



КОНВЕРГЕНЦИЯ МНОЖЕСТВЕННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ И ГИПЕРВИРУЛЕНТНОСТИ У *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*

В.А. Агеевец, И.В. Агеевец, С.В. Сидоренко

ФГБУ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Начиная с 2018 г. в России описываются изоляты *Klebsiella pneumoniae*, демонстрирующие конвергенцию гипервирулентных свойств и множественной резистентности к антибиотикам. Проблема гипервирулентного патотипа клебсиелл актуализирована относительно недавно, его начали описывать в восьмидесятых годах в Тихоокеанском регионе. Эти клебсиеллы способны вызывать серьезные внебольничные инфекции у здоровых людей, чем принципиально отличаются от клебсиелл классического патотипа, и изначально они сохраняли чувствительность к большинству антибактериальных препаратов. В 2018–2020 гг. появились сообщения о выделении гипервирулентных изолятов *K. pneumoniae* в Российской Федерации. Гипервирулентность, так же как и множественная резистентность, связана с приобретением дополнительного генетического материала и формированием генетических линий, эффективно поддерживающих эти приобретенные детерминанты. Долгое время было принято считать, что конвергенция свойств множественной резистентности и гипервирулентности маловероятна из-за слишком большого генетического груза, а также разных экологических стратегий одного вида. Распространение гипервирулентных штаммов, в первую очередь, в азиатском регионе, связано с консервативными плазмидами «группы» pLVPK. Консервативность как самих первоначально обнаруженных плазмид вирулентности (типа pLVPK и pK2044), так и генетических линий с ними связанных (преимущественно CG23), вероятно, определяется отсутствием у данных плазмид кластера генов, отвечающих за конъюгацию. Драйвером распространения неконъюгативных плазмид с детерминантами гипервирулентности является клональное распространение, а не горизонтальный перенос генов. Тем не менее после достаточно долгого периода циркуляции плазмид с маркерами гипервирулентности (описываются начиная с 1986 г.) у клебсиелл некоторых генетических линий, произошли события мобилизации детерминант гипервирулентности и, как следствие, включение их в горизонтальный перенос генов в популяции (описанные случаи в 2016 г.), что привело к резкому расширению числа генетических линий и вариантов генетических платформ, несущих гены гипервирулентности. Первые случаи в России hv-MDR-K_{pn} описаны в 2018 г. в Москве на основе анализа коллекции клебсиелл, собранных в 2012–2016 гг. В 2020 и 2021 гг. описаны подобные случаи в Санкт-Петербурге. В случае повторения пессимистичного сценария, который наблюдался последние десять лет в связи с распространением карбапенемаз, эффективности здравоохранения будет нанесен более чем существенный вред.

Ключевые слова: *Klebsiella sp.*, гипервирулентность, множественная резистентность, гибридный патотип, мобильные генетические элементы, эпидемиология.

Адрес для переписки:

Агеевец Владимир Андреевич
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 9,
ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России.
Тел.: 8 911 951-00-97 (моб.).
E-mail: ageevets@list.ru

Contacts:

Vladimir A. Ageevets
197022, Russian Federation, St. Petersburg, Professor Popov str., 9,
Paediatric Research and Clinical Centre for Infectious Diseases.
Phone: +7 911 951-00-97 (mobile).
E-mail: ageevets@list.ru

Для цитирования:

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. doi: 10.15789/2220-7619-COM-1825

Citation:

Ageevets V.A., Ageevets I.V., Sidorenko S.V. Convergence of multiple resistance and hypervirulence in *Klebsiella pneumoniae* // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2022, vol. 12, no. 3, pp. 450–460. doi: 10.15789/2220-7619-COM-1825

Работа поддержана грантом РФФ № 18-75-10117.

This work was supported by the Russian Science Foundation grant no. 18-75-10117.

CONVERGENCE OF MULTIPLE RESISTANCE AND HYPERVIRULENCE IN *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*

Ageevets V.A., Ageevets I.V., Sidorenko S.V.

Paediatric Research and Clinical Centre for Infectious Diseases, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. Since 2018, *Klebsiella pneumoniae* isolates have been described in Russia, demonstrating the convergence of hypervirulent properties and multiple antibiotic resistance. The problem of the *Klebsiella* hypervirulent pathotype has been actualized relatively recently that was progressively described in the 1980s in the Pacific region. These *Klebsiella* spp. can cause serious community-acquired infections in healthy people, which fundamentally differs from the classic *Klebsiella* pathotype initially preserving sensitivity to most antibacterial drugs. In 2018–2020, there were reported detection of hypervirulent *K. pneumoniae* isolates in the Russian Federation. Like multiple resistance, hypervirulence is associated with the acquiring additional genetic material and formation of genetic lineages that effectively support such acquired determinants. For a long time, it was believed that the convergence of multiple resistance and hypervirulence is unlikely due to a large genetic burden as well as different ecological strategies in same species. The spread of hypervirulent strains, primarily in the Asian region, is associated with the conserved plasmids of the pLVPK “group”. The conservatism of both the originally discovered virulence plasmids (such as pLVPK and pK2044) and the genetic lineages associated with them (mainly CG23) is probably determined by the absence of a gene cluster responsible for conjugation in these plasmids. The driver of the spread of non-conjugative plasmids with determinants of hypervirulence is clonal spread, not horizontal gene transfer. Nevertheless, after a sufficiently long period of circulation of plasmids bearing markers of hypervirulence (described since 1986) in *Klebsiella*, a relatively limited number of genetic lineages, there were events of mobilization of the determinants of hypervirulence and, as a consequence, the inclusion in horizontal gene transfer in the population (described cases in 2016), which led to a sharp increase in the number of genetic lineages and variants of genetic platforms carrying hypervirulence genes. In Russia, first cases of hv-MDR-Kpn were described in 2018 in Moscow based on analyzing collection of *Klebsiella* isolated in 2012–2016. In 2020 and 2021, similar cases were described in St. Petersburg. In case of repeated pessimistic scenario observed over the last decade due to spread of carbapenemases, effectiveness of health care will be more than substantially harmed.

