Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet
2025, vol. 15, no. 4, pp. 749–756

Инфекция и иммунитет
2025, Т. 15, № 4, с. 749–756

БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* С КЛАССИЧЕСКИМ И ГИПЕРМУКОИДНЫМ ФЕНОТИПОМ, ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ ПАЦИЕНТОВ ОТДЕЛЕНИЯ РЕАНИМАЦИИ

О.А. Исаенко[1,2], Ю.В. Захарова[1], Т.С. Куприенко[1,2]

[1] ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Кемерово, Россия
[2] ГАУЗ Кузбасская клиническая больница скорой медицинской помощи имени М.А. Подгорбунского, г. Кемерово, Россия

Резюме. *Введение.* Существуют противоречивые данные о биологических свойствах гипермукоидных *Klebsiella pneumoniae*, поэтому в практике существуют трудности в дифференциации их патотипа. Целью исследования было сравнение фенотипических свойств субпопуляций гипермукоидных и классических *K. pneumoniae*, выделенных от пациентов отделения реанимации. *Материалы и методы.* Основную группу (n = 24) составили пациенты, у которых выделяли гипермукоидные *K. pneumoniae*, группу контроля (n = 24) — пациенты с классическими клебсиеллами. Изоляцию *K. pneumoniae* из различного биоматериала проводили бактериологическим методом, видовую идентификацию — на микробиологическом анализаторе «ErbaScan» (Erba Mannheim, Чехия) с использованием «Entero-Rapid 24» (Erba Lachema, Чехия). Продукцию липаз изучали на Tributryn Agar Base (HIMEDIA, Индия), протеаз — на Микро-ЖЕЛАТИНАЗА (НИЦФ, Санкт-Петербург), гемолизинов — на 5% кровяном МПА (ФБУН ГНЦ ПМБ, Оболенск), наличие β-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) исследовали методом двойных дисков, чувствительность к фагам — методом «SPOT»-теста. Для обработки данных использовали параметрические и непараметрические методы статистики. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. *Результаты.* Частота обнаружения у пациентов реанимационного отделения *K. pneumoniae* с гипермукоидным фенотипом составила 23,1%, в 66,7% случаев они были выделены из мокроты. Гипермукоидные *K. pneumoniae* имели сходную с классическими клебсиеллами частоту продукции таких факторов вирулентности, как липаза (70,8 и 54,2% соответственно; $p = 0,927$), гемолизины (45,8 и 50% соответственно; $p = 0,773$), протеазы (12,5 и 33,3% соответственно; $p = 0,086$). У гипермукоидных и классических клебсиелл отмечали отсутствие различий по частоте продукции БЛРС (75 и 62,5% соответственно; OR = 1,8; 95% CI 0,521–6,218, $p = 0,351$) и бактериофагорезистентности ($p > 0,05$). При инфекционных процессах, ассоциированных с гипермукоидными штаммами, уровень лейкоцитов у пациентов был достоверно ниже, чем при инфекциях, вызванных классическими клебсиеллами ($9,7 \times 10^9$ л против $11,6 \times 10^9$ л; $p = 0,028$). Однако независимо от фенотипа возбудителей пациенты имели сходные сроки пребывания в отделении реанимации (12,5–16 суток; $p = 0,29$) и частоту летальных исходов (58,2–62,5%; $p = 0,77$). *Заключение.* Гипермукоидные *K. pneumoniae* имеют сходную с классическими штаммами частоту продукции факторов инвазии, β-лактамаз расширенного спектра, бактериофагорезистентность, что опре-

Адрес для переписки:
Захарова Юлия Викторовна
650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а, ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России.
Тел.: 8 (3842) 73-28-71 (служебн.). E-mail: yvz@bk.ru

Contacts:
Yuliya V. Zakharova
650056, Russian Federation, Kemerovo, Voroshilova str., 22a, Kemerovo State Medical University.
Phone: +7 (3842) 73-28-71 (office). E-mail: yvz@bk.ru

Для цитирования:
Исаенко О.А., Захарова Ю.В., Куприенко Т.С. Биологические свойства Klebsiella pneumoniae с классическим и гипермукоидным фенотипом, выделенных от пациентов отделения реанимации // Инфекция и иммунитет. 2025. Т. 15, № 4. С. 749–756. doi: 10.15789/2220-7619-BPO-17848

Citation:
Isaenko O.A., Zakharova Yu.V., Kuprienko T.S. Biological properties of Klebsiella pneumoniae with classical and hypermucoid phenotype isolated from intensive care unit patients // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2025, vol. 15, no. 4, pp. 749–756. doi: 10.15789/2220-7619-BPO-17848

© Исаенко О.А., Захарова Ю.В., Куприенко Т.С., 2025

DOI: http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-BPO-17848

Статья доступна по лицензии Creative Commons Attribution 4.0
The article can be used under the Creative Commons Attribution 4.0 License

деляет единые подходы в лечении пациентов. Гипермукоидный фенотип бактерий ассоциирован с более низкими уровнями лейкоцитов, что необходимо учитывать для оценки тяжести инфекционного процесса у пациентов.

