пациентов с инфекцией *K.*
79 *pneumoniae* диагностирован ряд сопутствующих патологий: ожирение (8/45),
80 сахарный диабет (СД) (7/45), злокачественные новообразования (ЗНО) (2/45),
81 бронхиальная астма (БА), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)
82 (9/45), интерстициальная болезнь легких (1/45), врожденная внутриутробная
83 пневмония (ВУП) (1/45) и реконвалесценты бактериально-вирусной
84 пневмонии (ВВП) (в том числе новой коронавирусной инфекции COVID-19
85 (14/45). Среди пациентов, оперированных по поводу заболеваний сердечно-
86 сосудистой системы, подтверждено 39 случаев активной инфекции,

87 вызванных *K. pneumoniae*. Частота внутрибольничных пневмоний (ВП)
88 составила 60% (27/45), инфекций области хирургического вмешательства
89 (ИОХВ) и катетер-ассоциированных инфекций кровотока (КАИК) – по 13,3%
90 (6/45). От 6 пациентов *K. pneumoniae* были изолированы при мониторинге
91 (колонизация). Осложнения были выявлены у 19 пациентов
92 кардиохирургического стационара. В 26 случаях *K. pneumoniae* выделяли в
93 моновариате, в 19 случаях – в составе ассоциаций, в которых бактерии других
94 таксонов представлены в количестве <104 КОЕ/мл.

95 Микробиологический анализ. В данное исследование было включено 45
96 изолятов *K. pneumoniae*, выделенных из клинического материала пациентов
97 (мокрота, кровь, моча, отделяемое раны, из зева или носа). В анализ не были
98 включены культуры, полученные из проб окружающей среды, а также
99 дубликаты изолятов от одного и того же пациента. Бактериологические
100 исследования были выполнены на автоматическом анализаторе WalkAway-
101 96Plus («Beckmancoulter», США) с использованием панели NBC 41.
102 Чувствительность к антибиотикам, присутствие генов бета-лактамаз и генов,
103 ассоциированных с гипервирулентностью, оценивали ранее [3].

104 Статистический анализ. Непрерывные переменные с нормальным
105 распределением были выражены как среднее значение и отклонение от
106 среднего, а непрерывные переменные с ненормальным распределением – как
107 медиана и отклонение от медианы. Для качественных переменных значимость
108 различий оценивали с использованием точного критерия Фишера. Различия
109 между количественными переменными оценивали с помощью теста
110 Стьюдента. Значения $p < 0,05$ считались достоверными. Для исследования
111 взаимосвязи переменных рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона.
112 Для оценки значимости признака вычисляли отношение шансов (OR) с
113 определением 95%-ного доверительного интервала.

114 3 Результаты

115 *K. pneumoniae* была выделена у 45 больных с частотой от 0 до 7 случаев
116 в месяц. Продолжительность пребывания пациентов в отделениях
117 кардиохирургического стационара с учетом сроков выделения *K. pneumoniae*
118 показана на Рисунке 1. Общая продолжительность госпитализации колебалась
119 от 5 до 148 дней и сильно варьировала между пациентами и отделениями.
120 Максимальная продолжительность госпитализации приходилась на пациентов
121 ОАиР (39 ± 17 койко/дней), КХО №2 (37 ± 17 койко/дней) и КХО №1 (30 ± 9
122 койко/дней), для пациентов ОАиР КХО №4 медиана срока госпитализации
123 составила 9 ± 4 койко/дней. Сроки выявления *K. pneumoniae* от пациентов
124 находились в интервале от 1 до 86 дней и, в среднем, составила $20,4 \pm 14,8$ дней.
125 Была обнаружена сильная корреляционная связь между продолжительностью
126 госпитализации и сроком выявления *K. pneumoniae* ($r = 0,78$; $p < 0,05$) (рис. 1,
127 б). Также установлено, что вероятность летального исхода была в 5 раз выше
128 при обнаружении *K. pneumoniae* в течение 20-40 дней, чем при выявлении в
129 первые 10 дней госпитализации (OR = 5,11, 95% ДИ: 1,18–22,16).

130 Генетически идентичные изоляты *K. pneumoniae*, выявленные ранее в
131 гер-ПЦР, циркулировали внутри одного отделения (в ОАиР от пациентов 5 и
132 18), а также между отделениями: реанимация – КХО №2 (пациенты 11 и 15),
133 КХО №4 – КХО №1 – реанимация и КХО №1 – реанимация (пациенты 44 и
134 43). Длительность циркуляции штаммов колебалась от 2 до 9 месяцев (рис. 1,
135 в). Следует отметить, что эпидемиологические связи прерывались на период
136 больше месяца, что может свидетельствовать о скрытых источниках инфекции
137 среди медицинского персонала и объектов больничной среды.

138 На исход инфекционного процесса влияет не только продолжительность
139 госпитализации, но и другие факторы (пол, возраст) показателями и
140 состоянием здоровья пациента. Оценка основных факторов риска,
141 ассоциированных с исходом заболевания пациентов, представлена в Таблице
142 2. Летальность среди пациентов женского пола была почти в 2 раза выше, чем
143 среди лиц мужского пола ($64,7\%$ vs $35,3\%$). Для лиц старше 65 лет смертность

144 была в 4,6 раза выше, чем для больных моложе 65 лет (82,4% vs 17,6%). У всех
145 детей до 1 года наблюдалось выздоровление. Большая часть летальных
146 исходов (82,4%) пришлась на пациентов, длительно (более 48 часов)
147 находившихся в ОАиР. Сахарный диабет и ХОБЛ повышали риск
148 неблагоприятного исхода от *K. pneumoniae* в 2,6 раз (OR=2,564, 95% ДИ:
149 0,497-13,220), а злокачественные новообразования, бронхиальная астма и
150 коронавирусная инфекция в анамнезе – в 1,7 раз.

151 В группе пациентов с активной инфекцией развитие катетер-
152 ассоциированных инфекций кровотока (ИК) повышало шанс летального
153 исхода в 4 раза, а инфекций области хирургического вмешательства (ИОХВ) в
154 1,8 раз. Появление осложнений было тесно связано с летальностью ($p < 0,001$),
155 так, развитие SIRS- наблюдалось исключительно у пациентов с летальным
156 исходом. У всех пациентов без проявления клинических признаков
157 клебсиеллезной инфекции (колонизация) зафиксировано выздоровление.

158 В 19 случаях *K. pneumoniae* выделяли в составе ассоциаций. Шанс
159 летального исхода оказался в 3 раза выше среди пациентов с микст-
160 инфекцией, чем в группе лиц с инфекцией, вызванной только *K. pneumoniae*
161 (OR=3,016, 95% ДИ: 0,864-10,524) (Таблица 2). Совместно с доминирующим
162 возбудителем *K. pneumoniae* у 42,2% (19/45) пациентов были выделены другие
163 виды бактерий (микст-инфекция): в первую очередь – бактерии *Candida spp.*
164 (47,4%, 9/19), реже выделялись *Acinetobacter baumannii* (26,3%, 5/19),
165 *Staphylococcus spp.* (21,1%, 4/19), *Pseudomonas aeruginosa* (15,8%, 3/19),
166 *Streptococcus spp.* (10,5%, 2/19), *Enterococcus faecium* и *Escherichia coli* (по
167 5,3%, 1/19) (Дополнительная таблица 1).

168 Важными факторами инфекционного процесса являются биологические
169 свойства возбудителя: антибиотикорезистентность и вирулентность. Мы
170 показали, что изоляты *K. pneumoniae*, выделенные от пациентов в условиях
171 кардиохирургического стационара, продемонстрировали высокую
172 устойчивость к основным антибиотикам (Кузнецова и др., 2024). Доля

173 пациентов, инфицированных мультирезистентными классическими MDR-
174 сКр, составила 84,4% (38/45), из которых 37 с расширенным спектром
175 резистентности (XDR), панрезистентными изолятами (PDR) – 42,2% (19/45).
176 От 2 пациентов были изолированы классические, но не MDR-сКр. В
177 предыдущем исследовании было обнаружено, что изоляты *K. pneumoniae* с
178 комбинацией трех генов *prmpA+iucA+peg-344*, маркирующей
179 гипервирулентные варианты (*hvKp*), были выделены у 10,9% (5/46) пациентов.
180 Клинические источники *K. pneumoniae* с учетом профилей устойчивости к
181 антибиотикам и гипервирулентности показаны в Дополнительной таблице 2.
182 Важно отметить, что в настоящем исследовании был обнаружен один
183 конвергентный изолят *K. pneumoniae* (MDR-*hvKp*), т.е. он одновременно имел
184 множественную лекарственную устойчивость и маркеры гипервирулентности.

