

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

М.В. Кузнецова^{1,2}, В.С. Михайловская^{1,3}, Л.Г. Кудрявцева⁴, В.И. Сергевнин²

¹ Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН — филиал Пермского федерального исследовательского центра УрО РАН, г. Пермь, Россия

² ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера Минздрава России, г. Пермь, Россия

³ АНО ВО Научно-технологический университет «Сириус», федеральная территория «Сириус», Россия

⁴ ФГБУ Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии имени С.Г. Суханова Минздрава России, г. Пермь, Россия

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.

Адрес для переписки:

Кузнецова Марина Валентиновна
614081, Россия, г. Пермь, ул. Голева, 13,
Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН.
Тел.: 8 (342) 212-44-76. E-mail: mar@iegm.ru

Contacts:

Marina V. Kuznetsova
614081, Russian Federation, Perm, Goleva str., 13,
Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms Ural Branch
Russian Academy of Sciences.
Phone: +7 (342) 212-44-76. E-mail: mar@iegm.ru

Для цитирования:

Кузнецова М.В., Михайловская В.С., Кудрявцева Л.Г.,
Сергевнин В.И. Нозокомиальная инфекция *Klebsiella pneumoniae*
в кардиохирургическом стационаре: клинико-микробиологические
особенности // Инфекция и иммунитет. 2024. Т. 14, № 6. С. 1117–1130.
doi: 10.15789/2220-7619-NKP-17665

Citation:

Kuznetsova M.V., Mihailovskaya V.S., Kudryavtseva L.G., Sergevin V.I.
Nosocomial *Klebsiella pneumoniae* infection in a cardiac surgery hospital:
clinical and microbiological features // Russian Journal of Infection and
Immunity = Infektsiya i immunitet, 2024, vol. 14, no. 6, pp. 1117–1130.
doi: 10.15789/2220-7619-NKP-17665

Работа выполнена в рамках НИОКТР «Биоразнообразие микроорганизмов антропогенно загрязненных экосистем и функционально-генетические механизмы их адаптации к стрессовым условиям окружающей среды» № 124020500028-4.

The work was carried out within the framework of the research and development project "Biodiversity of microorganisms in anthropogenically contaminated ecosystems and functional-genetic mechanisms of their adaptation to stress conditions of the environment" No. 124020500028-4.

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

Kuznetsova M.V.^{a,b}, Mihailovskaya V.S.^{a,c}, Kudryavtseva L.G.^d, 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 Sirius University of Science and Technology, Sirius Federal Territory, Russian Federation

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

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 (сКр) and hypervirulent (hvКр): сКр causing nosocomial infections often exerting a multidrug resistance phenotype (MDR-сКр), whereas hvКр 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-сКр vs hvКр patients. Complications (multiple organ dysfunction syndrome, bloodstream infections), as well as mortality rate were recorded only in MDR-сКр 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-hvКр isolate has been detected, which may pose a serious problem in treatment of patients upon further spread of such *K. pneumoniae* bacteria.

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

Введение

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

Бактерии *K. pneumoniae* подразделяются на две группы согласно патотипу: классические *K. pneumoniae* (сКр), вызывающие нозокомиальные инфекции у иммунокомпрометированных пациентов, и гипervирulentные (hvКр), являющиеся причиной внебольничных диссеминированных инфекций у здоровых людей [13, 18, 35]. В последнее время появляется все больше сообщений о внутрибольничном распростра-

нении hvКр, в том числе клонов высокого риска [10, 21, 22, 27]. Активно обсуждается формирование внутрибольничных конвергентных форм *K. pneumoniae*. Первый случай внутрибольничной вспышки, вызванной *K. pneumoniae*, демонстрирующей одновременно гипervирulentность и множественную антибиотикорезистентность, описан в отделении интенсивной терапии больницы Чжэцзянского университета (Ханчжоу, Китай) в 2016 г. [24]. Предполагается, что наличие среди изолятов *K. pneumoniae* генов гипervирulentности может представлять потенциальную угрозу для стационаров, особенно в случае конъюгативного переноса плазмиды с генами антибиотикорезистентности от классической внутрибольничной клебсиеллы к гипervирulentной с формированием гибридного патотипа [28, 34].

Инвазивные кардиохирургические вмешательства, в том числе трансплантация сердца, аортокоронарное шунтирование, восстановление и замена сердечного клапана и другие реконструктивно-пластические операции зачастую выполняются на открытом сердце и являются чрезвычайно травматичными. Обязательной процедурой при таких вмешательствах считается периоперационная антибиотикопрофилактика [31]. Растущий уровень резистентности к антибиотикам опосредует рост случаев инфекционных осложнений, в первую очередь — раневой инфекции, медиастенита и пневмонии, что увеличивает дли-

тельность пребывания пациента в больнице и дополнительные расходы [1, 7]. Кроме того, в группе пациентов с инфекциями, вызванными бактериями с множественной лекарственной устойчивостью (MDR), отмечен более высокий уровень смертности, чем при инфицировании бактериями без MDR [14, 25].

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

Цель исследования — изучить клинические и микробиологические факторы развития и исхода инфекции, вызванной *K. pneumoniae*, в кардиохирургическом стационаре.