Ключевые слова: *K. pneumoniae, гипермукоидный фенотип, классический фенотип, факторы вирулентности, резистентность к фагам, β-лактамазы.*

BIOLOGICAL PROPERTIES OF *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* WITH CLASSICAL AND HYPERMUCOID PHENOTYPE ISOLATED FROM INTENSIVE CARE UNIT PATIENTS

Isaenko O.A.[a,b], Zakharova Yu.V.[a], Kuprienko T.S.[a,b]

[a] *Kemerovo State Medical Academy of Ministry of Health of Russia, Kemerovo, Russian Federation*
[b] *Kuzbass Clinical Hospital of Emergency Medicine named after M.A. Podgorbunsky, Kemerovo, Russian Federation*

Abstract. *Introduction*. There are conflicting data on the biological properties of hypermucoid *Klebsiella pneumoniae*, so in practice there are difficulties in differentiating their pathotype. The aim of the study was to compare phenotypic properties for subpopulations of hypermucoid and classical *K. pneumoniae* isolated from intensive care unit patients. *Materials and methods.* The main group (n = 24) consisted of patients with hypermucoid *K. pneumoniae*, the control group (n = 24) consisted of patients infected with classical klebsiella. Isolation of *K. pneumoniae* from different biomaterial sources was performed by bacteriological method, identification — with "ErbaScan" microbiological analyzer using "Entero-Rapid 24" (Erba Lachema, Czech Republic). Lipase production was studied on Tributryn Agar Base (HIMEDIA, India), protease — on Micro-GELATINase (NICF, St. Petersburg), hemolysins — on 5% blood MPA (FBUN GSC PMB, Obolensk), presence of extended-spectrum β-lactamases (ESBLs) was investigated by the double-disc method, and sensitivity to phages by the SPOT test. Parametric and nonparametric statistical methods were used to process the data. The differences were considered significant at $p < 0.05$. *Results.* The detection rate of *K. pneumoniae* with a hypermucoid phenotype in intensive care unit patients was 23.1%; in 66.7% of cases these bacteria were isolated from sputum. Hypermucoid *K. pneumoniae* had a similar frequency of virulence factors production such as lipase (70.8% and 54.2%, respectively; $p = 0.927$), hemolysins (45.8% and 50%, respectively; $p = 0.773$), proteases (12.5% and 33.3%, respectively; $p = 0.086$). In hypermucoid and classical klebsiella, there were no differences in the frequency of ESBLs production (75% and 62.5%, respectively; OR = 1.8; 95% CI 0.521–6.218, $p = 0.351$) and the frequency of bacteriophage resistance ($p > 0.05$). In infectious processes associated with hypermucoid klebsiella strains, the level of patient leukocytes was significantly lower than in case of classical klebsiella infections (9.7×10^9 l vs 11.6×10^9 l; $p = 0.028$). However, regardless of the pathogen phenotype, patients had similar lengths of stay in the intensive care unit (12.5–16 days; $p = 0.29$) and mortality rates (58.2–62.5%; $p = 0.77$). *Conclusion*. Hypermucoid *K. pneumoniae* show a similar frequency of producing invasion factors, extended-spectrum beta-lactamases, and bacteriophage resistance to classical strains, which determines common approaches in the treatment of patients. The hypermucoid phenotype of bacteria is associated with lower levels of leukocytes, which must be taken into account to assess infection severity in patients.

Key words: *K. pneumoniae, hypermucoid phenotype, classical phenotype, virulence factors, resistance to phages, beta-lactamases.*

Введение

Клебсиеллы остаются ведущими клинически значимыми микроорганизмами в отделениях реанимации и интенсивной терапии [9, 10]. Они вызывают инфекции кровотока [20], дыхательных и мочевыводящих путей [7, 17], появляются данные об их роли в возникновении абсцессов печени и головного мозга, перикардитов и эндокардитов [10, 12, 19]. Большая значимость клебсиелл связана с высокими адаптационными способностями данных микроорганизмов, как к окружающей среде [2, 11], так и к факторам иммунной защиты человека [4, 8] и резистентностью к антимикробным препаратам (АМП) [3, 5, 9], что послужило основой для включения этих бактерий в группу приоритетных патогенов с растущей лекарственной устойчивостью ESKAPE (E — *Enterococcus faecium*, S — *Staphylococcus aureus*, K — *Klebsiella pneumoniae*, A — *Acinetobacter baumannii*, P — *Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter* spp.), представляющих серьезную угрозу человечеству [18].

Данные последних лет свидетельствуют о появлении наряду с классическими *Klebsiella pneumoniae* (cKp), вызывающими инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, гипервирулентных (hvKp), обладающих способностью вызывать тяжелые внебольничные инфекции [11, 13, 16]. Такие штаммы на мышиных моделях демонстрируют низкие летальные дозы (LD_{50}) — менее 3 lg КОЕ, тогда как классические клебсиеллы (cKp) не вызывают летальный исход у мышей даже в дозах 6 lg КОЕ [13]. Гипервирулентные клебсиеллы (hvKp) отличаются продукцией сидерофоров, в частности аэробактина, биопленкообразованием, продукцией колибактина — экзотоксина, повреж-