185 У пациентов до 1 года причиной клебсиеллезных инфекций были
186 исключительно клоны MDR-сКр. Вероятность заражения такими штаммами у
187 женщин оказалась в 1,5 раза выше, чем у мужчин (60,5% vs 39,5%). Общая
188 продолжительность пребывания пациентов в стационаре, которая коррелирует
189 с тяжестью заболевания, была в 1,7 раз выше у пациентов, инфицированных
190 MDR сКр, чем при инфицировании *hvKp* (36±18 vs 21±2 койко/дней).
191 Аналогично, длительное пребывание в ОАиР (более 48 часов) было
192 преимущественно ассоциировано с инфекцией, вызванной MDR-сКр
193 (OR=4,444, 95% ДИ: 0,454-43,539). Только у лиц с инфекцией, вызванной
194 MDR-сКр, были зафиксированы осложнения: синдром системного
195 воспалительного ответа, инфекции кровотока и инфекции в области
196 хирургического вмешательства. Летальные исходы были подтверждены
197 только в группе пациентов с инфекцией MDR-сКр, а выздоровление в этой
198 группе наблюдалось у 55,3% больных. *HvKp* выделяли только от пациентов с
199 клиническими признаками инфекции, преимущественно внутрибольничной
200 пневмонии. В этой группе были зафиксированы только благополучные исходы
201 (Таблица 3).

202 4 Обсуждение

203 Высокая частота инфекционных осложнений после операций на сердце
204 и сосудах, выполняемых в условиях искусственного кровообращения,
205 отмечается во многих отечественных и зарубежных публикациях [5, 23].
206 Наиболее распространенными видами ИСМП в порядке частоты убывания
207 являются: пневмонии, инфекции области хирургического вмешательства,
208 инфекции мочевыводящих путей и инфекции кровотока. Последние вызывают
209 наиболее высокую послеоперационную смертность, а также более длительное
210 время госпитализации и дополнительные расходы [41]. В структуре
211 возбудителей ИСМП, выделенных от пациентов кардиохирургического
212 профиля, *K. pneumoniae* занимают доминирующее положение [5, 6, 41]. В
213 данной работе мы оцениваем значимость общеклинических данных пациентов
214 и биологических свойств возбудителя в течении и исходе ИСМП пациентов
215 крупного кардиохирургического стационара. Последнее особенно актуально,
216 так как роль *hνKp* в возникновении инфекционных осложнений в
217 кардиохирургии остается недостаточно изученной. Кроме того, мы
218 представляем динамику случаев колонизации и нозокомиальной инфекции,
219 продолжительность пребывания пациентов в отделениях
220 кардиохирургического стационара, анализируя эпидемиологические связи.

221 Возникновение, течение и исход любого инфекционного процесса
222 определяется различными факторами, связанными, в первую очередь, с самим
223 макроорганизмом (пол, возраст, иммунный статус и др.), что особенно имеет
224 значение в случае кардиохирургических больных с исходно более тяжелым
225 коморбидным фоном [7]. Так, возраст ≥ 65 лет является независимым фактором
226 риска госпитальной смертности больных пневмонией [40]. Исследования
227 показали, что у пациентов, средний возраст которых превышал 60 лет, 17,2%
228 всех внебольничных пневмоний и 6,5-11,8% всех внутрибольничных
229 пневмоний были вызваны *K. pneumoniae* [29, 38]. Известно, что пожилые люди
230 имеют высокий риск летального исхода от инфекций, вызванных

231 антибиотикоустойчивыми *K. pneumoniae* [42]. Продемонстрировано, что
232 женщины имеют повышенный риск краткосрочной смертности после
233 операции на сердце по сравнению с мужчинами [8, 20]. Сопутствующие
234 патологии: диабет, злокачественные новообразования, заболевания печени и
235 желчного пузыря, хроническая обструктивная болезнь легких, почечная
236 недостаточность и ожирение являются дополнительными факторами риска
237 неблагоприятного исхода ИСМП после кардиохирургических операций [41].
238 Результаты нашего исследования согласуются с вышеописанными данными:
239 частота летального исхода среди пациентов женского пола была почти в 2 раза
240 выше, чем среди лиц мужского пола, среди лиц старше 65 лет – в 4,6 раза, чем
241 у больных моложе 65 лет, для пациентов с БА, ХОБЛ и сахарным диабетом –
242 в 2,5-2,6 раз, при злокачественных новообразованиях и у реконвалесцентов
243 БВИ – в 1,7-1,8 раз. Сроки пребывания пациента в отделении анестезиологии
244 и реанимации после операционного вмешательства зависят от тяжести
245 заболевания и коррелируют со смертностью [30]. Действительно, по нашим
246 данным, среди всех случаев летальных исходов 82,4% пришлось на пациентов,
247 длительно (более 48 часов) находившихся в ОАиР. Ранее на основании
248 молекулярно-генетического типирования выявлен разнообразный штаммовый
249 пейзаж *K. pneumoniae*, которые формировали отдельные клональные линии и
250 распределились в 2 основных кластера, при этом 24% культур распределились
251 в 4 геномогруппы идентичных изолятов. Ранее нами было доказано, что
252 общим обстоятельством формирования связанных случаев ГСИ
253 клебсиеллезной этиологии в отдельных эпидемических очагах являлось
254 одновременное пребывание заболевших в ОАиР [42]. В проведенном
255 исследовании анализ эпидемиологических связей показал, что штаммы
256 циркулировали между разными отделениями, и во всех случаях одним из
257 элементов эпидцепочки являлось ОАиР.

258 Широкое использование в клинической практике антибактериальных
259 препаратов привело к росту устойчивости *K. pneumoniae*. В исследовании,

260 проведенном Брусиной Е.Б. и соавт., показано что 74,45%, штаммов *K.*
261 *pneumoniae*, выделенные в кардиохирургии, были мультирезистентными,
262 56,93% – с расширенным спектром резистентности, 8,11% –
263 панрезистентными [5]. Наличие MDR/карбапенеморезистентности у
264 возбудителей инфекции является независимым фактором риска
265 генерализованной инфекции и смертности больных с ИСМП [39]. Так,
266 несколько исследований продемонстрировали, что пациенты,
267 инфицированные карбапенемоустойчивыми культурами, имели более
268 высокую смертность и более длительное пребывание в больнице, чем
269 пациенты, инфицированные чувствительными клебсиеллами [19, 36]. По
270 данным Баранцевич Н.Е. (2023), среди 398 пациентов с клебсиеллезным
271 сепсисом 30-дневная летальность составила 50,5%. При этом резистентной к
272 карбапенемам *K. pneumoniae* были обусловлены 56,3% эпизода сепсиса,
273 летальность составила 58,5% [2]. Группой Chen I.R. (2021) показано, что 14-
274 дневная смертность пациентов с легочной инфекцией от MDR-сКр составила
275 23,2%, а внутрибольничная смертность – 34,8% [16]. В нашем исследовании
276 тяжелое течение инфекции и летальные исходы были подтверждены только в
277 группе пациентов с инфекцией MDR-сКр.