Key words: *Klebsiella* sp., hypervirulence, multi-drug resistance, hybrid pathotype, mobile genetic elements, epidemiology.

Введение

Klebsiella pneumoniae (Kp) относится к широко распространенным в окружающей среде (почве и воде) бактериям, она также является постоянным компонентом микробиоты желудочно-кишечного тракта человека, но при этом способна вызывать широкий спектр заболеваний различной степени тяжести как у иммунокомпromетированных, так и компетентных лиц. Поскольку этот вид бактерий не однороден по основным свойствам, принято выделять два патотипа клебсиелл: классические (сKp) и гипервирулентные (hvKp).

Классический патотип является глобально распространенным, именно эти клебсиеллы являются оппортунистами здоровых людей и ведущими возбудителями нозокомиальных инфекций. Они часто демонстрируют множественную резистентность к антибиотикам. Начиная с 2012 г. в России выявляются изоляты Kp, несущие гены карбапенемаз преимущественно NDM-, OXA-48- и реже KPC-типов, причем за прошедшее десятилетие доля таких изолятов в отделениях ОРИТ выросла от единичных случаев до 50%.

Проблема гипервирулентного патотипа клебсиелл актуализирована относительно недавно, его начали описывать в восьмидесятых годах в Тихоокеанском регионе (Тайвань,

Сингапур, Китай). Эти клебсиеллы способны вызывать серьезные внебольничные инфекции у здоровых людей, чем принципиально отличаются от клебсиелл классического патотипа, и изначально они сохраняли чувствительность к большинству антибактериальных препаратов. В 2018–2020 гг. появились сообщения о выделении гипервирулентных изолятов *K. pneumoniae* в Российской Федерации.

Гипервирулентность, так же как и множественная резистентность, связана с приобретением дополнительного генетического материала и формированием генетических линий, эффективно поддерживающих эти приобретенные детерминанты. Долгое время было принято считать, что конвергенция свойств множественной резистентности и гипервирулентности маловероятна из-за слишком большого генетического груза, а также разных экологических стратегий одного вида, в рамках которых приобретение новых детерминант играет адаптационную роль. Однако в 2018 г. увидела свет первая публикация, посвященная появлению клебсиелл, проявляющих одновременно признаки множественной устойчивости и гипервирулентности [15]. На сегодняшний день очевидно существование нескольких генетических путей конвергенции этих признаков. Наибольшая опасность связана с конвергенцией гипервирулентности и устойчивости к карбапенемным

антибиотиками. Настоящий обзор посвящен рассмотрению проблем распространения и механизмов данного явления.

Появление гипервирулентных *K. pneumoniae*

Современная микробиология столкнулась с hvKp в 1986 г., когда появилась публикация [27] о семи клинических случаях нетипичной клебсиеллезной инфекции. У пациентов были выявлены абсцессы печени, менингиты, абсцесс простаты, причем все пациенты были условно здоровыми, если не считать сахарного диабета (у 4 из 7 пациентов). Также у пациентов наблюдалось формирование нескольких очагов инфекции по типу метастазов. В последующей серии работ было показано, что штаммы, вызывавшие указанные инфекции, отличались низкими значениями LD_{50} ($< 10^3$ КОЕ) при инфицировании у мышей, были способны расти при низких концентрациях железа в питательной среде и продуцировали аэробактин, ген которого был локализован на крупной плазмиде (180 тпо); для них был также характерен гипермукоидный фенотип, связанный с геном *rmrA* (regulator of mucoid phenotype) [30, 31, 32].

Однако вопрос о времени появления hvKp остается нерешенным. В 1882 г. немецкий микробиолог Карл Фридендер описал возбудителя тяжелых пневмоний (*Bacillus mucosus capsulatus*, *Bacillus friedlanderi*) с уровнем летальности 80%, который в настоящее время идентифицируется как *K. pneumoniae* [3, 18, 21, 33]. В отличие от пневмококковой пневмонии, кроме высокой летальности, пневмония Фридендера также часто сопровождалась деструкцией легочной ткани, кавитацией и формированием внелегочных очагов инфекции, а возбудитель проявлял гипермукоидный фенотип и вызывал высокую летальность мышей при экспериментальных инфекциях. Перечисленные признаки указывают на сходство *Bacillus friedlanderi* с современными hvKp [37]. Значительный интерес представляют данные о том, что генетическая линия «клональная группа (CG) 23-I», к которой относятся изоляты, выделенные при абсцессах печени и несущие гены вирулентности, сформировалась в конце XIX в. и начала глобально распространяться в 20-х гг. XX в. [20]. Остается неясной причина практически полного отсутствия сообщений о гипервирулентных клебсиеллах до 80-х гг.

Факторы вирулентности клебсиелл

Факторы вирулентности *K. pneumoniae* можно разделить на две большие группы, присутствующие у всех представителей данного

вида, и выявляемые преимущественно у гипервирулентного патотипа. К факторам первой группы относятся K- и O-антигены, участвующие в защите от иммунного ответа, фимбрии, участвующие в процессах адгезии, образовании биопленок и других начальных этапах инфекции, а также некоторые сидерофоры — соединения, обеспечивающие доставку ионов металлов из внешней среды внутрь клетки.