дающего ДНК эукариотических клеток [13, 14, 15]. С популяцией гипервирулентных клебсиелл ассоциированы штаммы, обладающие гипермукоидным фенотипом (hmKp), способные продуцировать большое количество слизи [6]. Показано, что дополнительный к капсуле слой слизи из различных углеводов, защищает бактерии в организме человека от факторов врожденного иммунитета, нарушает выработку провоспалительных цитокинов и молекул межклеточной адгезии ICAM (Intercellular Adhesion Molecule), а выявляется данный фенотип бактерий в простом культуральном «стринг»-тесте (тянущаяся от колонии за петлей нить более 5 мм) [17]. Ген *rmpA* является положительным регулятором гиперпродукции капсульных полисахаридов у *K. pneumoniae* и используется как маркер вирулентных штаммов с гипермукоидным фенотипом [1, 13]. Однако существуют противоречивые данные о биологических свойствах гипермукоидных штаммов *K. pneumoniae* по распространенности других, нежели капсула и слизь, факторов вирулентности, частоте резистентности к антимикробным препаратам — антибиотикам, бактериофагам, дезинфектантам [1, 6], поэтому в микробиологической практике существуют трудности в четкой дифференциации патотипа гипермукоидных клебсиелл, а у пациентов затруднено прогнозирование тяжести инфекционного процесса и исходов заболевания.

Цель исследования — сравнение фенотипических свойств, субпопуляций гипермукоидных и классических *K. pneumoniae*, выделенных от пациентов отделения реанимации.

Материалы и методы

Исследование осуществлялось в реанимационно-анестезиологическом отделении (РАО) на базе крупного многопрофильного стационара Кемеровской области — Кузбасса ГАУЗ «Кузбасская клиническая больница скорой медицинской помощи имени М.А. Подгорбунского» в 2024 г. Дизайн медицинского исследования — клиническое, ретроспективное (retrospective study) с формированием метчированных пар основной и контрольной группы.

Были проанализированы клинико-лабораторные данные 104 пациентов с различными формами внекишечных клебсиеллезных инфекций. Из популяции пациентов реанимационного отделения, от которых выделяли *K. pneumoniae* с гипермукоидным фенотипом, была сформирована основная группа (n = 24). Группу контроля составили пациенты с инфекциями клебсиеллезной этиологии той же локализации, но штаммы клебсиелл на питательных средах формировали классические колонии (n = 24). Критерием невключения/исключения из групп была ВИЧ-инфекция. Сформированные группы характеризовались сходными возрастно-половыми характеристиками: средний возраст пациентов основной группы составил 60,9±3,38 лет, в группе контроля — 64,8±3,65 лет (p = 0,44); мужчин в основной группе было 17 (70,8%) человек, в группе контроля — 15 (62,5%) (p = 0,54). Все пациенты при поступлении в стационар были проинформированы о целях, методах клинико-лабораторных исследований, медицинских манипуляций и возможных осложнениях, о чем подписывали информированное согласие. Также пациенты давали разрешение на обработку персональных данных. Исследование одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Кемеровского государственного медицинского университета» Минздрава России (протокол № 331/к от 11.01.2024).

Изоляцию *K. pneumoniae* из различного биоматериала (мокрота, моча, раневое отделяемое) проводили в рамках бактериологического выявления клинически значимых возбудителей на дифференциально-диагностической среде Эндо (ФБУН ГНЦ ПМБ, Оболенск). Посевы биоматериала осуществляли количественно: посев мочи и раневого отделяемого осуществляли методом четырехсекторного посева по Голду; мокроту после разжижения карбоцистеином титровали, с последующим высевом из разведений 10^{-3} и 10^{-5}. Через 24 часа инкубации при 37°C, изучали культуральные свойства бактерий и подсчитывали подозрительные колонии. Диагностически значимыми считали количественное содержание микробов в биоматериале не менее 5 lg КОЕ/мл.

Со слизисто-вязкими колониями проводили постановку «стринг»-теста. Штаммы считали гипермукоидными при наличии тянущейся за петлей нити длиной более 5 мм. Для обнаружения капсул у клебсиелл использовали набор Микро-ГИНС-НИЦФ (НИЦФ, СПБ), визуализацию под иммерсией проводили на микроскопе «Primo Star Zeiss» (Carl Zeiss, Германия). Далее осуществляли видовую идентификацию клебсиелл с использованием «Entero-Rapid 24» (Erba Lachema, Чехия) на микробиологическом анализаторе «ErbaScan» (Erba Mannheim, Чехия).

Продукцию клебсиеллами липаз изучали на Tributryn Agar Base (HIMEDIA, Индия), протеолитическую активность — с помощью набора Микро-ЖЕЛАТИНАЗА (НИЦФ, Санкт-Петербург), гемолитические свойства — на 5% кровяном МПА (ФБУН ГНЦ ПМБ, Оболенск).

Наличие у *K. pneumoniae* β-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) изучали фенотипическим методом двойных дисков на ага-

ре Мюллера–Хинтон (ФБУН ГНЦ ПМБ, Оболенск)[1]. Использовали диски с цефотаксимом (30 мкг/диск), с цефтазидимом (30 мкг/диск), с амоксициллином/клавуланатом (20/10 мкг/диск). Методом «SPOT»-теста изучали чувствительность/резистентность клебсиелл к следующим коммерческим бактериофагам производства АО НПО «Микроген»: «Интести-бактериофагу», «Секста-фагу: пиобактериофагу поливалентному», «Пиобактериофагу поливалентному очищенному», фагу «Бактериофагу клебсиелл пневмонии очищенному», к «Бактериофагу клебсиелл поливалентному очищенному»[2].