278 Большинство госпитальных инфекций вызываются MDR-сКр у лиц с
279 ослабленным иммунитетом, однако отдельные исследования свидетельствуют
280 о внутрибольничном инфицировании пациентов hvКр [1, 22, 24]. Частота
281 встречаемости в госпиталях этих микроорганизмов пока не велика, тем не
282 менее обнаруживаются MDR-hvКр штаммы [1, 11, 37]. Первое сообщение о
283 выделении конвергентной *K. pneumoniae* появилось в 2018 г. [24], в настоящем
284 исследовании мы сообщаем еще об одном случае обнаружения
285 конвергентного штамма в России. Однако важно отметить, что ни в одном
286 случае представители гипервирулентного патотипа не были ассоциированы с
287 летальным исходом. В работе, представленной Chen I.R. и соавт. (2022),
288 штаммы с MDR составили 6,2% hvКр, при этом авторы подчеркивают, что

289 гипервирулентный патотип коррелировал с низкой 28-дневной смертностью
290 [17]. Интересно, что авторы оценивали гипервирулентность только по 2
291 маркерным генам – *gmpA* или *gmpA2*, что сегодня является недостаточным. И
292 хотя консенсус относительно маркеров гипервирулентного патотипа *K.*
293 *pneumoniae* еще не достигнут, известно, что гены *gmpA*, *gmpA2*, *magA* и *iucA*
294 достоверно связаны с *hvKp* [1]. В исследовании Kochan T.J. и соавт. (2023)
295 показано, что большинство конвергентных изолятов *K. pneumoniae* оказались
296 менее вирулентными, чем штаммы *hvKp* в модели пневмонии *in vivo*. Авторы
297 заключают, что изоляты MDR-*hvKp* вряд ли могут вызывать инфекции,
298 описываемые обычно для *hvKp*, но требуются дальнейшие клинические
299 исследования конвергентных культур [26].

300 5 Заключение

301 Проведено клиническое и бактериологическое исследование случаев
302 колонизации и госпитальной инфекции клебсиеллезной этиологии у больных
303 кардиохирургических профиля. На фоне исходно тяжелого коморбидного
304 фона пациентов наиболее значимыми факторами риска неблагоприятного
305 исхода оказались возраст старше 65 лет, длительность пребывания в ОАиР
306 (более 48 часов) и наличие сопутствующего заболевания. Летальный исход
307 фиксировали чаще у женщин и при септической форме заболевания. Шанс
308 летального исхода оказался в 3 раза выше среди пациентов с микст-
309 инфекцией, чем в группе лиц с инфекцией, вызванной только *K. pneumoniae*.
310 В госпитальном периоде более значимым биологическим фактором риска
311 тяжести нозокомиальной инфекции иммунокомпрометированных пациентов
312 оказалась множественная лекарственная устойчивость *K. pneumoniae*, чем
313 гипервирулентность. Общая продолжительность пребывания пациентов в
314 стационаре была в 1,7 раз выше у пациентов, инфицированных MDR-сКр, чем
315 при инфицировании *hvKp*. Дополнительные очаги инфекции (инфекции
316 кровотока), как и летальные исходы, были подтверждены только в группе
317 пациентов с инфекцией MDR-сКр. Важно отметить, что в настоящем

318 исследовании был обнаружен один конвергентный изолят *K. pneumoniae*
319 (MDR-hvKp). Нельзя исключить, что в условиях медицинских организаций, в
320 т.ч. в кардиохирургических стационарах, частота конвергенции
321 гипервирулентности и устойчивости к противомикробным препаратам будет
322 нарастать, что может представлять серьезную проблему в лечении пациентов.

323 Работа выполнена в рамках НИОКТР №124020500028-4.

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Клинические характеристики пациентов кардиохирургического стационара.

Table 1. Clinical characteristics of cardiac surgery hospital patients.

Клинические характеристики Clinical characteristics		Количество пациентов, n (%) Number of patients
Пол Gender	Мужской male	21 (46,7)
	Женский female	24 (53,3)
Возраст Age	< 1 года < 1 year	6 (13,3)
	25-64 лет 25-64 year	14 (31,1)
	65-85 лет 65-85 year	25 (55,6)
Сопутствующие патологии comorbidity	Сопутствующие патологии отсутствуют There are no concomitant pathologies	19 (42,2)
	Сопутствующие патологии диагностированы всего, в том числе: Concomitant pathologies have been diagnosed in total, including	26 (57,8)
	- ожирение - adiposity	8 (17,8)
	- злокачественные новообразования -malignant tumor	2 (4,4)
	- сахарный диабет - diabetes	7 (15,6)
	- бронхиальная астма , хроническая обструктивная болезнь легких bronchial asthma, hronic obstructive pulmonary disease	9 (20,0)
	- интерстициальная болезнь легких -interstitial lung disease	1 (2,2)
	- врожденная внутриутробная пневмония congenital intrauterine pneumonia	1 (2,2)
	- реконвалесцент бактериально- вирусной инфекции reconvalescence of bacterial and viral infection	14 (31,1)
Длительность пребывания в отделении реанимации	Без/до 48 ч without/up to 48 hours	27 (60)
	Более 48 ч	18 (40)

Duration of stay in the intensive care unit	more than 48 hours	
Тип инфекционного процесса, нозологическая форма Type of infectious process, nosological form	Колонизация Colonization	6 (13,3)
	Активная инфекция, в т.ч. Active infection, including	39 (86,7)
	- внутрибольничная пневмония -nosocomial pneumonia	27 (60,0)
	- инфекция кровотока infection of the bloodstream	6 (13,3)
	- инфекция области хирургического вмешательства -infection of the surgical area	6 (13,3)
Осложнения Complications	Осложнения отсутствуют There are no complications	26 (57,8)
	Осложнения выявлены всего, в т.ч.: Complications have been identified, including	19 (42,2)
	- SIRS- синдром - SIRS- syndrome	14 (31,1)
	- инфекционный эндокардит - infectious endocarditis	2 (4,4)
	- внутрибольничная пневмония - nosocomial pneumonia	1 (2,2)
	- инфекция области хирургического вмешательства -infection of the surgical area	2 (4,4)
Форма инфекции The form of infection	Моноинфекция Monoinfection	26 (57,8)
	микст-инфекция mixed infection	19 (42,2)

Примечание: ЗНО – злокачественные новообразования, СД – сахарный диабет, БА – бронхиальная астма, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ИБЛ – интерстициальная болезнь легких, ВУП – врожденная внутриутробная пневмония, Реконвалесцент БВИ (реконвалесцент бактериально-вирусной инфекции: внебольничной пневмонии, новой коронавирусной инфекции COVID-19, сепсиса, острого инфекционного эндокардита), ВП – внутрибольничная пневмония, SIRS-синдром – синдром системного воспалительного ответа, ИК – инфекция кровотока, ИОХВ – инфекции области хирургического вмешательства, ИЭ – инфекционный эндокардит.

Таблица 2. Клинические характеристики пациентов кардиохирургического стационара с диагностированной инфекцией *K. pneumoniae*, распределенных с учетом исхода заболевания.

Table 2. Clinical characteristics of cardiac surgery hospital patients with *K. pneumoniae* infection according to the outcome of the disease.

Клинические характеристики Clinical characteristics		Количество пациентов с диагностированной инфекцией <i>K. pneumoniae</i> , n (%) Number of patients diagnosed with <i>K. pneumoniae</i> infection, n (%)		Отношение шансов, OR [95% ДИ] Odds ratio	Точный критерий Фишера (<i>p</i> – значение) Fisher's exact criterion (<i>p</i> -value)
		Выздоровление, 28 (100) Convalescence	Летальный исход 17 (100) Fatal outcome		
Пол Gender	Мужской male	15 (53,6)	6 (35,3)	2,115 [0,611-7,320]	0,356
	Женский female	13 (46,4)	11 (64,7)		
Возраст	< 1 года < 1 year	6 (21,4)	0	–	–
	25-64 лет 25-64 year	11 (39,3)	3 (17,6)	4,667 [1,040-20,938]	0,049
	65-85 лет 65-85 year	11 (39,3)	14 (82,4)		
Длительность пребывания в отделении реанимации Duration of stay in the intensive care unit	Без/до 48 ч without/up to 48 hours	15 (53,6)	3 (17,6)	5,385 [1,261-22,987]	0,027
	Более 48 ч more than 48 hours	13 (46,4)	14 (82,4)		
Сопутствующие патологии comorbidity	Сопутствующие патологии отсутствуют There are no concomitant pathologies	13 (46,4)	6 (35,3)	1,589 [0,459-5,498]	0,543
	Сопутствующие патологии диагностированы всего, в том числе: Concomitant pathologies have been diagnosed in total, including	15 (53,6)	11 (64,7)		
	- ожирение - adiposity	5 (17,9)	3 (17,6)	0,986 [0,203-4,776]	1,000
	- злокачественные новообразования -malignant tumor	1 (3,6)	1 (5,9)	1,688 [0,099-28,883]	1,000
	- сахарный диабет - diabetes	3 (10,7)	4 (23,5)	2,564 [0,497-13,220]	0,399