Поверхностные антигены. K-антиген — это историческое название капсульного полисахарида, формирующего слой, защищающий клетку от внешних воздействий. Аналогичные капсульные полисахариды есть у многих грамположительных и грамотрицательных бактерий [1, 29]. Серологически у клебсиелл выделяют 79 вариантов K-антигенов [34], однако из-за нестандартности процедуры, перекрестных реакций и большого количества нетипируемых изолятов, серотипирование практически полностью вытеснено молекулярным типированием, основанным на анализе локуса, ответственного за синтез капсульных полисахаридов (*cps* — capsular polysaccharide synthesis). Локус состоит из центрального вариабельного региона и двух фланкирующих консервативных регионов [55]. Серологическая специфичность определяется генами вариабельного региона, ответственными за сборку субъединиц полисахарида. Анализ структуры *cps*-локуса выявил генетические типы, четко связанные с серотипами. Кроме этого, выявлено значительное количество генетических вариантов (типов), не связанных с известными серотипами, а общее количество капсульных типов превышает 130. Актуальна номенклатура, согласно которой для обозначения серологических капсульных типов используется буква «K», а для генетически выявляемых вариантов используется аббревиатура «KL». Так серотипу K-1 соответствует генетический локус KL-1 [55]. К наиболее распространенным K-типам относят K1, K2, K5, K16, K23, K27, K28, K54, K62 и K64 [13]. Гипервирулентные клебсиеллы наиболее часто имеют K1 и K2 антигены, которые, вероятно, в сочетании с другими детерминантами обеспечивают наиболее вирулентные свойства [14, 47]. Другие K-типы, также описываемые у гипервирулентных клебсиелл, это K5, K20, K47, K54, K57 и K64 [38, 44, 57], хотя число описаний постоянно растет и разнообразие K-типов гипервирулентных клебсиелл также будет расти благодаря горизонтальному переносу генов.

O-антиген, являющийся фрагментом липополисахарида (ЛПС), представлен ограниченным числом вариантов, отличающихся составом сахаров, гликозидных связей, эпимерных или энантиомерных форм («зеркальные отражения» или «частично зеркальные») сахаров [9,

13]. Номенклатура О-антигенов и соответственно О-типов клебсиелл включает 11 вариантов: O1, O2a, O2ac, O2afg, O2aeh (ранее O9), O3 (разделяется на три подгруппы O3, O3a и O3b), O4, O5, O7, O8 и O12. О-антиген является важным антигеном и, аналогично капсульным антигенам, потенциально является мишенью для создания клебсиеллезных вакцин [2]. Следует отметить, что высокие риски, связанные с послеоперационными осложнениями из-за циркуляции внутрибольничных клебсиелл, в том числе гипервирулентных, делают внедрение в практику клебсиеллезной вакцины для пациентов, ожидающих плановые операционные вмешательства, актуальным направлением.

Фимбрии. Фимбрии представляют собой поверхностные структуры 0,5–10 мкм в длину и 2–8 нм в ширину и встречаются у большинства грамотрицательных бактерий. В большинстве случаев клинические изоляты *K. pneumoniae* имеют два типа фимбрий — первого и третьего типов [23]. Также описаны фимбрии Крс-типа, играющие роль в процессе биопленкообразования [53], и фимбрии KPF-28 (по названию антигена) [10].

Фимбрии первого типа выполняют различную роль в зависимости от среды, где происходит рост бактериальных клеток. Экспрессия генов оперона *fimAICDFGHK* растет в условиях инфекции мочевого пузыря и, наоборот, ингибируется при инфекции легких [4, 42, 46]. На модели инфекции мочевыводящих путей у мышей показано, что фимбрии первого типа играют роль в формировании биопленок.

Фимбрии третьего типа кодируются генами оперона *mrkABCDF*. Стоит отметить ген *mrkD*, кодирующий белок, локализованный на кончике фимбрии и отвечающий за специфичность адгезии всего комплекса. Среди различных штаммов клебсиелл можно обнаружить гены плазмидной локализации *mrkDIP* и хромосомно-локализованные гены *mrkDIC*, которые кодируют белки с разными функциями. Хромосомно-локализованный ген *mrcD* из кластера *mrkABCDF* отвечает за адгезию к коллагену внеклеточного матрикса и строго ассоциирован с образованием биопленок, в то время как белок, кодируемый геном с плазмидной локализацией *mrkDIP*, связан с гемагглютинирующей активностью [40].

Сидерофоры. Как для бактерий, так и для организма хозяина, ионы металлов, в частности железа, являются лимитирующим фактором, необходимым для нормального метаболизма. Снижение концентрации железа в очаге инфекции является формой неспецифического иммунного ответа, приводящего к снижению эффективности работы металлоферментов бактерий. Фактически, бактерия и организм хозяина