Анкетные и клинико-лабораторные показатели пациентов получали выкопировкой данных из медицинской карты стационарного больного (форма 003/у).

Весь массив данных обрабатывали с помощью статистической программы IBM SPSS Statistics/PS IMAGO («IBM/Predictive Solutions»). Для выбора методов обработки цифрового материала оценивали критерий Колмогорова–Смирнова. Использовали медиану (Me) и 25 и 75 квартили (Q_1; Q_3) или среднюю арифметическую с ошибкой средней (M±m) для представления количественных показателей, качественные данные приведены в абсолютных и относительных числах. При нормальном распределении данных для сравнения показателей в двух независимых выборках использовали односторонний критерий t Стьюдента, при отсутствии нормального распределения пользовались непараметрическими показателями — критерием Манна–Уитни (U) и критерием χ^2. Для количественной оценки тесноты связи между сравниваемыми группами использовали отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (95% CI (confidence interval). Различия в основной и контрольной группах считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

В результате ретроспективного анализа за 2024 год установлено, что клебсиеллы чаще поражали дыхательные пути — они были выделены из мокроты 68 пациентов ОРИТ (65,4%). На втором месте в структуре поражений находились мочевыводящие пути: из мочи клебсиеллы были изолированы у 17 (16,3%) пациентов, у 11 (10,6%) человек были выделены из крови, у 8 (7,7%) — из раневого отделяемого.

Штаммы с гипермукоидным фенотипом были изолированы у 24 (23,1%) пациентов: у 16 (66,7%) из мокроты, у 4 (16,7%) из раневого отделяемого, у 3 (12,5%) из мочи и у 1 (4,2%) из крови. Количественное содержание клебсиелл в мокроте составило 6 (6,0; 7,0) lg КОЕ/мл, в моче 5 (5,0; 6,0) lg КОЕ/мл, в раневом отделяемом 4 (4,0; 6,0) lg КОЕ/г.

Независимо от фенотипа *K. pneumoniae* обладали такими факторами вирулентности как липаза, протеаза (желатиназа) и гемолизины (α и β). При этом разницы в частоте экспрессии этих факторов вирулентности в зависимости от фенотипа выявлено не было (табл.).

У всех гипермукоидных штаммов клебсиелл в мазках регистрировали толстую капсулу, которая превышала диаметр самой бактерии в 2–3 раза. У классических клебсиелл толщина капсулы не превышала диаметра клетки. При этом установлено, что частота продукции БЛРС у штаммов с разным фенотипом не отличалась. Среди гипермукоидных *K. pneumoniae* 18 (75%) штаммов обладали БЛРС, среди классических — 15 (62,5%) (OR = 1,8, 95% CI 0,521–6,218, p = 0,351).

Установлено отсутствие различий по частоте резистентности клебсиелл с разным фенотипом к коммерческим бактериофагам ($p > 0,05$) (рис.).

Независимо от фенотипа клебсиелл самая высокая фагорезистентность была зарегистрирована по отношению к «Интести-бактериофагу» ($\chi^2 = 0,356$, df = 1, p = 0,55) (рис. 1). Также *K. pneumoniae* проявляли одинаково высокую частоту устойчивости к «Бактериофагу клебсиелл пневмонии очищенному» ($\chi^2 = 1,231$, df = 1, p = 0,27), «Секста-фагу: пиобактериофагу поливалентному» ($\chi^2 = 0,118$, df = 1, p = 0,73). Самая низкая устойчивость как у классических, так и у гипермукоидных клебсиелл была к «Бактериофагу клебсиелл поливалентному очищенному» ($\chi^2 = 0,343$, df = 1, p = 0,56) (рис.).

Далее была произведена оценка клинико-лабораторных показателей пациентов, у которых выделяли клебсиеллы с разным фенотипом. Установлено, что уровень лейкоцитов у пациентов основной группы был достоверно ниже, чем у пациентов группы контроля — $9,7 \times 10^9$ л (5,5; 13,3) против $11,6 \times 10^9$ л (5,0; 16,6) (p = 0,028). При поражении легких гипермукоидными клебсиеллами уровень сатурации у пациентов составил 92,84±2,97%, в группе контроля уровень сатурации был сходным — 89,47±3,43% (p = 0,46). Несмотря на менее выраженную ин-

[1] МУК 4.2.1890-04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам»: методические указания: издание официальное: утвержден и введен в действие Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации Г.Г. Онищенко 4 марта 2004 г. М., 2004.

[2] МР 3.5.1.0101-15 «Биологический метод дезинфекции с использованием бактериофагов»: методические рекомендации: разработчик Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора. М., 2016.

Таблица. Частота обнаружения некоторых факторов вирулентности у *Klebsiella pneumoniae* с гипермукоидным и классическим фенотипом

Table. Frequency of detection of certain virulence factors in *Klebsiella pneumoniae* with hypermucoid and classical phenotypes

Фактор вирулентности Virulence factor	**Гипермукоидный фенотип (n = 24), абс./отн. (%)** Hypermucoid phenotype (n = 24), abs./rel. (%)	**Классический фенотип (n = 24), абс./отн. (%)** Classic phenotype (n = 24), abs./rel. (%)	**Значение критерия χ^2 (1)** Criterion value χ^2 (1)	**Уровень значимости p** Significance level p
Гемолизин Hemolysin	11/45,8	12/50	0,083	0,773
Липаза Lipase	17/70,8	13/54,2	0,008	0,927
Протеаза Protease	3/12,5	8/33,3	2,948	0,086

тенсивность воспалительного процесса у пациентов основной группы, длительность пребывания и частота летальных исходов не отличалась. Пациенты основной группы в среднем находились в отделении реанимации 16 (6; 34) суток, пациенты группы сравнения — 12,5 (5; 28) (p = 0,29). Частота летальных исходов среди пациентов основной группы составила 62,5%, в группе контроля — 58,2% (OR = 1,9, 95% CI 0,374–3,791, p = 0,77).