	- бронхиальная астма , хроническая обструктивная болезнь легких bronchial asthma, hronic obstructive pulmonary disease	4 (14,3)	5 (29,4)	2,500 [0,566-11,051]	0,265
	- интерстициальная болезнь легких -interstitial lung disease	1 (3,6)	0	-	-
	- врожденная внутриутробная пневмония congenital intrauterine pneumonia	1 (3,6)	0	-	-
	- реконвалесцент бактериально-вирусной инфекции reconvalescence of bacterial and viral infection	10 (35,7)	4 (23,5)	1,806 [0,463-7,045]	0,513
Тип инфекционного процесса, нозологическая форма Type of infectious process, nosological form	Колонизация Colonization	6 (21,4)	0	-	-
	Активная инфекция, в т.ч. Active infection, including	22 (78,6)	17 (100)		
	- внутрибольничная пневмония -nosocomial pneumonia	17 (60,7)	10 (58,8)	1,082 [0,317-3,604]	1,000
	- инфекция кровотока infection of the bloodstream	2 (7,1)	4 (23,5)	4,000 [0,646-24,769]	0,179
	- инфекция области хирургического вмешательства -infection of the surgical area	3 (10,7)	3 (17,6)	1,786 [0,317-10,062]	0,666
Осложнения Complications	Осложнения отсутствуют There are no complications	24 (85,7)	2 (11,8)	45,000 [7,321-276,588]	<0,001
	Осложнения выявлены всего, в т.ч.: Complications have been identified, including	4 (14,3)	15 (88,2)		
	- SIRS- синдром - SIRS- syndrome	0	14 (82,4)	-	-

	- инфекционный эндокардит - infectious endocarditis	1 (3,6)	1 (5,9)	1,688 [0,099-28,883]	1,000
	- внутрибольничная пневмония - nosocomial pneumonia	0	1 (5,9)	–	–
	- инфекция области хирургического вмешательства -infection of the surgical area	2 (7,1)	0	–	–
Форма инфекции The form of infection	Моноинфекция Monoinfection	19 (67,9)	7 (41,2)	3,016 [0,864-10,524]	0,121
	микст-инфекция mixed infection	9 (32,1)	10 (58,8)		

Примечание: ЗНО – злокачественные новообразования, СД – сахарный диабет, БА – бронхиальная астма, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ИБЛ – интерстициальная болезнь легких, ВУП – врожденная внутриутробная пневмония, Реконвалесцент БВИ (реконвалесцент бактериально-вирусной инфекции: внебольничной пневмонии, новой коронавирусной инфекции COVID-19, сепсиса, острого инфекционного эндокардита), ВП – внутрибольничная пневмония, ИК – катетер-ассоциированные инфекции кровотока, ИОХВ – инфекции области хирургического вмешательства, SIRS-синдром системного воспалительного ответа, ИЭ – инфекционный эндокардит.

Таблица 3. Общеклинические характеристики пациентов кардиохирургического стационара, инфицированных гипервирулентными и классическими *K. Pneumoniae*.

Table 3. Clinical characteristics of cardiac surgery hospital patients infected with hvKp and MDR-cKp.

Клинические характеристики Clinical characteristics		Количество пациентов, инфицированных, n (%) The number of patients infected, n (%)		Отношение шансов, OR [95% ДИ] Odds ratio	Точный критерий Фишера (p-значение)
		hvKp, 5 (100)	MDR-cKp, 38 (100)		
Пол Gender	Мужской male	5 (100)	15 (39,5)	–	–
	Женский female	0	23 (60,5)		
Возраст	< 1 года < 1 year	0	5 (13,2)	–	–
	25-64 лет 25-64 year	3 (60)	16 (42,1)	2,063 [0,308-13,812]	0,640
	65-85 лет 65-85 year	2 (40)	22 (57,9)		
Длительность пребывания в отделении реанимации Duration of stay in the intensive care unit	Без/до 48 ч without/up to 48 hours	4 (80)	18 (47,4)	4,444 [0,454-43,539]	0,345
	Более 48 ч more than 48 hours	1 (20)	20 (52,6)		
Тип инфекционного процесса, нозологическая форма Type of infectious process, nosological form	Колонизация Colonization	0	5 (13,2)	–	–
	Активная инфекция, в т.ч. Active infection, including	5 (100)	33 (86,8)		
	- внутрибольничная пневмония -nosocomial pneumonia	4 (80)	22 (57,9)	2,909 [0,296-28,556]	0,632
	- инфекция кровотока infection of the bloodstream	0	6 (15,8)	–	–
	- инфекция области хирургического вмешательства -infection of the surgical area	1 (20)	5 (13,2)	1,650 [0,152-17,912]	0,547
Осложнения Complications	Осложнения отсутствуют There are no complications	5 (100)	19 (50)	–	–

	Осложнения выявлены всего, в т.ч.: Complications have been identified, including	0	19 (50)		
	- SIRS- синдром - SIRS- syndrome	0	14 (36,8)	–	–
	- инфекционный эндокардит - infectious endocarditis	0	2 (5,3)	–	–
	- внутрибольничная пневмония - nosocomial pneumonia	0	1 (2,6)	–	–
	- инфекция области хирургического вмешательства -infection of the surgical area	0	2 (5,3)	–	–
Исход outcome	Выздоровление Convalescence	5 (100)	21 (55,3)	–	–
	Летальный исход Fatal outcome	0	17 (44,7)		
Медиана продолжительности пребывания в стационаре, койко/дней Median length of hospital stay, beds/days		21±2	36±18	–	0,279 (t-тест)

Примечание: ВП – внутрибольничная пневмония, ИК – инфекции кровотока ИОХВ – инфекции области хирургического вмешательства, SIRS-синдром – синдром системного воспалительного ответа, ИЭ – инфекционный эндокардит.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительная таблица 1. Бактерии-ассоцианты, выделенные совместно с *K. Pneumoniae*.

Supplementary Table 1. Associated bacteria isolated with *K. pneumoniae*.

Пациент Patient	Бактерии, выделенные в ассоциации с <i>K. pneumoniae</i> Bacteria isolated in association with <i>K. pneumoniae</i>
P1	<i>Staphylococcus carnosus</i>
P3	<i>Acinetobacter baumannii</i>
P8	<i>Enterococcus faecium</i>
P10	<i>Candida albicans</i>
P14	<i>Staphylococcus hominis</i> <i>Streptococcus salivarius</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Staphylococcus aureus</i>
P15	<i>Candida albicans</i>
P21	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Candida albicans</i>
P22	<i>Acinetobacter baumannii</i>
P23	<i>Candida krusei</i>
P27	<i>Streptococcus mitis</i> <i>Staphylococcus haemolyticus</i> <i>Candida glabrata</i>
P28	<i>Candida albicans</i> <i>Candida krusei</i>
P36	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
P37	<i>Candida glabrata</i>
P38	<i>Acinetobacter baumannii</i>
P39	<i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Candida albicans</i>
P42	<i>Candida krusei</i>
P43	<i>Staphylococcus aureus</i>
P44	<i>Acinetobacter baumannii</i>
P45	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

Дополнительная таблица 2. Распределение (А) резистентных к антибиотикам и (Б) позитивных на гены гипервирулентности изолятов *K. pneumoniae* в зависимости от источника выделения.