конкурируют за ионы железа. Редким направлением адаптации бактерии к существованию в организме человека является утрата генов, кодирующих железозависимые ферменты, например, *Borrelia burgdorferi* и *Treponema pallidum* [35]. Сидерофоры представляют собой низкомолекулярные соединения, синтезирующиеся внутри клетки и экспортирующиеся во внешнюю среду. Во внешней среде сидерофоры связывают ионы железа, после чего комплекс «железо–сидерофор» импортируется обратно в бактериальную клетку. Комплекс «железо–сидерофор» распознается специфичными рецепторами внешней мембраны, транспортирующими соответствующий материал в периплазму, где сидерофоры соединяются с белками периплазмы, после чего они транспортируются к внутренней мембране. Наконец, железо через АВС-транспортер попадает в бактериальную цитоплазму, где трехвалентное железо восстанавливается до двухвалентного железа, которое уже включается в метаболизм бактериальной клетки [7]. Клебсиеллы продуцируют как минимум четыре типа сидерофоров. Энтеробактин (кластер генов локализован на хромосоме) продуцируется всеми клебсиеллами, однако его эффективность как транспортера железа невысока, так как он инактивируется эукариотическим белком липокаин 2. Иерсиниобактин (хромосомная локализация) встречается как у классических, так и у гипервирулентных изолятов, но среди последних чаще. И, наконец, сальмохелин (плазмидно-локализованные гены *iroN* — рецептор сальмохеллина, *iroD* — эстераза, *iroC* — АВС-транспортер, *iroB* — гликозилтрансфераза) и аэробактин (плазмидно-локализованные гены *iucA* — аэробактин синтетаза, *iucB* — N-ацетилтрансфераза, *iucC* — синтетаза, *iutD* — лизин-6-монооксигеназа, *iutA* — рецептор связанного с железом аэробактина) характерны для гипервирулентных изолятов. Суммарная продукция сидерофоров коррелирует с уровнем вирулентности штамма: так, гипервирулентные штаммы демонстрируют продукцию сидерофоров в 8–10 раз выше, чем классические клебсиеллы [39].

Детекция гипервирулентности

Экспериментальные инфекции. Практическая потребность в быстрой лабораторной детекции hνKp очевидна, однако однозначных и общепринятых фенотипических и генетических критериев для дифференцировки сKp и hνKp в настоящее время не существует. Очевидно, что наиболее важными параметрами должны считаться тяжесть течения и исход болезни у человека. Однако клиническую картину, характерную для hνKp, могут вызывать и сKp,

что обуславливает необходимость в дополнительных маркерах вирулентности. Для оценки вирулентности клебсиелл используют экспериментальную инфекционную модель на мышах. Однако ни путь заражения (подкожный, аэрозольный или интраперитонеальный), ни генетические линии мышей не стандартизованы. При оценке коллекции hvKp, выделенных от амбулаторных пациентов с инвазивными инфекциями (абсцессы печени, некротизирующие фасцииты, эндофтальмиты) на модели подкожного инфицирования аутобредных CD1 мышей удалось выявить три группы штаммов в зависимости от величины летальной дозы: высоко вирулентные (летальная доза $< 10^3$ КОЕ), вирулентные (летальная доза 10^4 – 10^5 КОЕ) и классические или авирулентные (отсутствие летальности при 10^6 КОЕ) [23]. В качестве альтернативы мышинной модели одно время рассматривали инфекцию личинок восковой моли (*Galleria mellonella*), однако получаемые данные зачастую были противоречивы. Недавно проведенное исследование по сравнению инфекционных моделей hvKp инфекции на аутобредных мышах и личинках *Galleria mellonella* доказало несостоятельность личиночной модели для измерения потенциала вирулентности штаммов клебсиелл [36].

Гипервирулентность, гипермукоидность и стринг-тест. Яркой отличительной чертой, описанной Карлом Фридендером еще в конце XIX в. и позже подмеченной современными микробиологами, является гипермукоидный фенотип большинства гипервирулентных штаммов *K. pneumoniae*. Высокий уровень ассоциированности гипермукоидного фенотипа и гипервирулентности привели к тому, что фактически эти понятия стали использоваться как синонимы. Тем не менее это не всегда верно. Во-первых, не все гипермукоидные клебсиеллы гипервирулентны, во-вторых, не все гипервирулентные клебсиеллы гипермукоидны. Для дифференцировки мукоидного и гипермукоидного фенотипов используют стринг-тест, заключающийся в способности колонии образовывать тяжи длиной более 5 мм при захвате колонии микробиологической петлей. Зачастую, гипермукоидные штаммы способны образовывать тяжи длиной 10 см и более. Степень ассоциированности этого морфологического признака с гипервирулентностью до 90% [38, 52], что делает стринг-тест важным диагностическим инструментом, но недостаточным для достоверной дифференцировки классического и гипервирулентного патотипов.

Наиболее важные результаты по оценке значимости около 20-ти различных маркеров гипервирулентности получены в работе Russo T.A. и соавт. [38]. Было показано, что с высокой ви-

рулентностью на модели сепсиса у мышей коррелируют наличие у штаммов генов *peg-344*, *iroB*, *iucA*, *rmpA*, и *rmpA*, а также высокий уровень продукции сидерофоров (≥ 30 мгк/мл).

Гипервирулентность, проявляющаяся в септических моделях или особенностях течения заболевания, определяется комбинациями ряда признаков и свойств изолятов. Среди маркеров для четкой дифференцировки патотипов предлагаются различные комбинации фенотипических признаков и/или генов, например, положительный тест по двум из трех маркеров: стринг-тест (тянущиеся слизистые тяжи более 5 мм за петлей); наличие гена *rmpA*, продукция аэробактина [54] или же количественно высокая продукция сидерофоров. Перечень маркеров включает около двух десятков генов, каждый из которых с высокой частотой ассоциирован с гипервирулентным патотипом, но ни один из них не обладает 100% специфичностью.

Генетические линии гипервирулентных *K. pneumoniae*

Первые описания гипервирулентных клебсиелл были связаны с ограниченным числом генетических линий, относящихся к клональной группе CG23 (clonal group 23 согласно схеме MLST (multi-locus sequence typing) типирования) [5], но попытки выделить клональные группы, позволяющие дифференцировать патотипы, не увенчались успехом [6]. Представители отдельных клональных групп представлены в популяции как гипервирулентными, так и классическими патотипами клебсиелл, и широко распространены в разных частях мира [6, 16, 19, 25, 28, 57]. Тем не менее гипервирулентные клебсиеллы наиболее часто представлены в CG23 и связаны с определенными серотипами — K1, K2, K54. Указанные серотипы наиболее устойчивы к фагоцитозу [56] и наиболее вирулентны при наличии аналогичного набора генов вирулентности по сравнению с другими серотипами. Однако, вероятнее всего, перечень как клональных групп, так и серотипов, связанных с гипервирулентностью, будет со временем расширяться [6, 16, 37, 57]. Так как именно K1 и K2 серотипы наиболее часто связаны с гипервирулентными клебсиеллами, их полисахариды рассматривают для создания конъюгативной клебсиеллезной вакцины [12].