Обсуждение

Большая клиническая значимость *K. pneumoniae*, а также циркуляция в разных стационарах специфических субпопуляций и генетических линий клебсиелл [2, 3, 9] обусловливает важность оценки их биологических свойств, имеющих значение для прогнозирования характера течения инфекционного процесса и определения стратегии лекарственной помощи пациентам [5, 11, 16]. Появление данных о принадлежности *K. pneumoniae* с гипермукоидным фенотипом к гипервирулентным линиям вызывает озабоченность медицинского сообщества, вследствие их высокой адаптации к условиям внутрибольничной среды (высушиванию, действию дезинфектантов, антисептиков), резистентности к фагоцитозу, катионным пептидам, комплемент-зависимому лизису в организме человека, что приводит к вспышкам внутрибольничных инфекций [6, 20]. Отнесение их к субпопуляции гипервирулентных клебсиелл связано с тем, что бактерии, образующие толстую капсулу и продуцирующие слизь, продемонстрировали на животных моделях низкие летальные дозы [1, 11]. Однако по мнению ряда авторов не все гипермукоидные клебсиеллы гипервирулентны тем более, что штаммы, продуцирующие слизь, довольно часто выделяются из кишечника, из носа при микроэкологических нарушениях [1, 8, 19]. Наличие противоречий делает актуальным оценку частоты встречаемости в субпопуляции *K. pneumoniae* с гипермукоидным фенотипом факторов вирулентности и антимикробной резистентности.

По результатам исследования установлено, что в отделении реанимации крупного многопрофильного стационара г. Кемерова *K. pneumoniae* являются доминирующими возбудителями заболеваний нижних дыхательных

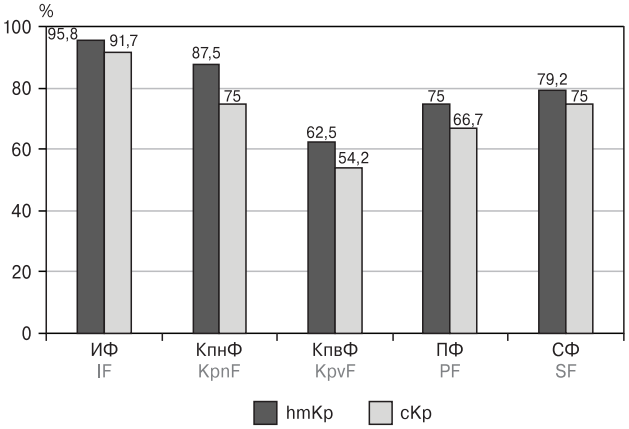

Рисунок. Частота фагорезистентности *Klebsiella pneumoniae* с гипермукоидным и классическим фенотипом (в %)

Figure. Frequency of phage resistance of *Klebsiella pneumoniae* with hypermucoid and classical phenotype (in %)

Примечание. hmKp — *K. pneumoniae* с гипермукоидным фенотипом, cKp — *K. pneumoniae* с классическим фенотипом; ИФ — «Интести-бактериофаг», КпнФ — «Бактериофаг клебсиелл пневмонии очищенный», КпвФ — «Бактериофаг клебсиелл поливалентный очищенный», ПФ — «Пиобактериофаг поливалентный очищенный», СФ — «Секста-фаг: пиобактериофаг поливалентный».

Note. hmKp — *K. pneumoniae* with a hypermucoid phenotype, cKp — *K. pneumoniae* with a classic phenotype; IF — “Intesti-bacteriophage”, KpnF — “Purified Klebsiella pneumonia bacteriophage”, KpvF — “Purified polyvalent Klebsiella bacteriophage”, PF — “Purified polyvalent pyobacteriophage”, SF — “Sexta-phage: polyvalent pyobacteriophage”.

путей и мочевыводящей системы, что согласуется с данными отечественных и зарубежных исследователей [9, 10]. Частота обнаружения клебсиелл с гипермукоидным фенотипом составила 23,1%, при этом чаще всего они были выделены из мокроты и раневого отделяемого пациентов. Зависимость выделения слизеобразующих штаммов от локуса, вероятно, обусловлено наличием специфических условий для активации у бактерий генов, контролирующих продукцию капсульных полисахаридов. Так известно, что экспрессия хромосомного гена *rcsB*, кодирующего белки двухкомпонентной регуляторной системы синтеза капсульных биополимеров, инициируется под действием активных форм кислорода, продуктов деградации пептидогликана клеточных стенок, лизоцима [11]. Этот ген определяет адаптивный потенциал у *K. pneumoniae* и он обнаружен у штаммов, вегетирующих в организме человека, животных, обитающих в окружающей среде [2]. В некоторых случаях клебсиеллы получают в результате генетических рекомбинаций плазмидный ген *rmpA* (англ. regulator of mucoid phenotype A), наличие которого является маркером гипервирулентного патотипа клебсиелл [13, 14]. В связи с ограничениями данного исследования, связанными с отсутствием определения у штаммов генетических детерминант вирулентности и коротким периодом наблюдения за циркулирующими клебсиеллами, очевидным является перспективность соотнесения условий, формирующихся в биотопе макроорганизма и частоты гиперпродукции слизи бактериями. Это позволит прогнозировать по клинико-лабораторным показателям конкретного пациента вероятность выделения гипермукоидных/гипервирулентных штаммов.