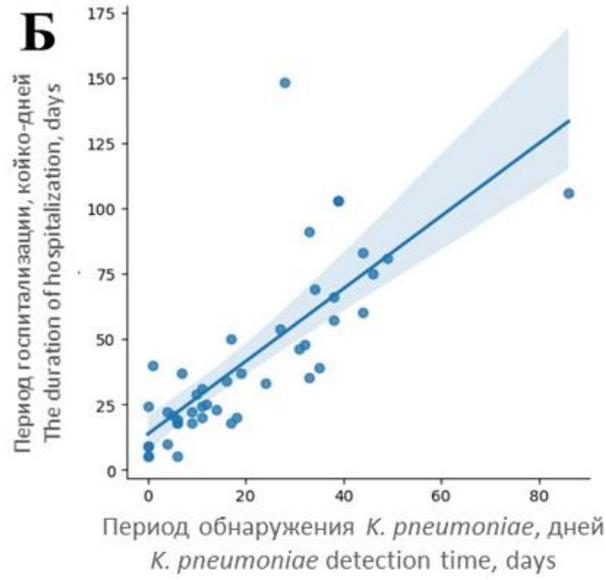
Supplementary Table 2. Distribution of (A) antibiotic-resistant *K. pneumoniae* isolates and (B) hypervirulence gene-positive *K. pneumoniae* isolates depending on the source of isolation.

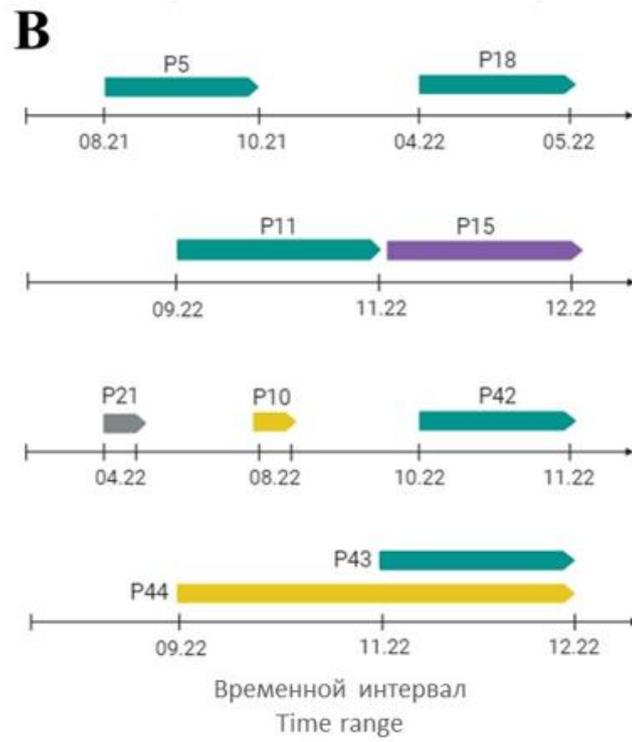
Антибиотик/ ген гипервирулентности Antibiotic/ hypervirulence gene	Количество изолятов, выделенных из разных источников, n (%) The number of isolates isolated from different sources, n (%)				
	Мокрота (n=25) Sputum(n=25)	Кровь (n=6) Blood(n=6)	Рана (n=6) The wound(n=6)	Моча (n=3) Urine (n=3)	Мазок из зева и носа (n=5) A smear from the throat and nose(n=5)
А					
AMP	25 (100)	6 (100)	6 (100)	3 (100)	5 (100)
CTX	21 (84)	6 (100)	6 (100)	3 (100)	4 (80)
CAZ	21 (84)	6 (100)	6 (100)	3 (100)	4 (80)
CRO	21 (84)	6 (100)	6 (100)	3 (100)	4 (80)
FEP	21 (84)	6 (100)	6 (100)	3 (100)	4 (80)
SAM	21 (84)	6 (100)	6 (100)	3 (100)	4 (80)
CIP	20 (80)	6 (100)	6 (100)	3 (100)	4 (80)
LVX	20 (80)	6 (100)	6 (100)	3 (100)	4 (80)
AMC	20 (80)	4 (66,7)	6 (100)	3 (100)	4 (80)
IPM	19 (76)	5 (83,3)	4 (66,7)	2 (66,7)	4 (80)
MEM	19 (76)	5 (83,3)	4 (66,7)	2 (66,7)	4 (80)
GEN	15 (60)	3 (50)	4 (66,7)	2 (66,7)	3 (60)
AMK	12 (48)	2 (33,3)	3 (50)	1 (33,3)	2 (40)
Б					
<i>magA/K1</i>	1 (4)	0	1 (16,7)	0	0
<i>wzy/K2</i>	11 (44)	3 (50)	3 (50)	0	2 (50)
<i>iucA</i>	13 (52)	4 (66,7)	4 (66,7)	1 (33,3)	1 (25)
<i>prmpA</i>	7 (28)	4 (66,7)	4 (66,7)	0	0
<i>peg-344</i>	4 (16)	0	1 (16,7)	0	0
<i>prmpA+iucA+peg-344</i>	4 (16)	0	1 (16,7)	0	0

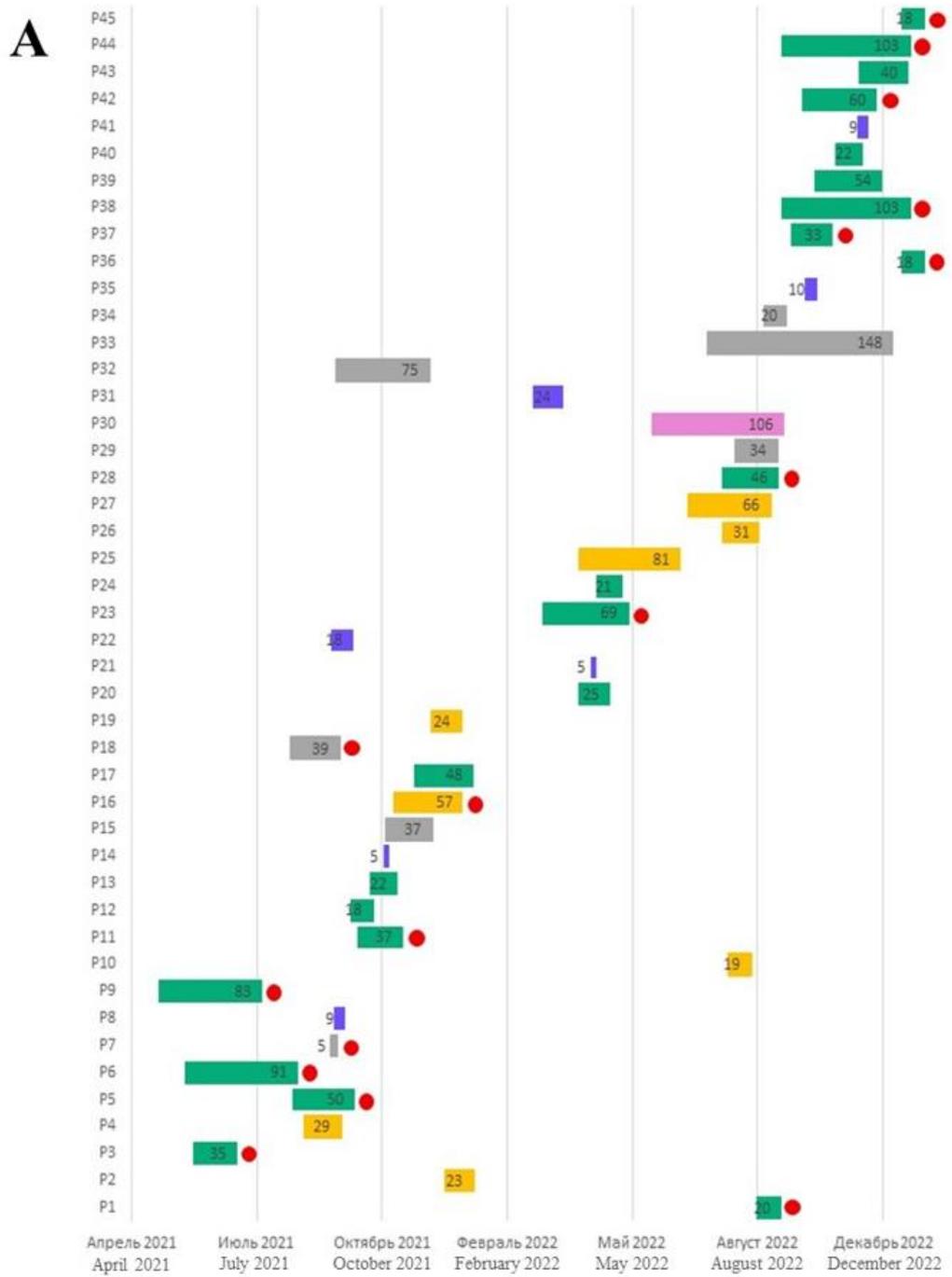
РИСУНКИ

Рисунок 1. Диаграмма Ганта, показывающая динамику случаев выделения *K. pneumoniae* от пациентов и продолжительность их пребывания в отделениях кардиохирургического стационара (А), связь между сроком выявления *K. pneumoniae* и продолжительностью пребывания (Б) и эпидемиологические цепочки циркуляции идентичных штаммов (В). Число показывает количество койко/дней. Цвет отражает тип отделения: зеленый – отделения анестезиологии и реанимации, желтый – кардиохирургическое отделение №1, фиолетовый – кардиохирургическое отделение №2, розовый – кардиохирургическое отделение №3, серый – кардиохирургическое отделение №4. Летальные исходы обозначены красным кружком.