Несмотря на ключевую роль плазмидно-локализованных детерминант резистентности, серорезистентность и устойчивость к фагоцитозу определяются ядерным геномом, а сочетание приобретенных и серотип-специфичных (ядерно-геномных) свойств играет определяющую роль в итоговой степени вирулентности [22, 48].

Плазмиды, несущие детерминанты и маркеры гипервирулентности, и пути формирования гибридного патотипа (конвергенции)

Подобно генам приобретенной резистентности, ключевые детерминанты гипервирулентности [38] имеют плазмидную локализацию и на сегодняшний день описанное разнообразие таких плазмид относительно ограничено. Наиболее типичными плазмидами, несущими детерминанты гипервирулентности, считаются рLVPK [8] и рVIR-CR-HvKp4 [15, 37]. Ключевую роль играет кластер *iucABCD*, *iutA*, кодирующий аэробактин. Выявление этих генов в качестве маркеров с точностью 97% связано с гипервирулентностью. Кластер *iroBCDN*, кодирующий сидерофор сальмохелин, ассоциирован с гипервирулентностью, так же как и гены аэробактина, на 97% [38]. Кроме того, в качестве маркеров вирулентности предложены гены *peg-344* (транспортер) и *peg-589*, которые, соответственно, на 94 и 97% связаны с гипервирулентностью, и гены *rmpA* и *rmpA2* — «регуляторы мукоидного фенотипа» ассоциированы с гипервирулентными свойствами на 95 и 96% соответственно. Таким образом, гипервирулентные свойства определяются несколькими кластерами генов, локализованными на плазмидах гипервирулентности.

Распространение гипервирулентных штаммов, в первую очередь в азиатском регионе, связано с консервативными плазмидами «группы» рLVPK. Консервативность как самих первоначально обнаруженных плазмид вирулентности (типа рLVPK и рK2044), так и генетических линий с ними связанных (преимущественно CG23), вероятно, определяется отсутствием у данных плазмид кластера генов, отвечающих за конъюгацию. Драйвером распространения неконъюгативных плазмид с детерминантами гипервирулентности является клональное распространение, а не горизонтальный перенос генов. Тем не менее после достаточно долгого периода циркуляции плазмид с маркерами гипервирулентности (описываются начиная с 1986 г.) у клебсиелл некоторых генетических линий произошли события мобилизации детерминант гипервирулентности и, как следствие, включение в горизонтальный перенос генов в популяции (описанные случаи в 2016 г.), что привело к резкому расширению числа генетических линий и вариантов генетических платформ, несущих гены гипервирулентности. Также следствием мобилизации детерминант гипервирулентности является и расширение их ареала. Связь не совсем очевидна, но на примере важных генов антибио-

тикорезистентности можно проследить, что распространение мобильных генетических элементов за счет увеличения числа генетических линий клеток-хозяев, а иногда и числа видов, несущих данные детерминанты, приводит к более быстрому географическому распространению.

Первый путь формирования клебсиелл гибридного патотипа — это приобретение гипервирулентными клебсиеллами «условно типичными» для азиатского региона плазмид с генами, определяющими множественную резистентность. Данный путь — самый очевидный. Можно также предположить, что приобретение плазмиды с генами множественной резистентности скорее всего происходит во внутрибольничной среде, где внебольничный изолят вместе с пациентом попадает в стационар и происходит конъюгативный перенос плазмиды с генами резистентности от классической внутрибольничной клебсиеллы к внебольничной гипервирулентной и, как результат, формирование клебсиеллы гибридного патотипа с двумя плазмидами.

Первый тщательно изученный случай внутрибольничной вспышки, вызванной *K. pneumoniae*, демонстрирующий одновременно свойства множественной резистентности и гипервирулентности, и описанный в Китае в 2016 г. [15], был связан именно с двумя отдельными плазмидами. Изоляты *K. pneumoniae*, вызвавшие в 2016 г. вспышку летальной инфекции, относились к ST11 — самому распространенному карбапенем-резистентному сиквенс-типу в Китае, с которым связано более 60% всех случаев выявления клебсиелл, проявляющих резистентность к карбапенемам [58]. Пять пациентов были госпитализированы в ОРИТ, где у них развилась вентилятор-ассоциированная пневмония, вызванная карбапенем-резистентными *K. pneumoniae*. Все пять пациентов умерли в результате пневмонии, септического шока и полиорганной недостаточности. Продолжительность заболевания была от десяти дней до четырех месяцев.

Сравнение уровня вирулентности выделенных при вспышке изолятов с типичными для данного региона карбапенем-резистентными клебсиеллами ST11 в эксперименте на личинках *Galleria mellonella* показало, что при инфицировании классическими клебсиеллами ST11 через 48 ч после инъекции выжили 80% личинок, а после инфицирования изолятами того же ST11, выделенными от пяти умерших пациентов — уже через 24 ч погибли 100% личинок. Анализ данных полногеномного секвенирования выявил плазмиду рLVPK, с локализованными на ней генами вирулентности *iroBCDN*, *iucABCdiutA*, *rmpA*, *rmpA2* и *irp1*, *irp2*, и все пять изолятов имели конъюгативные плазмиды

с генами резистентности к карбапенемам и цефалоспорином — *bla*_{КРС-2}, *bla*_{СТХ-М-65} и *bla*_{ТЕМ-1}. Ретроспективный скрининг почти четырехсот карбапенем-резистентных изолятов, относящихся к ST11, проведенный в том же исследовании, выявил 11 изолятов (3%), несущих гены вирулентности, из которых у двух, вероятно, присутствовала плаزمид, аналогичная рLVPK, при этом все 11 изолятов также несли дополнительные плазмиды с генами карбапенемазы *bla*_{КРС-2}.