Выделенные гипермукоидные штаммы клебсиелл не отличались от классических по частоте продукции факторов вирулентности, играющих важную роль в инвазии бактерий — липаз, протеаз, гемолизинов. По современным представлениям капсула и слизь являются основными патогенетически значимыми факторами гипермукоидных *K. pneumoniae* и в то же время они являются барьером для обмена генетическим материалом и адсорбции некоторых бактериофагов на рецепторах бактериальных клеток, поэтому высказывается мнение о низкой резистентности таких штаммов к антибиотикам и бактериофагам [6]. Это, в свою очередь, определяет круг вопросов по стратегии антибактериальной терапии. В данном исследовании установлено, что слизеобразующие *K. pneumoniae* продуцировали БЛРС с такой же частотой, что и штаммы с классическим фенотипом. Все штаммы клебсиелл продемонстрировали низкую чувствительность к коммерческим бактериофагам, что обусловлено, видимо, региональной нечувствительностью штаммов к используемым в производстве генетическим линиям фагов. Это ограничивает эмпирическое применение данных иммунобиологических препаратов для лечения пациентов. Таким образом, в виду сходства у клебсиелл с разным фенотипом антимикробной устойчивости, подходы в лечении пациентов будут едиными.

На животных моделях показано, что толстая капсула и большое количество слизи у гипермукоидных штамммов клебсиелл нарушают фагоцитоз в организме хозяина на стадии хемотаксиса и адгезии, снижают выработку молекул межклеточной адгезии и активацию системы комплемента, что сопровождается замедлением миграции лейкоцитов в очаг воспаления [11]. Действительно, у пациентов основной группы было зарегистрировано снижение активности воспалительного процесса — уровень лейкоцитов был достоверно ниже, чем при воспалении, вызванными классическими клебсиеллами. При этом показатели уровня лейкоцитов приближались к верхней границе физиологической нормы $9{,}7 \times 10^9$ л (5,5; 13,3), но уровень сатурации при пневмониях, длительность пребывания и частота летальных исходов у таких пациентов были такими же, как и у пациентов с клебсиеллезными инфекциями, вызванными классическими штаммами. Это необходимо учитывать в клинической практике при оценке тяжести инфекционного процесса у пациентов с гипермукоидными штаммами *K. pneumoniae* и при определении тактики их лечения.

Выводы

Частота обнаружения *K. pneumoniae* с гипермукоидным фенотипом у пациентов отделения реанимации составила 23,1%, в 66,7% случаев они были выделены из мокроты, что свидетельствует о сохранении клинической значимости этого фенотипа клебсиелл в развитии пневмоний.

Гипермукоидные *K. pneumoniae* имели сходную с классическими клебсиеллами частоту продукции таких факторов вирулентности, как липаза ($p = 0{,}927$), гемолизины ($p = 0{,}773$), протеазы ($p = 0{,}086$). У гипермукоидных и классических клебсиелл отмечали отсутствие различий по частоте продукции БЛРС ($p = 0{,}351$) и частоте бактериофагорезистентности ($p > 0{,}05$), что позволяет использовать единые схемы лечения пациентов с инфекционными процессами, вызванными *K. pneumoniae* с разным фенотипом.

При инфекционных процессах, ассоциированных с гипермукоидными штаммами, уровень лейкоцитов у пациентов достоверно

ниже, чем при инфекциях, вызванных классическими клебсиеллами (p = 0,028), что должно учитываться при интерпретации лабораторных данных. Однако независимо от фенотипа возбудителей пациенты имели сходные сроки пребывания в реанимационном отделении (p = 0,29) и частоту летальных исходов (p = 0,77).

Благодарности

Коллектив исследователей выражает благодарность Бикановой М.Г. — старшему преподавателю кафедры микробиологии и вирусологии за помощь в микробиологических исследованиях.