Figure 1. Gantt chart showing dynamics of cases of *K. pneumoniae* isolation from patients and the length of stay in the departments of the cardiac surgery hospital (A), the relationship between the period of detection of *K. pneumoniae* and the length of stay (B) and the transmission chain of identical strains (C). The number shows the number of bed-days. The color reflects the type of department: green – anesthesiology and intensive care departments, yellow – cardiac surgery department No. 1, purple – cardiac surgery department No. 2, pink – cardiac surgery department No. 3, gray – cardiac surgery department No. 4. Deaths are indicated by a red circle.







ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Кузнецова Марина Валентиновна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной биотехнологии;

адрес: 614081, г. Пермь, ул. Голева, 13;

телефон: 8(342)212-44-76;

e-mail: mar@iegm.ru

Kuznetsova Marina Valentinovna – Doctor of Medicine, Senior Researcher of the Laboratory of Molecular Biotechnology;

address: 13, Golev str., Perm, Russia, 614081;

telephone: 8(342)212-44-76;

e-mail: mar@iegm.ru

Блок 2. Информация об авторах

Михайловская В. С. – магистр АНО ВО «Научно-технологический университет «Сириус»;

Veronika S. Mihailovskaya – master;

Кудрявцева Л. Г. – к.м.н., заведующий эпидемиологическим отделом – врач-эпидемиолог Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии имени С.Г. Суханова» МЗ России;

Larisa G. Kudryavtseva – Ph.D., head of the epidemiological department – doctor-epidemiologist;

Сергевнин В. И. – д.м.н., профессор кафедры эпидемиологии и гигиены ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера»;

Viktor I. Sergevnin – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Epidemiology and Hygiene.

Блок 3. Метаданные статьи

НОЗОКОМИАЛЬНАЯ ИНФЕКЦИЯ *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* В
КАРДИОХИРУРГИЧЕСКОМ СТАЦИОНАРЕ: КЛИНИКО-
МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

NOSOCOMIAL INFECTION OF *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* IN A
CARDIAC SURGERY HOSPITAL: CLINICAL AND MICROBIOLOGICAL
FEATURES

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

ХАРАКТЕРИСТИКА ИЗОЛЯТОВ *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*

CHARACTERIZATION OF *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* ISOLATES

Ключевые слова: *Klebsiella pneumoniae*, кардиохирургический стационар, мультирезистентность, гипервирулентность, нозокомиальные инфекции, факторы риска.

Keywords: *Klebsiella pneumoniae*, cardiac surgery hospital, multiresistance, hypervirulence, nosocomial infections, risk factors.

Оригинальная статья.

Количество страниц текста – 12, количество таблиц – 3, количество рисунков – 1.

16.05.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер	Название на русском, ФИО	Название на английском, ФИО	DOI/URL
1	Агеевец В.А., Агеевец И.В., Сидоренко С.В. конвергенция множественной резистентности и гипервирулентности у <i>Klebsiella pneumoniae</i> // Российский журнал иммунологии. 2022. Т. 12, № 3. С. 450–460.	Ageevets V.A., Ageevets I.V., Sidorenko S.V. Convergence of multiple resistance and hypervirulence in <i>Klebsiella pneumoniae</i> // <i>Russian Journal of Infection and Immunity</i> . 2022. vol. 12. no. 3. pp. 450-460.	doi: 10.15789/2220-7619-COM-1825 https://iimmun.ru/iimm/article/view/1825
2	Баранцевич Н.Е., Баранцевич Е.П. Терапия сепсиса, обусловленного резистентной к карбапенемам <i>Klebsiella pneumoniae</i> у онкогематологических пациентов в современных условиях // Клиническая микробиология и	Barantsevich N.E., Barantsevich E.P. Antimicrobial therapy of sepsis caused by carbapenem-resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i> in patients with hematological malignancies// <i>Klinicheskaa Mikrobiologia i</i>	doi: 10.36488/cmac.2022.4.383-387 https://cmac-journal.ru/en/publication/2022/4/cmac-2022-t24-n4-p383/

	антимикробная терапия. 2022. №4. С. 383-387.	<i>Antimikrobnaya Himioterapiya</i> . 2022. vol.4. pp. 383-387.	
3	Кузнецова М.В., Сергевнин В.И., Михайловская В.С., Кудрявцева Л.Г., Пегушина О.Г. Микробиологическая и молекулярно-генетическая характеристика изолятов <i>Klebsiella pneumoniae</i> , выделенных в условиях кардиохирургического стационара // Инфекция и иммунитет. 2024. Т. 14, № 1. С. 103–114.	Kuznetsova M.V., Sergevnin V.I., Mikhailovskaya V.S., Kudryavtseva L.G., Pegushina O.G. Microbiological and molecular genetic characteristics of <i>Klebsiella pneumoniae</i> isolates, extracted under conditions of cardiac surgery hospital // <i>Russian Journal of Infection and Immunity</i> . 2024. vol. 14. no. 1. pp. 103-114.	doi: 10.15789/2220-7619-MAM-15631 https://iimmun.ru/iimm/article/view/15631
4	Новикова И.Е., Садеева З.З., Алябьева Н.М. и др. Антибиотикорезистентность и вирулентность карбапенем-устойчивых штаммов <i>Klebsiella</i>	Novikova I.E., Sadeeva Z.Z., Alyabieva N.M., et al. Antimicrobial resistance and virulence of carbapenem-resistant	doi.org/10.36233/0372-9311-373

	<p><i>pneumoniae</i>, выделенных у детей в реанимационных и хирургических отделениях // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2023. Т. 100, № 4. С. 321–332.</p>	<p><i>Klebsiella pneumoniae</i> strains isolated from children in intensive care and surgical units // <i>Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology</i>. 2023.vol. 100 no.4.pp.322-332.</p>	<p>https://microbiol.crie.ru/jour/article/view/3138</p>
5	<p>Садовников Е.Е., Поцелуев Н.Ю., Брусина Е.Б., Барбараш О.Л. Эпидемиологические особенности инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в кардиохирургии. <i>Фундаментальная и клиническая медицина</i>. 2023; 8(4): 73-84.</p>	<p>Sadovnikov E.E., Potseluev N.Y., Brusina E.B., Barbarash O.L. Healthcare-associated infections in cardiac surgery: epidemiological features.// <i>Fundamental and Clinical Medicine</i>. 2023. vol. 8 no. 4. pp. 73-84.</p>	<p>doi. org/10.23946/2500-0764-2023-8-4-73-84 https://fcm.kemsmu.ru/jour/article/view/798</p>