Аналогичные случаи выявлялись в различных регионах мира, где представители относительно консервативной генетической линии с плазмидами, близкими к рLVPK, приобретали конъюгативные плазмиды, характерные для конкретного региона, и в итоге изоляты демонстрировали гибридный патотип. В Китае подобных случаев описано больше всего [49], в частности с генами *bla*_{NDM}-типа, *bla*_{ОХА-48}-типа, и также описан вариант с карбапенемазой *bla*_{VIM}-типа [11] и копродукцией карбапенемазы *bla*_{NDM-1} и *bla*_{КРС-2} [26]. В Японии клебсиелла ST11 с рLVPK-подобной плазмидой приобрела вторую плазмиду с распространенной в этой стране карбапенемазой IMP-типа [17].

Второй гипотетический путь формирования клебсиелл гибридного патотипа — интеграция генов резистентности в плазмиду типа рLVPK. Данный вариант можно считать тупиковым, так как без интеграции кластера генов, который бы мог обеспечить конъюгативный перенос, такое генетическое событие эволюционно мало перспективно, либо промежуточно (с точки зрения мобилизации детерминант гипервирулентности). Интеграция мобильных элементов, таких как транспозоны, инсерционные последовательности (IS-элементы) и интегроны, способна увеличить вероятность дальнейшей рекомбинации плазмид.

Третий вариант — наиболее интересный и потенциально наиболее значительный в контексте распространения клебсиелл гибридного патотипа — формирование конъюгативных плазмид, несущих одновременно маркеры и гипервирулентности, и множественной резистентности. Так как «исходные» плазмиды, которые сейчас известны, неконъюгативны, можно предположить, что сначала произошли события, описанные выше, а затем в результате рекомбинации сформировались мозаичные плазмиды, способные к конъюгативному переносу. С момента формирования таких генетических платформ гибридный патотип могут приобретать клебсиеллы различных генетических линий и исчезает связь с исходным «азиатским» клональным комплексом CG23. На сегодняшний момент гибридные плазмиды описаны, помимо Китая, в Англии [51], Чехии

(публикации нет, только последовательность в базе GenBank) и России [23, 45].

В Англии описаны гибридные плазмиды, относящиеся к внутрибольничным генетическим линиям ST15, ST48, ST101, ST147 и ST383. Важно отметить, что описанные изоляты были выделены в различных городах, а также у них обнаруживалась мозаичность плазмид, выражающаяся в различных сочетаниях генов гипервирулентности и резистентности на различных плазмидах отдельных штаммов. Так, гены карбапенемазы могут быть как на одной плазмиде с генами гипервирулентности, так и сосуществовать на разных плазмидах, так же как и гены гипервирулентности могут присутствовать как на одной, так и на разных плазмидах одного изолята. В качестве примера можно привести гены, локализованные на плазмиде рKpVST383L (GB: CP034201) длиной 372826 п.о. Из генов вирулентности на ней локализованы: *iutA* (рецептор аэробактина), *iucABCD* (кластер аэробактина), *rmpA/rmpA2* (регуляторы мукоидного фенотипа), *terABCDEFGHIJKL* (гены устойчивости к теллуриду), *cobW* (синтез кобаламина), *luxR* (регулятор экспрессии генов вирулентности), *pagO* (защита от фагоцитоза), *shiF* (вероятно, участвует в транспорте лизина). Также на ней локализованы следующие гены резистентности: *bla*_{NDM-5}, *bla*_{СТХМ-15}, *bla*_{ОХА-9}, *qnrS1*, *bla*_{ТЕМ-1B}, *dfrA5*, *catA1*, *sul1*, *sul2*, *armA*, *aph(30)-Ia*, *aph(30)-VI*, *aac(60)-Ib*, *aadA1*, *aac(60)-Ib-cr*, *mph(A)*, *mph(E)* и *msr(E)*. Появление гибридных плазмид среди генетических линий, относящихся к типичным внутрибольничным группам, расширяет генетическое разнообразие представителей гибридного патотипа.

Распространение hv-MDR-Kpн в мире и в России

Несмотря на относительно скромное число описанных случаев hv-MDR-Kpн даже в Китае, основываясь на опыте с появлением и распространением карбапенемазы и генов тсг-типа, есть высокая вероятность, что в ближайшее время последует значительное число публикаций, отражающих актуальную ситуацию в мире и России, в частности.