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. Бардашева А.В., Фоменко Н.В., Калымбетова Т.В., Бабкин И.В., Кретьен С.О., Жираковская Е.В., Тикунова Н.В., Морозова В.В. Генетическая характеристика клинических изолятов клебсиелл, циркулирующих в Новосибирске // Вавиловский журнал генетики и селекции. 2021. Т. 25, № 2. С. 234–245. [Bardasheva A.V., Fomenko N.V., Kalymbetova T.V., Babkin I.V., Chretien S.O., Zhirakovskaya E.V., Tikunova N.V., Morozova V.V. Genetic characteristics of clinical Klebsiella isolates circulating in Novosibirsk. *Vavilovskii zhurnal genetiki i selektsii = Vavilovsky Journal of Genetics and Breeding, 2021, vol. 25, no. 2, pp. 234–245. (In Russ.)*] *doi: 10.18699/VJ21.49-o*
3. Бонда Н.А., Стома И.О., Осипкина О.В., Зятьков А.А., Шафорост А.С., Карпова Е.В., Тапальский Д.В. Молекулярно-генетические маркеры резистентности и вирулентности инвазивных штаммов Klebsiella pneumoniae по данным полногеномного секвенирования // Проблемы здоровья и экологии. 2023. Т. 20, № 1. С. 7–15. [Bonda N.A., Stoma I.O., Osipkina O.V., Zyatkov A.A., Shaforost A.S., Karpova E.V., Tapalsky D.V. Molecular genetic markers of resistance and virulence of invasive strains of Klebsiella pneumoniae according to genome-wide sequencing. *Problemy zdorovya i ekologii = Health and Environmental Issues, 2023, vol. 20, no. 1, pp. 7–15. (In Russ.)*] *doi: 10.51523/2708-6011.2023-20-1-01*
4. Бухарин О.В. Адаптивные стратегии взаимодействия возбудителя и хозяина при инфекции // Вестник Российской академии наук. 2018. Т. 88, № 7. С. 637–643. [Bukharin O.V. Adaptive strategies of interaction between the pathogen and the host in infection. *Vestnik Rossiiskoi akademii nauk = Bulletin of the Russian Academy of Sciences, 2018, vol. 88, no. 7, pp. 637–643. (In Russ.)*] *doi: 10.31857/S086958730000087-3*
5. Карпов О.Э., Гусаров В.Г., Камышова Д.А., Орлова О.А., Петрова Л.В., Хакулова А.Э., Пивкина А.И., Замятин М.Н. Оценка эффективности применения стратегии сдерживания антибиотикорезистентности: результаты десятилетнего исследования в многопрофильном стационаре // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2023. Т. 25, № 3. С. 283–295. [Karpov O.E., Gusarov V.G., Kamyshova D.A., Orlova O.A., Petrova L.V., Khakulova A.E., Pivkina A.I., Zamyatin M.N. Evaluation of the effectiveness of the antibiotic resistance control strategy: results of a ten-year study in a multidisciplinary hospital. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy, 2023, vol. 25, no. 3, pp. 283–295. (In Russ.)*] *doi: 10.36488/cmac.2023.3.283-295*
6. Козлова А.И., Тапальский Д.В. Чувствительность к антибиотикам и бактериофагам клинических изолятов Klebsiella pneumoniae с классическим и гипермукоидным фенотипами // Военная медицина. 2019. Т. 50, № 1. С. 44–48. [Kozlova A.I., Tapalskiy D.V. Sensitivity to antibiotics and bacteriophages of clinical isolates of Klebsiella pneumoniae with classical and hypermucoid phenotypes. *Voennaya meditsina = Military Medicine, 2019, vol. 50, no. 1, pp. 44–48. (In Russ.)*]
7. Леванова Л.А., Марковская А.А., Отдушкина Л.Ю., Захарова Ю.В. Роль кишечной микробиоты в развитии инфекций мочевыводящих путей у детей // Фундаментальная и клиническая медицина. 2021. Т. 6, № 2. С. 24–30. [Levanova L.A., Markovskaya A.A., Vydushina L.Yu., Zakharova Yu.V. The role of intestinal microbiota in the development of urinary tract infections in children. *Fundamentalnaya i klinicheskaya meditsina = Fundamental and Clinical Medicine, 2021, vol. 6, no. 2, pp. 24–30. (In Russ.)*] *doi: 10.23946/2500-0764-2021-6-2-24-30*
8. Немченко У.М., Кунгурцева Е.А., Савелькаева М.В., Григорова Е.В., Иванова Е.И., Туник Т.В., Рычкова Л.В. Микробиоценоз толстого кишечника и способность к биопленкообразованию штаммов Klebsiella spp. у детей с функциональными гастроинтестинальными расстройствами // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020. Т. 176, № 4. С. 59–64. [Nemchenko U.M., Kungurtseva E.A., Savelkaeva M.V., Grigorova E.V., Ivanova E.I., Tunik T.V., Rychkova L.V. Microbiocenosis of the large intestine and the ability to biofilm Klebsiella spp strains in children with functional gastrointestinal disorders. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology, 2020, vol. 176, no. 4, pp. 59–64. (In Russ.)*] *doi: 10.31146/1682-8658-ecg-176-4-59-64*
9. Новикова И.Е., Садеева З.З., Алябьева Н.М., Самойлова Е.А., Карасева О.В., Янюшкина 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., Samoilova E.A., Karaseva O.V., Yanushkina O.G., Lazareva A.V. Antibiotic resistance and virulence of carbapenem-resistant strains of Klebsiella pneumoniae isolated from children in intensive care and surgical departments. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology, 2023, vol. 100, no. 4, pp. 321–332. (In Russ.)*] *doi: 10.36233/0372-9311-373*
10. Степанова Т.Ф., Катаева Л.В., Посоюзных О.В., Богун А.Г., Кисличкина А.А., Тран Т.Н. Структура ESKAPE-патогенов, изолированных от пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии новорождённых Национального госпиталя педиатрии г. Ханой, Социалистическая Республика Вьетнам // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2023. Т. 100, № 2. С. 168–177. [Stepanova T.F., Kataeva L.V., Posoyuznykh O.V., Bogun A.G., Kislichkina A.A., Tran T.N. The structure of ESKAPE pathogens isolated from patients of the Neonatal Intensive Care Unit at the National Hospital

of Pediatrics, Hanoi, Socialist Republic of Vietnam. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology, 2023, vol. 100, no. 2, pp. 168–177. (In Russ.)*] *doi: 10.36233/0372-9311-329*