6	Сергевнин В. И., Кудрявцева Л. Г., Пегушина О. Г. и др. Групповая заболеваемость гнойно-септическими инфекциями клебсиеллезной этиологии пациентов кардиохирургического стационара // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020. Т. 19. №1. С. 90-98.	Sergevnin V.I., Kudryavtseva L.G., Pegyshina O.G., Volkova E.O., Reshetnikova N.I. Group Incidence by Purulent-Septic Infections of Klebsiellous Etiology in Cardiosurgical Patients.// <i>Epidemiology and Vaccinal Prevention</i> . 2020. vol.19 no.1. pp. 90-98.	doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-1-90-98 https://www.epidemvac.ru/jour/article/view/930
7	Сергевнин В.И., Кудрявцева Л.Г., Золотухина А.И. Частота и факторы риска гнойно-септических инфекций у взрослых после различных видов операций на открытом сердце // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020. Т. 19. № 5. С. 34–40.	Sergevnin V.I., Kudryavtseva L.G., Zolotukhina A.I. Frequency and Risk Factors of Purulent Septic Infection among Adults after Different Types of an Open Heart Operations. // <i>Epidemiology and Vaccinal Prevention</i> . 2020. vol.19. no.5.pp.34-40.	doi: 10.31631/2073-3046-2020-19-5-34-40 https://www.epidemvac.ru/jour/article/view/1083

8	<p>Тарасов Р.С., Казанцев А.Н., Иванов С.В., Головин А.А., Бурков Н.Н., Ануфриев А.И., Зинец М.Г., Барбараш Л.С. Факторы риска неблагоприятного исхода различных хирургических стратегий лечения пациентов с сочетанным поражением коронарного русла и сонных артерий в 30-дневном послеоперационном периоде // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2018. Т. 22. № 1. С. 36–48.</p>	<p>Tarasov R.S., Kazantsev A.N., Ivanov S.v., Golovin A.A., Burkov N.B., Anoufrieв A.I., Zinets M.G., Barbarash L.S. Risk factors of adverse outcomes of various interventions when treating patients with concomitant lesions of the coronary bed and carotid arteries in 30-day follow-up. // <i>Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya</i>. 2018; vol. 22. no.1.pp 36-48.</p>	<p>doi.org/10.21688/1681-3472-2018-1-36-48 https://journalmeshalkin.ru/index.php/heartjournal/article/view/478</p>
9	<p>Чеботарь И.В., Бочарова Ю.А., Подопригора И.В., Шагин Д.А. Почему <i>Klebsiella pneumoniae</i> становится лидирующим оппортунистическим патогеном // Клиническая</p>	<p>Chebotar I.V., Bocharova Yu.A., Podoprigora I.V., Shagin D.A. The reasons why <i>Klebsiella pneumoniae</i> becomes a leading opportunistic</p>	<p>doi: 10.36488/cmasc.2020.1.4-19</p>

	микробиология и антимикробная терапия, 2020, Т 22, №1, С. 4-19.	pathogen. <i>Kliniceskaa Mikrobiologia i Antimikrobnaa Himioterapia</i> , 2020, vol. 22, no. 1, pp. 4–19.	https://cmac-journal.ru/en/publication/2020/1/cmac-2020-t22-n1-p004/
10	-	Alharbi M.T., Almuhayawi M.S., Nagshabandi M.K., Tarabulsi M.K., Alruhaili M.H., Gattan H.S., Al Jaouni S.K., Selim S., Alanazi A., Alruwaili Y., et al. Antimicrobial resistance pattern, pathogenicity and molecular properties of hypervirulent <i>Klebsiella pneumonia</i> (hvKp) among hospital-acquired infections in the intensive care unit (ICU).// <i>Microorganisms</i> . 2023, vol. 11, pp. 661.	doi.org/10.3390/microorganisms11030661 https://www.mdpi.com/2076-2607/11/3/661
11	-	Ali M.R., Yang Y., Dai Y., Lu H., He Z., Li Y., Sun B. Prevalence of multidrug-resistant hypervirulent <i>Klebsiella pneumoniae</i> without defined hypervirulent biomarkers in Anhui, China: a new	doi=10.3389/fmicb.2023.1247091

		dimension of hypervirulence. // <i>Frontiers in Microbiology</i> , 2023, vol. 14.	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37869673/
12	-	Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014. World Health Organization, Geneva2014	http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748_eng.pdf?ua=1
13	-	Beccaria L.M., Cesarino C.B., Werneck A.L., Góes N.C., Dos Santos K.S., Machado M.D.N. Postoperative complications in patients undergoing cardiac surgery at a teaching hospital.// <i>Arq Ciênc Saúde</i> , 2015, vol. 22, no. 3, pp. 37–41.	doi: 10.17696/2318-3691.22.3.2015.216 https://www.researchgate.net/publication/283670961
14	-	Bhatt P.J., Ali M., Rana M., Patel G., Sullivan T., Murphy J. et al. Infections due to multidrug-resistant organisms following heart transplantation: Epidemiology, microbiology, and	doi: 10.1111/tid.13215 https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/tid.13215

		outcomes.// <i>Transplant Infectious Disease</i> , 2020, vol. 22, pp. e13215.	
15	-	Chang D., Sharma L., Dela Cruz C.S., Zhang D. Clinical Epidemiology, risk factors, and control strategies of <i>Klebsiella pneumoniae</i> . <i>Infection</i> .// <i>Front. Microbiol.</i> , 2021, vol. 12, pp. 750662.	doi: 10.3389/fmicb.2021.750662 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34992583/
16	-	Chen I.R., Huang P.H., Wu P.F., Wang F.D., Lin Y.T. Clinical characteristics and outcomes of 56 patients with pneumonia caused by carbapenem-resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i> .// <i>J. Glob. Antimicrob. Resist.</i> , 2021, vol. 25, pp. 326–330.	doi: 10.1016/j.jgar.2021.03.028 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34992583/
17	-	Chen I.R., Lin S.N., Wu X.N., Chou S.H., Wang F.D., Lin Y.T. Clinical and microbiological characteristics of bacteremic pneumonia caused by	doi: 10.3389/fcimb.2022.903682

		<i>Klebsiella pneumoniae</i> .// <i>Front Cell Infect. Microbiol.</i> , 2022, vol. 23, no. 12, pp. 903682.	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35811668/
18	-	Chen J., Zhang H., Liao X. Hypervirulent <i>Klebsiella pneumoniae</i> .// <i>Infect Drug Resist.</i> , 2023, vol.11, no. 16, pp. 5243–5249.	doi: 10.2147/IDR.S418523 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37589017/
19	-	Debby B.D., Ganor O., Yasmin M., David L., Nathan K., Ilana T., Dalit S., Smollan G., Galia R. Epidemiology of carbapenem resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i> colonization in an intensive care unit. <i>Eur J. Clin. Microbiol.// Infect. Dis.</i> , 2012, vol. 31, no. 8, pp.1811–1817.	doi: 10.1007/s10096-011-1506-5 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22246509/
20	-	Dixon L.K., Dimagli A., Di Tommaso E., Sinha S., Fudulu D.P., Sandhu M., Benedetto U., Angelini G.D. Females have an increased risk of short-term	doi: 10.1111/jocs.16928.

		mortality after cardiac surgery compared to males: Insights from a national database.// <i>J. Card. Surg.</i> , 2022, vol. 37, no. 11, pp. 3507–3519.	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36116056/
21	-	Du Q., Pan F., Wang C., Yu F., Shi Y., Liu W., Li Z., He P., Han D., Zhang H. Nosocomial dissemination of hypervirulent <i>Klebsiella pneumoniae</i> with high-risk clones among children in Shanghai. // <i>Science Bulletin.</i> , 2023, vol. 68, no. 21, pp. 2658–2670.	doi:10.1016/j.scib.2023.09.040 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37821268/
22	-	El-Mahdy R., El-Kannishy G., Salama H. Hypervirulent <i>Klebsiella pneumoniae</i> as a hospital-acquired pathogen in the intensive care unit in Mansoura, Egypt.// <i>Germes.</i> , 2018, vol. 8, no. 3. pp. 140–146.	doi: 10.18683/germs.2018.1141 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30250833/