Материалы и методы

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

Среди пациентов 46,7% (21/45) составили мужчины и 53,3% (24/45) женщины (табл. 1). Доля пациентов до 1 года была 13,3% (6/45). Средний возраст совершеннолетних пациентов составил $64,1 \pm 9,0$ лет. Большинство пациентов с клебсиеллезной инфекцией длительно (более 48 ч) находились в ОАиР (27/45), остальные пациенты поступили в кардиохирургические отделения (КХО) без прохождения ОАиР или находились в ОАиР менее 48 ч: 18% (8/45)

из КХО № 1, 14% (7/45) из КХО № 2, 2% (1/45) из КХО № 3 и 4,4 (2/45) КХО № 4. У пациентов с инфекцией *K. pneumoniae* диагностирован ряд сопутствующих патологий: ожирение (8/45), сахарный диабет (СД) (7/45), злокачественные новообразования (ЗНО) (2/45), бронхиальная астма (БА), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) (9/45), интерстициальная болезнь легких (1/45), внутриутробная пневмония (ВУП) (1/45) и бактериально-вирусная пневмония (БВП), в том числе новая коронавирусная инфекция COVID-19, в анамнезе (14/45). Среди пациентов, оперированных по поводу заболеваний сердечно-сосудистой системы, подтверждено 39 случаев активной инфекции, вызванных *K. pneumoniae*. Частота внутрибольничных пневмоний (ВП) составила 60% (27/45), инфекций области хирургического вмешательства (ИОХВ) и катетер-ассоциированных инфекций кровотока (КАИК) — по 13,3% (6/45). От 6 пациентов *K. pneumoniae* были изолированы при мониторинге (колонизация). Осложнения были выявлены у 19 пациентов кардиохирургического стационара. В 26 случаях *K. pneumoniae* выделяли в моноварианте, в 19 случаях — в составе ассоциаций, в которых бактерии других таксонов представлены в количестве $< 10^4$ КОЕ/мл.

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

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

Таблица 1. Клинические характеристики пациентов кардиохирургического стационара

Table 1. Clinical characteristics of cardiac surgery hospital patients

Клинические характеристики Clinical characteristics		Количество пациентов Number of patients n (%)
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)
	- внутриутробная пневмония - intrauterine pneumonia	1 (2,2)
- реконвалесцент бактериально-вирусной инфекции - reconvalescence of bacterial and viral infection	14 (31,1)	
Длительность пребывания в отделении реанимации Duration of stay in the intensive care unit	Без/до 48 ч Without/up to 48 hours	27 (60)
	Более 48 ч More than 48 hours	18 (40)
Тип инфекционного процесса, нозологическая форма Type of infectious process, nosological form	Колонизация Colonization	6 (13,3)
	Активная инфекция, в том числе: 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 том числе: Complications have been identified, including:	19 (42,2)
	- SIRS	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)

Клинические характеристики Clinical characteristics		Количество пациентов Number of patients n (%)
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 системного воспалительного ответа, ИК — инфекция кровотока, ИОХВ — инфекции области хирургического вмешательства, ИЭ — инфекционный эндокардит.

Результаты

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

Генетически идентичные изоляты *K. pneumoniae*, выявленные ранее в гер-ПЦР, циркулировали внутри одного отделения (в ОАиР от пациентов 5 и 18), а также между отделениями: реанимация — КХО № 2 (пациенты 11 и 15), КХО № 4 — КХО № 1 — реанимация (пациенты 21, 10, 42) и КХО № 1 — реанимация (пациенты 44 и 43). Длительность циркуляции штаммов колебалась от 2 до 9 месяцев (рис., В). Следует отметить, что эпидемиологические связи прерывались на период больше месяца, что может свидетельствовать о скрытых источниках инфекции среди медицинского персонала и объектов больничной среды.

На исход инфекционного процесса влияет не только продолжительность госпитализации, но и другие факторы (пол, возраст, показатели состояния здоровья пациента). Оценка основных факторов риска, ассоциированных с ис-

ходом заболевания пациентов, представлена в табл. 2. Летальность среди пациентов женского пола была почти в 2 раза выше, чем среди лиц мужского пола (64,7% vs 35,3%). Для лиц старше 65 лет смертность была в 4,6 раза выше, чем для больных моложе 65 лет (82,4% vs 17,6%). У всех детей до 1 года наблюдалось выздоровление. Большая часть летальных исходов (82,4%) пришлась на пациентов, длительно (более 48 ч) находившихся в ОАиР. Сахарный диабет и ХОБЛ повышали риск неблагоприятного исхода от *K. pneumoniae* в 2,6 раз (ОШ = 2,564, 95% ДИ: 0,497–13,220), а злокачественные новообразования, бронхиальная астма и коронавирусная инфекция в анамнезе — в 1,7 раз.

В группе пациентов с активной инфекцией развитие катетер-ассоциированных инфекций кровотока (ИК) повышало шанс летального исхода в 4 раза, а инфекций области хирургического вмешательства (ИОХВ), в 1,8 раз. Появление осложнений было тесно связано с летальностью ($p < 0,001$). Так, развитие синдрома системного воспалительного ответа (англ. systemic inflammatory response syndrome, SIRS) наблюдалось исключительно у пациентов с летальным исходом. У всех пациентов без проявления клинических признаков клебсиеллезной инфекции (колонизация) зафиксировано выздоровление.