Первые случаи в России hv-MDR-Kpн описаны в 2018 г. в Москве на основе анализа коллекции клебсиелл, собранных в 2012–2016 гг. Были обнаружены девятнадцать изолятов, демонстрирующих уровень вирулентности на мышках LD₅₀ ≤ 10⁴. Выявленные гипервирулентные штаммы относились к азиатской клональной группе ST23, несли плазмиду, близкую к типовой гипервирулентной плазмиде рLVPK [8], а также две дополнительные плазмиды, несущие гены приобретенной резистентности, в том

числе карбапенемазу ОХА-48 [24]. Всего авторы выявили 22 изолята, демонстрирующих гипермукоидный фенотип, из которых наиболее вирулентные относились к К1, К2 и К54 капсульным серотипам [24]. Также в 2020 г. описана клебсиелла ST23, несущая набор генов гипервирулентности вместе с карбапенемазой ОХА-48, выделенная в 2017 г. из крови пациента в отделении гематологии [43]. В 2020 г. описан еще один случай гипервирулентной клебсиеллы, ST23-К1, продуцирующей карбапенемазу ОХА-48-типа, выделенной от пациента отделения реанимации в 2014 г. [41]. Анализ плазмид показал, что аэробактериальный кластер локализован на плазмиде, типичной для гипервирулентных клебсиелл ST23, а гены резистентности (*bla*_{CTX-M-15} и *bla*_{ОХА-48}) локализованы на двух разных, также распространенных, плаزمидах [41]. Таким образом, описанные случаи hv-MDR-Kpn связаны с распространением гипервирулентных клебсиелл, относящихся к ST23-К1, имеющих эпидемиологическую связь с Китаем и сумевших приобрести дополнительные плазмиды с генами резистентности. Возможно, данные изоляты приобретают детерминанты резистентности, попадая уже во внутрибольничную среду в России.

Принципиально иная ситуация описана в Санкт-Петербурге [23]. Описаны изоляты, относящиеся к внутрибольничным генетическим линиям ST147-K2, ST395-K20, демонстрирующие различные комбинации генов приобретенной резистентности и генов гипервирулентности, среди которых 13 из 15 являются продуцентами карбапенемаз NDM-типа. Различный набор генов, как резистентности, так и вирулентности, коррелировал с фенотипом и уровнем вирулентности в септической модели на мышах. Изоляты, где плазмидно-локализованные сидерофоры представлены только аэробактериально, демонстрировали меньшую летальность (10^4 КОЕ), чем те, где представлены и аэробактерин, и иерсиниобактерин (10^2 КОЕ). Описанные случаи внутрибольничных hv-MDR-Kpn по набору приобретенных генов очень близки к описанным в Англии случаям [50]. Можно сделать

вывод, что на сегодняшний день в России описаны два пути формирования hv-MDR-Kpn: приобретение классическими гипервирулентными генетическими линиями, имеющими эпидемиологическую связь с Тихоокеанским регионом плазмид с генами резистентности (в Москве, например), а также приобретение типичными внутрибольничными генетическими линиями, для которых характерна множественная резистентность, плазмид, несущих гены гипервирулентности.

Заключение

За прошедшие десять лет после описания в России первых клебсиелл, продуцирующих карбапенемазы, мы наблюдали распространение устойчивости к карбапенемам. Распространение нескольких различных типов карбапенемаз демонстрирует, что изменение свойств микробного сообщества, в частности внутрибольничного, является системной реакцией на введение в практику новых препаратов. Появление в России hv-MDR-Kpn также связано с разнообразием генетических линий и путями формирования комбинированного патотипа, что указывает на глобальную тенденцию и возможную системность изменения свойств микробного сообщества. В случае повторения пессимистичного сценария, который наблюдался последние десять лет в связи с распространением карбапенемаз, эффективности здравоохранения будет нанесен более чем существенный вред.

Важно отметить, что в Китае после описанного случая были введены меры, направленные на предотвращение внутрибольничных вспышек гипервирулентных карбапенем-резистентных штаммов. Самые значимые из них: скрининг на ректальное носительство перед госпитализацией, изоляция пациентов, меры по дезинфекции медицинского персонала, контактирующего с носителями, двухнедельный период дезинфекции боксов, в которых находились пациенты с гипервирулентными множественно резистентными клебсиеллами.

Список литературы/References

1. Amako K., Meno Y., Takade A. Fine structures of the capsules of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* K1. *J. Bacteriol.*, 1988, vol. 170, no. 10, pp. 4960–4962. doi: 10.1128/jb.170.10.4960-4962.1988
2. Arato V., Raso M.M., Gasperini G., Berlanda Scorza F., Micoli F. Prophylaxis and treatment against *Klebsiella pneumoniae*: current insights on this emerging anti-microbial resistant global threat. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, vol. 22, no. 8. doi: 10.3390/ijms22084042
3. Bensley E.H. A case of Friedlander's pneumonia. *Can. Med. Assoc. J.*, 1932, vol. 26, no. 6, pp. 681–684.
4. Bernhard W., Gbarah A., Sharon N. Lectinophagocytosis of type 1 fimbriated (mannose-specific) *Escherichia coli* in the mouse peritoneum. *J. Leukoc. Biol.*, 1992, vol. 52, no. 3, pp. 343–348. doi: 10.1002/jlb.52.3.343
5. Bialek-Davenet S., Criscuolo A., Ailloud F., Passet V., Jones L., Delannoy-Vieillard A.S., Garin B., Le Hello S., Arlet G., Nicolas-Chanoine M.H., Decre D., Brisse S. Genomic definition of hypervirulent and multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* clonal groups. *Emerg. Infect. Dis.*, 2014, vol. 20, no. 11, pp. 1812–1820. doi: 10.3201/eid2011.140206