23	-	Ferreira G.B., Donadello J.C.S., Mulinari L.A. Healthcare-associated infections in a cardiac surgery service in Brazil. <i>Braz. J. Cardiovasc. Surg.</i> , 2020, vol. 35, no. 5, pp. 614–618.	doi: 10.21470/1678-9741-2019-0284. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33118724/
24	-	Gu D., Dong N., Zheng Z., Lin D., Huang M., Wang L., Wai-Chi Chan E., Shu L., Yu J., Zhang R., Chen S. A fatal outbreak of ST11 carbapenem-resistant hypervirulent <i>Klebsiella pneumoniae</i> in a Chinese hospital: a molecular epidemiological study. <i>Lancet Infect. Dis.</i> , 2018, vol.18, no. 1, pp. 37–46.	doi: 10.1016/S1473-3099(17)30489-9 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28864030/
25	-	Ko R.E., Huh K., Kim D.H., Na S.J., Chung C.R., Cho Y.H., Jeon K., Suh G.Y., Yang J.H. Nosocomial infections in in-hospital cardiac arrest patients who undergo extracorporeal	doi: 10.1371/journal.pone.0243838

		cardiopulmonary resuscitation.// <i>PLoS One.</i> , 2020, vol. 15, pp. e0243838.	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33362276/
26	-	Kochan T.J., Nozick S.H., Valdes A., Mitra S.D., Cheung B.H., Lebrun-Corbin M., Medernach R.L., Vessely M.B., Mills J.O., Axline C.M.R. et al. <i>Klebsiella pneumoniae</i> clinical isolates with features of both multidrug-resistance and hypervirulence have unexpectedly low virulence.// <i>Nature Communic.</i> , 2023, vol. 14, pp. 7962.	doi:10.1038/s41467-023-43802-1 https://www.nature.com/articles/s41467-023-43802-1
27	-	Lazareva I., Ageevets V., Sopova J. Lebedeva M., Starkova P., Likholetova D., Lebedeva M., Gostev V., Moiseenko V., Egorenkov V., Navatskaya A., Mitroshina G., Myasnikova E., Tsvetkova I., Lobzin Y., Sidorenko S. The emergence of hypervirulent blaNDM-1-positive <i>Klebsiella pneumoniae</i> sequence type 395 in an oncology	doi: 10.1016/j.meegid.2020.104527 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32898687/

		hospital.// <i>Infect. Genet. Evol.</i> , 2020, vol. 85, pp. 104527.	
28	-	Liu C., Du P., Xiao N., Ji F., Russo T.A., Guo J. Hypervirulent <i>Klebsiella pneumoniae</i> is emerging as an increasingly prevalent <i>K. pneumoniae</i> pathotype responsible for nosocomial and healthcare-associated infections in Beijing, China.// <i>Virulence</i> , 2020, vol. 11, no. 1, pp.1215–1224.	doi: 10.1080/21505594.2020.1809322 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32921250/
29	-	Magill S.S., Edwards J.R., Bamberg W., Beldavs Z.G., Dumyati G., Kainer M.A., Lynfield R., Maloney M., McAllister-Hollod L., Nadle J., Ray S.M., Thompson D.L., Wilson L.E., Fridkin S.K. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections.// <i>Engl. J. Med.</i> , 2014, vol. 370, pp. 1198–1208.	doi: 10.1056/NEJMoa1306801. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24670166/

30	-	Mazzeffi M., Gammie J., Taylor B., Cardillo S., Haldane-Lutterodt N., Amoroso A., Harris A., Thom K. Healthcare-associated infections in cardiac surgery patients with prolonged intensive care unit stay.// <i>Ann. Thorac. Surg.</i> , 2017, vol. 103, no. 4, pp. 1165–1170.	doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.12.041. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28267981/
31	-	Pierce G.N., Resch C., Mourin M., Dibrov P., Dibrov E., Ravandi A. Bacteria and the growing threat of multidrug resistance for invasive cardiac interventions. // <i>Rev. Cardiovasc. Med.</i> , 2022, vol. 23, no. 1, pp. 015.	doi.org/10.31083/j.rcm2301015 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35092207/
32	-	Podschun R., Ullmann U. <i>Klebsiella</i> spp. as Nosocomial Pathogens: Epidemiology, Taxonomy, Typing Methods, and Pathogenicity Factors.// <i>ASM Journals Clinical. Microbiology Reviews</i> , 1998, vol. 11, no 4, pp. 589–603.	doi: 10.1128/CMR.11.4.589 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9767057/

33	-	Poerio N., Olimpieri T., Henrici De Angelis L., De Santis F., Thaller M.C., D'Andrea M.M., Fraziano M., Fighting MDR- <i>Klebsiella pneumoniae</i> infections by a combined host- and pathogen-directed therapeutic approach.// <i>Front Immunol.</i> , 2022, vol. 13, pp. 835417.	doi: 10,3389/fimmu,2022,835417 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35237274/
34	-	Pu D., Zhao J., Chang K, Zhuo X., Cao B. “Superbugs” with hypervirulence and carbapenem resistance in <i>Klebsiella pneumoniae</i> : the rise of such emerging nosocomial pathogens in China.// <i>Science Bulletin.</i> , 2023, vol. 68, no. 21, pp. 2658–2670.	doi.org/10.1016/j.scib.2023.09.040 https://www.sciencedirect.com/science/article/pii
35	-	Russo T.A., Marr C.M. Hypervirulent <i>Klebsiella pneumoniae</i> .// <i>Clin. Microbiol. Rev.</i> , 2019. vol. 32, no. 3, pp. e00001-19.	doi: 10.1128/CMR.00001-19 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31092506/

36	-	Schwaber M.J., Klarfeld-Lidji S., Navon-Venezia S., Schwartz D., Leavitt A., Carmeli Y. Predictors of carbapenem-resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i> acquisition among hospitalized adults and effect of acquisition on mortality.// <i>Antimicrob Agents Chemother.</i> , 2008, vol. 52, no. 3, pp. 1028–1033.	doi:10.1128/aac.01020-07 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18086836/
37	-	Starkova P., Lazareva I., Avdeeva A., Sulian O., Likholetova D., Ageevets V., Lebedeva M., Gostev V., Sopova J., Sidorenko S. Emergence of hybrid resistance and virulence plasmids harboring new delhi metallo-beta-lactamase in <i>Klebsiella pneumoniae</i> in Russia.// <i>Antibiotics (Basel)</i> ., 2021, vol. 10, no. 6, pp. 691.	doi: 10.3390/antibiotics10060691 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34207702/
38	-	Teramoto S., Yoshida K., Hizawa N. Update on the pathogenesis and management of pneumonia in the elderly-roles of aspiration pneumonia.//	doi: 10.1016/j.resinv.2015.01.003

		<i>Respiratory Investigation</i> , 2015, vol. 53, no. 5, pp. 178–184.	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26344607/
39	-	Tumbarello M., Trecarichi E.M., De Rosa F.G., Giannella M., Giacobbe D.R., Bassetti M. et al. ISGRI-SITA (Italian Study Group on Resistant Infections of the Società Italiana Terapia Antinfettiva) Infections caused by KPC-producing <i>Klebsiella Pneumoniae</i> : Differences in therapy and mortality in a multicentre study.// <i>J. Antimicrob Chemother</i> , 2015, vol. 70, pp. 2133–2143.	doi: 10.1093/JAC/DKV086 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25900159/
40	-	Yin Y., Zhao C., Li H., Jin L., Wang Q., Wang R., Zhang Y., Zhang J., Wang H. CARES network. Clinical and microbiological characteristics of adults with hospital-acquired pneumonia: a 10-year prospective observational study in China. <i>Eur. J.</i>	doi: 10.1007/s10096-020-04046-9 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33029764/

		<i>Clin. Microbiol. Infect. Dis.</i> , 2021, vol. 40, no. 4, pp. 683–690.	
41	-	Zardi E.M., Chello M., Zardi D.M. et al. Nosocomial extracardiac infections after cardiac surgery.// <i>Curr Infect. Dis. Rep.</i> , 2022, vol. 24, pp. 159–171.	https://doi.org/10.1007/s11908-022-00787-0 https://link.springer.com/article/10.1007/s11908-022-00787-0
42	-	Zhou C., Sun L., Li H., Huang L., Liu X. Risk factors and mortality of elderly patients with hospital-acquired pneumonia of carbapenem-resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i> infection. <i>Infect. Drug. Resist.</i> , 2023, vol. 20, no. 16, pp. 6767–6779.	doi: 10.2147/IDR.S431085 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37881505/