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

Важными факторами инфекционного процесса являются биологические свойства возбу-

дителя: антибиотикорезистентность и вирулентность. Мы показали, что изоляты *K. pneumoniae*, выделенные от пациентов в условиях кардиохирургического стационара, продемонстрировали высокую устойчивость к основным антибиотикам (Кузнецова и др., 2024). Доля пациентов, инфицированных мультирезистентными клас-

сическими MDR-сКр, составила 84,4% (38/45), из которых 37 с расширенным спектром резистентности (XDR), панрезистентными изолятами (PDR) — 42,2% (19/45). От 2 пациентов были изолированы классические, но не MDR-сКр. В предыдущем исследовании было обнаружено, что изоляты *K. pneumoniae* с комбинацией трех

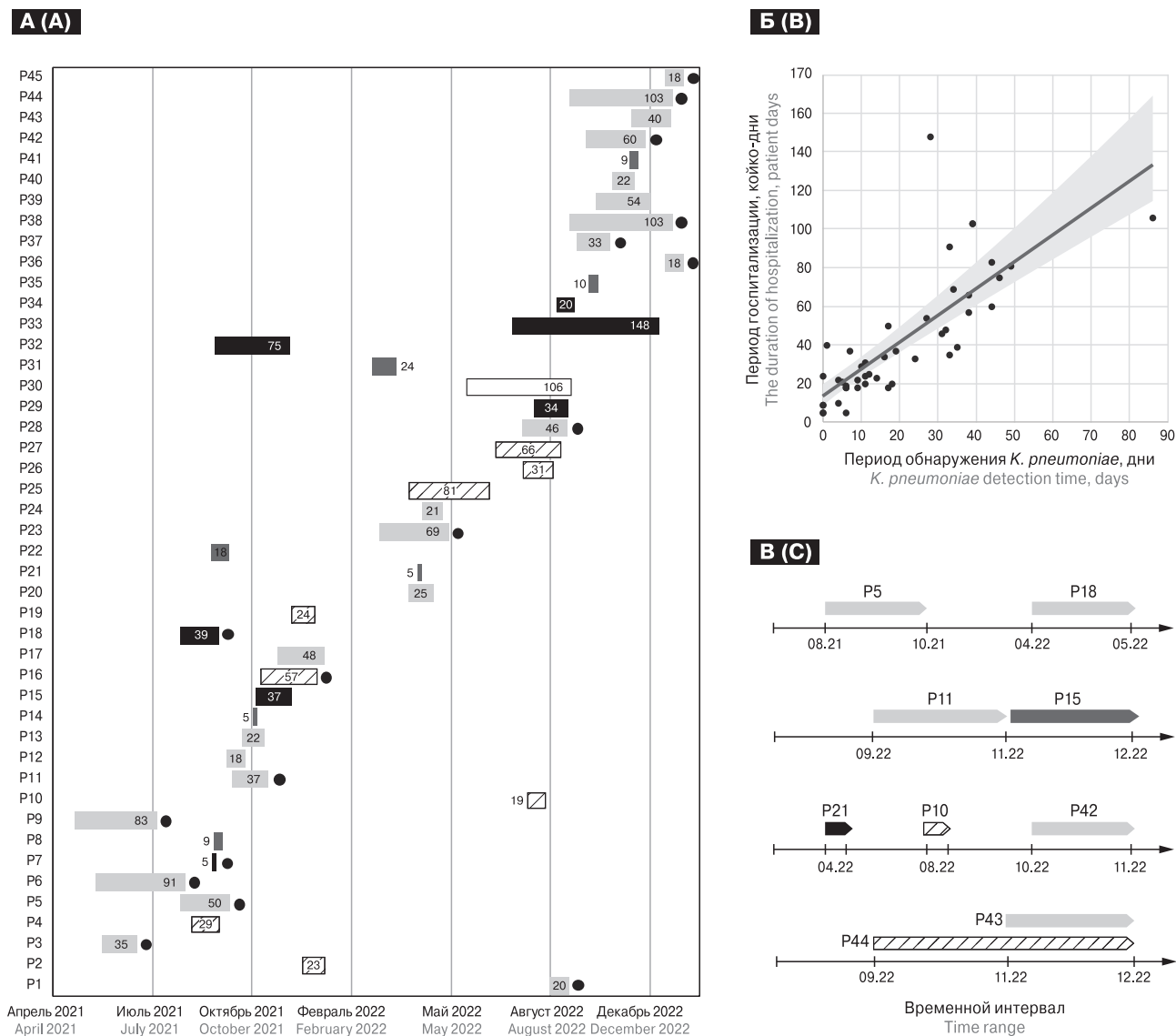


Рисунок. Диаграмма Ганта, показывающая динамику случаев выделения *K. pneumoniae* от пациентов и продолжительность их пребывания в отделениях кардиохирургического стационара (А), связь между сроком выявления *K. pneumoniae* и продолжительностью пребывания (Б) и эпидемиологические цепочки циркуляции идентичных штаммов (В)
 Figure. 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)

Примечание. Число показывает количество койко-дней. Цвет отражает тип отделения: светло-серый — отделения анестезиологии и реанимации, штриховка — кардиохирургическое отделение № 1, темно-серый — кардиохирургическое отделение № 2, белый — кардиохирургическое отделение № 3, черный — кардиохирургическое отделение № 4. Летальные исходы обозначены черным кружком.
 Note. The number shows the number of bed-days. The color reflects the type of department: light grey — anesthesiology and intensive care departments, shaded blocks — cardiac surgery department No. 1, dark grey — cardiac surgery department No. 2, white — cardiac surgery department No. 3, black — cardiac surgery department No. 4. Deaths are indicated by a black circle.