11. Чеботарь И.В., Бочарова Ю.А., Подопригора И.В., Шагин Д.А. Почему Klebsiella pneumoniae становится лидирующим оппортунистическим патогеном // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2020. Т. 22, № 1. С. 4–19. [Chebotar I.V., Bocharova Yu.A., Podoprigora I.V., Shagin D.A. Why Klebsiella pneumoniae is becoming 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/cmac.2020.1.4-19*
12. Castro J., Oliveira R., Araújo S., Silva S., Brinks E., Almeida C., Oliveira H., Cho G., Fernandes L., Franz Ch., Saavedra M.J. Multidrug-resistant Klebsiella pneumoniae and Klebsiella variicola isolated from patients in Portuguese hospitals: Genomic and phenotypic characterization. *Microbe, 2024, vol. 5: 100172. doi: 10.1016/j.microb.2024.100172*
13. Chu W.H.W., Tan Y.H., Tan S.Y., Chen Y., Yong M., Lye D.C., Kalimuddin S., Archuleta S., Gan Y.-H. Acquisition of regulator on virulence plasmid of hypervirulent Klebsiella allows bacterial lifestyle switch in response to iron. *mBio, 2023, vol. 14, no. 4: e0129723. doi: 10.1128/mbio.01297-23*
14. Deroche L., Rozenholc A., Arrivé F., Martellosio J., Moal G., Thille A.W., Barraud O., Marchand S., Buyck J.M. Emergence of cefiderocol resistance during therapy in NDM-5–producing Klebsiella pneumoniae isolates harboring siderophore receptors mutations. *Int. J. Infect. Dis., 2025, vol. 151: 107321. doi: 10.1016/j.ijid.2024.107321*
15. Dong N., Yang X., Chan E.W-Ch., Zhang R., Chena S. Klebsiella species: taxonomy, hypervirulence and multidrug resistance. *eBioMedicine, 2022, vol. 79: 103998. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.103998*
16. Merla C., Kuka A., Mileto I., Petazzoni G., Gaiarsa S., Vitis D., Ardizzone M., Corbella M., Baldanti F., Cambieri P. One-year surveillance for hypervirulent Klebsiella pneumoniae detected carbapenem-resistant superbugs. *Microbiol. Spectr., 2023, vol. 12, no. 3: e0329223. doi: 10.1128/spectrum.03292-23*
17. Neerhut T., Ninan J., Crozier J., Lawson M., Rhee H. Urgent nephrectomy for rapidly progressive disseminated metastatic hypermucoid Klebsiella. *Urol. Case Rep., 2022, vol. 4: 102157. doi: 10.1016/j.eucr.2022.102157*
18. WHO Bacterial Priority Pathogens List, 2024: bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance. *2024. 72 p. URL: https://www.who.int/publications/i/item/9789240093461*
19. You X., Wang L., Wang H., Xu Y., Chen Y., Xu H., Ji X., Ma X., Xu X. Liver abscess induced by intestinal hypervirulent Klebsiella pneumoniae through down-regulation of tryptophan-IPA-IL22 axis. *iScience, 2024, vol. 27, no. 10: 110849. doi: 10.1016/j.isci.2024.110849*
20. Yu X., Luan J., Suo L., Sun X., Wang H., Zhao Y., Sun T., Liu B., Wang L., Cao H., Qi X. Analysis of clinical characteristics and mortality risk factors in patients with community-acquired pneumonia caused by Klebsiella pneumoniae. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis., 2025, vol. 111, no. 3: 116660. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2024.116660*

Авторы:

Исаенко О.А., соискатель кафедры микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Кемерово, Россия; зав. бактериологической лабораторией ГАУЗ Кузбасская клиническая больница скорой медицинской помощи имени М.А. Подгорбунского, г. Кемерово, Россия;
Захарова Ю.В., д.м.н., доцент, профессор кафедры микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Кемерово, Россия;
Куприенко Т.С., ординатор кафедры микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Кемерово, Россия; врач-стажер бактериологической лаборатории ГАУЗ Кузбасская клиническая больница скорой медицинской помощи имени М.А. Подгорбунского, г. Кемерово, Россия.

Authors:

Isaenko O.A., Applicant of the Department of Microbiology and Virology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation; Head of the Bacteriological Laboratory, Kuzbass Clinical Hospital of Emergency Medicine named after M.A. Podgorbunsky, Kemerovo, Russian Federation;
Zakharova Yu.V., DSc (Medicine), Associate Professor, Professor of the Department of Microbiology and Virology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation;
Kuprienko T.S., Resident Physician, Department of Microbiology and Virology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation; Trainee Physician at the Bacteriological Laboratory, Kuzbass Clinical Hospital of Emergency Medicine named after M.A. Podgorbunsky, Kemerovo, Russian Federation.

Поступила в редакцию 14.01.2025
Принята к печати 07.06.2025

Received 14.01.2025
Accepted 07.06.2025