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> Number of patients diagnosed with <i>K. pneumoniae</i> infection n (%)		Отношение шансов [95% ДИ] Odds ratio [95% CI]	Точный критерий Фишера (p) Fisher's exact test (p-value)
		Выздоровление Convalescence 28 (100)	Летальный исход Fatal outcome 17 (100)		
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 Age	< 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	–	–
	- внутриутробная пневмония - intrauterine pneumonia	1 (3,6)	0	–	–
- реконвалесцент бактериально-вирусной инфекции - convalescence of bacterial and viral infection	10 (35,7)	4 (23,5)	1,806 [0,463–7,045]	0,513	

Окончание таблицы 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 (continued)

Клинические характеристики Clinical characteristics		Количество пациентов с диагностированной инфекцией <i>K. pneumoniae</i> Number of patients diagnosed with <i>K. pneumoniae</i> infection n (%)		Отношение шансов [95% ДИ] Odds ratio [95% CI]	Точный критерий Фишера (p) Fisher's exact test (p-value)
		Выздоровление Convalescence 28 (100)	Летальный исход Fatal outcome 17 (100)		
Тип инфекционного процесса, нозологическая форма Type of infectious process, nosological form	Колонизация Colonization	6 (21,4)	0	-	-
	Активная инфекция, в том числе: 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 том числе: Complications have been identified, including:	4 (14,3)	15 (88,2)		
	- SIRS	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)		

генов *prmpA+iucA+peg-344*, маркирующей гипервирулентные варианты (hvKp), были выделены у 10,9% (5/46) пациентов. Клинические источники *K. pneumoniae* с учетом профилей устойчивости к антибиотикам и гипервирулентности показаны в Дополнительной табл. 2. Важно отметить, что в настоящем исследовании был обнаружен один конвергентный изолят *K. pneumoniae* (MDR-hvKp), то есть он одновременно имел множественную лекарственную устойчивость и маркеры гипервирулентности.

У пациентов до 1 года причиной клебсиеллезных инфекций были исключительно клоны MDR-сKp. Вероятность заражения такими штаммами у женщин оказалась в 1,5 раза выше,

чем у мужчин (60,5% vs 39,5%). Общая продолжительность пребывания пациентов в стационаре, которая коррелирует с тяжестью заболевания, была в 1,7 раз выше у пациентов, инфицированных MDR сKp, чем при инфицировании hvKp (36±18 vs 21±2 койко-дней). Аналогично, длительное пребывание в ОАиР (более 48 ч) было преимущественно ассоциировано с инфекцией, вызванной MDR-сKp (ОШ = 4,444, 95% ДИ: 0,454–43,539). Только у лиц с инфекцией, вызванной MDR-сKp, были зафиксированы осложнения: синдром системного воспалительного ответа, инфекции кровотока и инфекции в области хирургического вмешательства. Летальные исходы были подтверждены только

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 инфицированных пациентов The number of infected patients n (%)		Отношение шансов [95% ДИ] Odds ratio [95% CI]	Точный критерий Фишера (p) Fisher's exact test (p-value)
		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)	2,063 [0,308–13,812]	0,640
	25–64 лет 25–64 year	3 (60)	16 (42,1)		
	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 том числе: 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 том числе: Complications have been identified, including:	0	19 (50)		
	- SIRS	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)		

Окончание таблицы 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 инфицированных пациентов The number of infected patients n (%)		Отношение шансов [95% ДИ] Odds ratio [95% CI]	Точный критерий Фишера (p) Fisher's exact test (p-value)
		hvKp, 5 (100)	MDR-cKp, 38 (100)		
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, patient days		21±2	36±18	–	0,279 (t-тест)

в группе пациентов с инфекцией MDR-cKp, а выздоровление в этой группе наблюдалось у 55,3% больных. hvKp выделяли только от пациентов с клиническими признаками инфекции, преимущественно внутрибольничной пневмонии. В этой группе были зафиксированы только благополучные исходы (табл. 3).

Обсуждение

Высокая частота инфекционных осложнений после операций на сердце и сосудах, выполняемых в условиях искусственного кровообращения, отмечается во многих отечественных и зарубежных публикациях [5, 23]. Наиболее распространенными видами ИСМП в порядке частоты убывания являются: пневмонии, инфекции области хирургического вмешательства, инфекции мочевыводящих путей и инфекции кровотока. Последние вызывают наиболее высокую послеоперационную смертность, приводят к более длительной госпитализации и дополнительным расходам [41]. В структуре возбудителей ИСМП, выделенных от пациентов кардиохирургического профиля, *K. pneumoniae* занимают доминирующее положение [5, 6, 41]. В данной работе мы оцениваем значимость общеклинических данных пациентов и биологических свойств возбудителя в течении и исходе ИСМП пациентов крупного кардиохирургического стационара. Последнее особенно актуально, так как роль hvKp в возникновении инфекционных осложнений в кардиохирургии остается недостаточно изученной. Кроме того, мы представляем динамику случаев колонизации и нозокомиальной инфекции, продолжительность пребывания пациентов в отделениях кардиохирургического стационара, анализируя эпидемиологические связи.

Возникновение, течение и исход любого инфекционного процесса определяется различ-

ными факторами, связанными, в первую очередь, с самим макроорганизмом (пол, возраст, иммунный статус и др.), что особенно важно в случае кардиохирургических больных с исходно более тяжелым коморбидным фоном [7]. Так, возраст ≥ 65 лет является независимым фактором риска госпитальной смертности больных пневмонией [40]. Исследования показали, что у пациентов, средний возраст которых превышал 60 лет, 17,2% всех внебольничных пневмоний и 6,5–11,8% всех внутрибольничных пневмоний были вызваны *K. pneumoniae* [29, 38]. Известно, что пожилые люди имеют высокий риск летального исхода от инфекций, вызванных антибиотикоустойчивыми *K. pneumoniae* [42]. Показано, что женщины имеют повышенный риск краткосрочной смертности после операции на сердце по сравнению с мужчинами [8, 20]. Сопутствующие патологии: диабет, злокачественные новообразования, заболевания печени и желчного пузыря, хроническая обструктивная болезнь легких, почечная недостаточность и ожирение являются дополнительными факторами риска неблагоприятного исхода ИСМП после кардиохирургических операций [41]. Результаты нашего исследования согласуются с вышеописанными данными: частота летального исхода среди пациентов женского пола была почти в 2 раза выше, чем среди лиц мужского пола, среди лиц старше 65 лет — в 4,6 раза, чем у больных моложе 65 лет, для пациентов с БА, ХОБЛ и сахарным диабетом — в 2,5–2,6 раз, при злокачественных новообразованиях и у реконвалесцентов БВИ — в 1,7–1,8 раз. Сроки пребывания пациента в отделении анестезиологии и реанимации после операционного вмешательства зависят от тяжести заболевания и коррелируют со смертностью [30]. Действительно, по нашим данным, среди всех случаев летальных исходов 82,4% пришлось на пациентов, длительно

(более 48 ч) находившихся в ОАиР. Ранее на основании молекулярно-генетического типирования выявлен разнообразный штаммовый пейзаж *K. pneumoniae*, которые формировали отдельные клональные линии и распределились в двух основных кластерах, при этом 24% культур распределились в 4 геномогруппы идентичных изолятов. Ранее нами было доказано, что общим обстоятельством формирования связанных случаев ГСИ клебсиеллезной этиологии в отдельных эпидемических очагах являлось одновременное пребывание заболевших в ОАиР [42]. В проведенном исследовании анализ эпидемиологических связей показал, что штаммы циркулировали между разными отделениями, и во всех случаях одним из элементов эпидцепочки являлось ОАиР.

Широкое использование в клинической практике антибактериальных препаратов привело к росту устойчивости *K. pneumoniae*. В исследовании, проведенном Брусиной Е.Б. и соавт., показано, что 74,45% штаммов *K. pneumoniae*, выделенных в кардиохирургии, были мультирезистентными, 56,93% — с расширенным спектром резистентности, 8,11% — панрезистентными [5]. Наличие MDR/карбапенморезистентности у возбудителей инфекции является независимым фактором риска генерализованной инфекции и смертности больных с ИСМП [39]. Так, несколько исследований продемонстрировали, что пациенты, инфицированные карбапенмостойчивыми культурами, дольше пребывали в больнице и имели более высокую смертность, чем пациенты, инфицированные чувствительными клебсиеллами [19, 36]. По данным Баранцевич Н.Е. (2023), среди 398 пациентов с клебсиеллезным сепсисом 30-дневная летальность составила 50,5%. При этом резистентной к карбапенмам *K. pneumoniae* были обусловлены 56,3% эпизода сепсиса, летальность составила 58,5% [2]. Группой Chen I.R. (2021) показано, что 14-дневная смертность пациентов с легочной инфекцией от MDR-сКр составила 23,2%, а внутрибольничная смертность — 34,8% [16]. В нашем исследовании тяжелое течение инфекции и летальные исходы были подтверждены только в группе пациентов с инфекцией MDR-сКр.

Большинство госпитальных инфекций вызываются MDR-сКр у лиц с ослабленным иммунитетом, однако отдельные исследования свидетельствуют о внутрибольничном инфицировании пациентов hvКр [1, 22, 24]. Частота встречаемости в госпиталях этих микроорганизмов пока не велика, тем не менее обнаруживаются MDR-hvКр штаммы [1, 11, 37]. Первое сообщение о выделении в 2016 г. конвергентной *K. pneumoniae* появилось в 2018 г. [24], в настоящем исследовании мы сообщаем еще об одном случае обнаружения конвергентного штамма

в России. Однако важно отметить, что ни в одном случае представители гипервирулентного патотипа не были ассоциированы с летальным исходом. В работе, представленной Chen I.R. и соавт. (2022), штаммы с MDR составили 6,2% hvКр, при этом авторы подчеркивают, что гипервирулентный патотип коррелировал с низкой 28-дневной смертностью [17]. Интересно, что авторы оценивали гипервирулентность только по 2 маркерным генам — *rmpA* или *rmpA2*, что сегодня является недостаточным. И хотя консенсус относительно маркеров гипервирулентного патотипа *K. pneumoniae* еще не достигнут, известно, что гены *rmpA*, *rmpA2*, *tagA* и *iucA* достоверно связаны с hvКр [1]. В исследовании Kochan T.J. и соавт. (2023) показано, что большинство конвергентных изолятов *K. pneumoniae* оказались менее вирулентными, чем штаммы hvКр в модели пневмонии *in vivo*. Авторы заключают, что изоляты MDR-hvКр вряд ли могут вызывать инфекции, описываемые обычно для hvКр, но требуются дальнейшие клинические исследования конвергентных культур [26].

Заключение

Проведено клиническое и бактериологическое исследование случаев колонизации и госпитальной инфекции клебсиеллезной этиологии у больных кардиохирургических профиля. На фоне исходно тяжелого коморбидного фона пациентов наиболее значимыми факторами риска неблагоприятного исхода оказались возраст старше 65 лет, длительность пребывания в ОАиР (более 48 ч) и наличие сопутствующего заболевания. Летальный исход фиксировали чаще у женщин и при септической форме заболевания. Шанс летального исхода оказался в 3 раза выше среди пациентов с микст-инфекцией, чем в группе лиц с инфекцией, вызванной только *K. pneumoniae*. В госпитальном периоде более значимым биологическим фактором риска тяжести нозокомиальной инфекции иммунокомпрометированных пациентов оказалась множественная лекарственная устойчивость *K. pneumoniae*, чем гипервирулентность. Общая продолжительность пребывания пациентов в стационаре была в 1,7 раз выше у пациентов, инфицированных MDR-сКр, чем при инфицировании hvКр. Дополнительные очаги инфекции (инфекции кровотока), как и летальные исходы, были подтверждены только в группе пациентов с инфекцией MDR-сКр. Важно отметить, что в настоящем исследовании был обнаружен один конвергентный изолят *K. pneumoniae* (MDR-hvКр). Нельзя исключить, что в условиях медицинских организаций, в том числе

в кардиохирургических стационарах, частота конвергенции гипервирулентности и устойчивости к противомикробным препаратам будет нарастать, что может представлять серьезную проблему в лечении пациентов.

Дополнительная информация

Дополнительные материалы доступны по ссылке: <http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-NKP-17665>

Список литературы/References

1. Агеевец В.А., Агеевец И.В., Сидоренко С.В. Конвергенция множественной резистентности и гипервирулентности у *Klebsiella pneumoniae* // Инфекция и иммунитет. 2022. Т. 12, № 3. С. 450–460. [Ageevets V.A., Ageevets I.V., Sidorenko S.V. Convergence of multiple resistance and hypervirulence in *Klebsiella pneumoniae*. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2022, vol. 12, no. 3, pp. 450–460. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-COM-1825
2. Баранцевич Н.Е., Баранцевич Е.П. Терапия сепсиса, обусловленного резистентной к карбапенемам *Klebsiella pneumoniae* у онкогематологических пациентов в современных условиях // Клиническая микробиология и антимикробная терапия. 2022. № 4. С. 383–387. [Barantsevich N.E., Barantsevich E.P. Antimicrobial therapy of sepsis caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in patients with hematological malignancies. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*, 2022, vol. 4, pp. 383–387. (In Russ.)] doi: 10.36488/cmasc.2022.4.383-387
3. Кузнецова М.В., Сергеев В.И., Михайловская В.С., Кудрявцева Л.Г., Пегушина О.Г. Микробиологическая и молекулярно-генетическая характеристика изолятов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных в условиях кардиохирургического стационара // Инфекция и иммунитет. 2024. Т. 14, № 1. С. 103–114. [Kuznetsova M.V., Sergeev V.I., Mikhailovskaya V.S., Kudryavtseva L.G., Pegushina O.G. Microbiological and molecular genetic characteristics of *Klebsiella pneumoniae* isolates, extracted under conditions of cardiac surgery hospital. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2024, vol. 14, no. 1, pp. 103–114. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-MAM-15631
4. Новикова И.Е., Садеева З.З., Алябьева Н.М., Самойлова Е.А., Карасева О.В., Янющкина О.Г., Лазарева А.В. Антибиотикорезистентность и вирулентность карбапенем-устойчивых штаммов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных у детей в реанимационных и хирургических отделениях // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2023. Т. 100, № 4. С. 321–332. [Novikova I.E., Sadeeva Z.Z., Alyabyeva N.M., Samoylova E.A., Karaseva O.V., Yanyushkina O.G., Lazareva A.V. Antimicrobial resistance and virulence of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from children in intensive care and surgical units. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2023, vol. 100, no. 4, pp. 322–332. (In Russ.)] doi: 10.36233/0372-9311-373
5. Садовников Е.Е., Поцелуев Н.Ю., Брусина Е.Б., Барбараш О.Л. Эпидемиологические особенности инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в кардиохирургии // Фундаментальная и клиническая медицина. 2023. Т. 8, № 4. С. 73–84. [Sadovnikov E.E., Potseluev N.Y., Brusina E.B., Barbarash O.L. Healthcare-associated infections in cardiac surgery: epidemiological features. *Fundamentalnaya i klinicheskaya meditsina = Fundamental and Clinical Medicine*, 2023, vol. 8 no. 4, pp. 73–84. (In Russ.)] doi: 10.23946/2500-0764-2023-8-4-73-84
6. Сергеев В.И., Кудрявцева Л.Г., Пегушина О.Г., Волкова Э.О., Решетникова Н.И. Групповая заболеваемость гнойно-септическими инфекциями клебсиеллезной этиологии пациентов кардиохирургического стационара // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2020. Т. 19, № 1. С. 90–98. [Sergeev V.I., Kudryavtseva L.G., Pegushina O.G., Volkova E.O., Reshetnikova N.I. Group incidence by purulent-septic infections of klebsiellous etiology in cardiosurgical patients. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika = Epidemiology and Vaccine Prevention*, 2020, vol. 19, no. 1, pp. 90–98. (In Russ.)] doi: 10.31631/2073-3046-2020-19-1-90-98
7. Сергеев 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. [Sergeev 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. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika = Epidemiology and Vaccine Prevention*, 2020, vol. 19, no. 5, pp. 34–40. (In Russ.)] doi: 10.31631/2073-3046-2020-19-5-34-40
8. 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. [Tarasov R.S., Kazantsev A.N., Ivanov S.V., Golovin A.A., Burkov N.B., Anoufrieve 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. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*, 2018, vol. 22, no. 1, pp. 36–48. (In Russ.)] doi: 10.21688/1681-3472-2018-1-36-48
9. Чеботарь И.В., Бочарова Ю.А., Подопригора И.В., Шагин Д.А. Почему *Klebsiella pneumoniae* становится лидирующим оппортунистическим патогеном // Клиническая микробиология и антимикробная терапия. 2020. Т. 22, № 1. С. 4–19. [Chebotar I.V., Bocharova Yu.A., Podoprighora I.V., Shagin D.A. The reasons why *Klebsiella pneumoniae* becomes a leading opportunistic pathogen. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*, 2020, vol. 22, no. 1, pp. 4–19. (In Russ.)] doi: 10.36488/cmasc.2020.1.4-19
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., Zaid S.M., Faried O.A. Antimicrobial resistance pattern, pathogenicity and molecular properties of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* (hvKp) among hospital-acquired infections in the intensive care unit (ICU). *Microorganisms*, 2023, vol. 11: 661. doi: 10.3390/microorganisms11030661

11. Ali M.R., Yang Y., Dai Y., Lu H., He Z., Li Y., Sun B. Prevalence of multidrug-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* without defined hypervirulent biomarkers in Anhui, China: a new dimension of hypervirulence. *Front. Microbiol.*, 2023, vol. 14, doi: 10.3389/fmicb.2023.1247091
12. Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014. World Health Organization, Geneva, 2014. URL: 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. *Arq. Ciênc. Saúde*, 2015, vol. 22, no. 3, pp. 37–41. doi: 10.17696/2318-3691.22.3.2015.216
14. Bhatt P.J., Ali M., Rana M., Patel G., Sullivan T., Murphy J., Pinney S., Anyanwu A., Huprikar S., Taimur S. Infections due to multidrug-resistant organisms following heart transplantation: epidemiology, microbiology, and outcomes. *Transpl. Infect. Dis.*, 2020, vol. 22: e13215. doi: 10.1111/tid.13215
15. Chang D., Sharma L., Dela Cruz C.S., Zhang D. Clinical Epidemiology, risk factors, and control strategies of *Klebsiella pneumoniae* infection. *Front. Microbiol.*, 2021, vol. 12: 750662. doi: 10.3389/fmicb.2021.750662
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 *Klebsiella pneumoniae*. *J. Glob. Antimicrob. Resist.*, 2021, vol. 25, pp. 326–330. doi: 10.1016/j.jgar.2021.03.028
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 *Klebsiella pneumoniae*. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, 2022, vol. 23, no. 12: 903682. doi: 10.3389/fcimb.2022.903682
18. Chen J., Zhang H., Liao X. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *Infect. Drug. Resist.*, 2023, vol. 11, no. 16, pp. 5243–5249. doi: 10.2147/IDR.S418523
19. Debby B.D., Ganor O., Yasmin M., David L., Nathan K., Ilana T., Dalit S., Smollan G., Galia R. Epidemiology of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* colonization in an intensive care unit. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2012, vol. 31, no. 8, pp. 1811–1817. doi: 10.1007/s10096-011-1506-5
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 mortality after cardiac surgery compared to males: Insights from a national database. *J. Card. Surg.*, 2022, vol. 37, no. 11, pp. 3507–3519. doi: 10.1111/jocs.16928
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 *Klebsiella pneumoniae* with high-risk clones among children in Shanghai. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, 2022, vol. 12: 984180. doi: 10.3389/fcimb.2022.984180
22. El-Mahdy R., El-Kannishy G., Salama H. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* as a hospital-acquired pathogen in the intensive care unit in Mansoura, Egypt. *Germs*, 2018, vol. 8, no. 3, pp. 140–146. doi: 10.18683/germs.2018.1141
23. Ferreira G.B., Donadello J.C.S., Mulinari L.A. Healthcare-associated infections in a cardiac surgery service in Brazil. *Braz. J. Cardiovasc. Surg.*, 2020, vol. 35, no. 5, pp. 614–618. doi: 10.21470/1678-9741-2019-0284
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 *Klebsiella pneumoniae* in a Chinese hospital: a molecular epidemiological study. *Lancet Infect. Dis.*, 2018, vol. 18, no. 1, pp. 37–46. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30489-9
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 cardiopulmonary resuscitation. *PLoS One*, 2020, vol. 15: e0243838. doi: 10.1371/journal.pone.0243838
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., Nelson J.A., VanGosen E.M., Ward T.J., Ozer E.A., van Duin D., Chen L., Kreiswirth B.N., Long S.W., Musser J.M., Bulman Z.P., Wunderink R.G., Hauser A.R. *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates with features of both multidrug-resistance and hypervirulence have unexpectedly low virulence. *Nature Commun.*, 2023, vol. 14, no. 1: 7962. doi: 10.1038/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 *Klebsiella pneumoniae* sequence type 395 in an oncology hospital. *Infect. Genet. Evol.*, 2020, vol. 85: 104527. doi: 10.1016/j.meegid.2020.104527
28. Liu C., Du P., Xiao N., Ji F., Russo T.A., Guo J. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* is emerging as an increasingly prevalent *K. pneumoniae* pathotype responsible for nosocomial and healthcare-associated infections in Beijing, China. *Virulence*, 2020, vol. 11, no. 1, pp. 1215–1224. doi: 10.1080/21505594.2020.1809322
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. *Engl. J. Med.*, 2014, vol. 370, pp. 1198–1208. doi: 10.1056/NEJMoa1306801
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. *Ann. Thorac. Surg.*, 2017, vol. 103, no. 4, pp. 1165–1170. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.12.041
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. *Rev. Cardiovasc. Med.*, 2022, vol. 23, no. 1: 015. doi: 10.31083/j.rcm2301015
32. Podschun R., Ullmann U. *Klebsiella* spp. as Nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. *Clin. Microbiol. Rev.* 1998, vol. 11, no. 4, pp. 589–603. doi: 10.1128/CMR.11.4.589
33. Poerio N., Olimpieri T., Henrici De Angelis L., De Santis F., Thaller M.C., D'Andrea M.M., Fraziano M., Fighting MDR-*Klebsiella pneumoniae* infections by a combined host- and pathogen-directed therapeutic approach. *Front Immunol.*, 2022, vol. 13: 835417. doi: 10.3389/fimmu.2022.835417
34. Pu D., Zhao J., Chang K., Zhuo X., Cao B. “Superbugs” with hypervirulence and carbapenem resistance in *Klebsiella pneumoniae*: the rise of such emerging nosocomial pathogens in China. *Sci. Bull. (Beijing)*, 2023, vol. 68, no. 21, pp. 2658–2670. doi: 10.1016/j.scib.2023.09.040

35. Russo T.A., Marr C.M. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2019, vol. 32, no. 3: e00001-19. doi: 10.1128/CMR.00001-19
36. Schwaber M.J., Klarfeld-Lidji S., Navon-Venezia S., Schwartz D., Leavitt A., Carmeli Y. Predictors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* acquisition among hospitalized adults and effect of acquisition on mortality. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2008, vol. 52, no. 3, pp. 1028–1033. doi: 10.1128/aac.01020-07
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 *Klebsiella pneumoniae* in Russia. *Antibiotics (Basel)*, 2021, vol. 10, no. 6: 691. doi: 10.3390/antibiotics10060691
38. Teramoto S., Yoshida K., Hizawa N. Update on the pathogenesis and management of pneumonia in the elderly-roles of aspiration pneumonia. *Respir. Investig.*, 2015, vol. 53, no. 5, pp. 178–184. doi: 10.1016/j.resinv.2015.01.003
39. Tumbarello M., Treccarichi E.M., De Rosa F.G., Giannella M., Giacobbe D.R., Bassetti M., ISGRI-SITA (Italian Study Group on Resistant Infections of the Società Italiana Terapia Antinfettiva). Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2015, vol. 70, pp. 2133–2143. doi: 10.1093/JAC/DKV086
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. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2021, vol. 40, no. 4, pp. 683–690. doi: 10.1007/s10096-020-04046-9
41. Zardi E.M., Chello M., Zardi D.M., Barbato R., Giacinto O., Mastroianni C., Lusini M. Nosocomial extracardiac infections after cardiac surgery. *Curr. Infect. Dis. Rep.*, 2022, vol. 24, no. 11, pp. 159–171. doi: 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 *Klebsiella pneumoniae* infection. *Infect. Drug. Resist.*, 2023, vol. 20, no. 16, pp. 6767–6779. doi: 10.2147/IDR.S431085

Авторы:

Кузнецова М.В., д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной биотехнологии Института экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук — филиала ПФИЦ УрО РАН, г. Пермь, Россия;

Михайловская В.С., инженер лаборатории молекулярной биотехнологии Института экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук — филиала ПФИЦ УрО РАН, г. Пермь, Россия; магистр АНО ВО Научно-технологический университет «Сириус», федеральная территория «Сириус», Россия;

Кудрявцева Л.Г., к.м.н., врач-эпидемиолог, зав. эпидемиологическим отделом Федерального центра сердечно-сосудистой хирургии имени С.Г. Суханова МЗ России, г. Пермь, Россия;

Сергеев В.И., д.м.н., профессор кафедры эпидемиологии и гигиены ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера МЗ РФ, г. Пермь, Россия.

Authors:

Kuznetsova M.V., DSc (Medicine), Leading Researcher, Laboratory of Molecular Biotechnology, Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Ural Branch Russian Academy of Sciences, Perm, Russian Federation;

Mihailovskaya V.S., Engineer, Laboratory of Molecular Biotechnology, Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Ural Branch Russian Academy of Sciences, Perm, Russian Federation; Master, Sirius University of Science and Technology, Sirius Federal Territory, Russian Federation;

Kudryavtseva L.G., PhD (Medicine), Head of the Epidemiological Department, Doctor-Epidemiologist, Federal Center for Cardiovascular Surgery named after S.G. Sukhanov, Perm, Russian Federation;

Sergevni V.I., DSc (Medicine), Professor, Department of Epidemiology and Hygiene, Perm State Medical University named after academician E.A. Wagner, Perm, Russian Federation.