6. Brisse S., Fevre C., Passet V., Issenhuth-Jeanjean S., Tournebize R., Diancourt L., Grimont P. Virulent clones of *Klebsiella pneumoniae*: identification and evolutionary scenario based on genomic and phenotypic characterization. *PLoS One*, 2009, vol. 4, no. 3: e4982. doi: 10.1371/journal.pone.0004982
7. Brown J.S., Holden D.W. Iron acquisition by Gram-positive bacterial pathogens. *Microbes Infect.*, 2002, vol. 4, no. 11, pp. 1149–1156. doi: 10.1016/s1286-4579(02)01640-4
8. Chen Y.T., Chang H.Y., Lai Y.C., Pan C.C., Tsai S.F., Peng H.L. Sequencing and analysis of the large virulence plasmid pLVPK of *Klebsiella pneumoniae* CG43. *Gene*, 2004, vol. 337, pp. 189–198. doi: 10.1016/j.gene.2004.05.008
9. Clarke B.R., Ovchinnikova O.G., Kelly S.D., Williamson M.L., Butler J.E., Liu B., Wang L., Gou X., Follador R., Lowary T.L., Whitfield C. Molecular basis for the structural diversity in serogroup O2-antigen polysaccharides in *Klebsiella pneumoniae*. *J. Biol. Chem.*, 2018, vol. 293, no. 13, pp. 4666–4679. doi: 10.1074/jbc.RA117.000646
10. Di Martino P., Livrelli V., Sirot D., Joly B., Darfeuille-Michaud A. A new fimbrial antigen harbored by CAZ-5/SHV-4-producing *Klebsiella pneumoniae* strains involved in nosocomial infections. *Infect. Immun.*, 1996, vol. 64, no. 6, pp. 2266–2273. doi: 10.1128/iai.64.6.2266-2273.1996
11. Dong N., Sun Q., Huang Y., Shu L., Ye L., Zhang R., Chen S. Evolution of carbapenem-resistant serotype K1 hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* by acquisition of bla VIM-1-bearing plasmid. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2019, vol. 63, no. 9. doi: 10.1128/AAC.01056-19
12. Feldman M.F., Mayer Bridwell A.E., Scott N.E., Vinogradov E., McKee S.R., Chavez S.M., Twentyman J., Stallings C.L., Rosen D.A., Harding C.M. A promising bioconjugate vaccine against hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2019, vol. 116, no. 37, pp. 18655–18663. doi: 10.1073/pnas.1907833116
13. Follador R., Heinz E., Wyres K.L., Ellington M.J., Kowarik M., Holt K.E., Thomson N.R. The diversity of *Klebsiella pneumoniae* surface polysaccharides. *Microb. Genom.*, 2016, vol. 2, no. 8: e000073. doi: 10.1099/mgen.0.000073
14. Fung C.P., Chang F.Y., Lee S.C., Hu B.S., Kuo B.I., Liu C.Y., Ho M., Siu L.K. A global emerging disease of *Klebsiella pneumoniae* liver abscess: is serotype K1 an important factor for complicated endophthalmitis? *Gut*, 2002, vol. 50, no. 3, pp. 420–424. doi: 10.1136/gut.50.3.420
15. Gu D., Dong N., Zheng Z., Lin D., Huang M., Wang L., Chan E.W., 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
16. Guo C., Yang X., Wu Y., Yang H., Han Y., Yang R., Hu L., Cui Y., Zhou D. MLST-based inference of genetic diversity and population structure of clinical *Klebsiella pneumoniae*, China. *Sci. Rep.*, 2015, vol. 5: 7612. doi: 10.1038/srep07612
17. Harada S., Aoki K., Ishii Y., Ohno Y., Nakamura A., Komatsu M., Tateda K. Emergence of IMP-producing hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* carrying a pLVPK-like virulence plasmid. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2019, vol. 53, no. 6, pp. 873–875. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2019.05.007
18. Holmes R.B. Friedländer's pneumonia. *Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med.*, 1956, vol. 75, no. 4, pp. 728–745.
19. Holt K.E., Wertheim H., Zadoks R.N., Baker S., Whitehouse C.A., Dance D., Jenney A., Connor T.R., Hsu L.Y., Severin J., Brisse S., Cao H., Wilksch J., Gorrie C., Schultz M.B., Edwards D.J., Nguyen K.V., Nguyen T.V., Dao T.T., Mensink M., Minh V.L., Nhu N.T., Schultsz C., Kuntaman K., Newton P.N., Moore C.E., Strugnell R.A., Thomson N.R. Genomic analysis of diversity, population structure, virulence, and antimicrobial resistance in *Klebsiella pneumoniae*, an urgent threat to public health. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2015, vol. 112, no. 27: E3574–81. doi: 10.1073/pnas.1501049112
20. Lam M.M.C., Wyres K.L., Duchene S., Wick R.R., Judd L.M., Gan Y.H., Hoh C.H., Archuleta S., Molton J.S., Kalimuddin S., Koh T.H., Passet V., Brisse S., Holt K.E. Population genomics of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* clonal-group 23 reveals early emergence and rapid global dissemination. *Nat. Commun.*, 2018, vol. 9, no. 1: 2703. doi: 10.1038/s41467-018-05114-7
21. Lampe W.T. *Klebsiella pneumoniae*. A review of forty-five and re-evaluation of the incidence and antibiotic sensitivities. *Dis. Chest.*, 1964, vol. 46, pp. 599–606. doi: 10.1378/chest.46.5.599
22. Lan P., Jiang Y., Zhou J., Yu Y. A global perspective on the convergence of hypervirulence and carbapenem resistance in *Klebsiella pneumoniae*. *J. Glob. Antimicrob. Resist.*, 2021, vol. 25, pp. 26–34. doi: 10.1016/j.jgar.2021.02.020
23. Lazareva I., Ageevets V., Sopova J., Lebedeva M., Starkova P., Likholetova D., Gostev V., Moiseenko V., Egorenkov V., Navatskaya A., Mitroshina G., Myasnikova E., Tsvetkova I., Lobzin Y., Sidorenko S. The emergence of hypervirulent bla_{NDM-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
24. Lev A.I., Astashkin E.I., Kislichkina A.A., Solovieva E.V., Kombarova T.I., Korobova O.V., Ershova O.N., Alexandrova I.A., Malikov V.E., Bogun A.G., Borzilov A.I., Volozhantsev N.V., Svetoch E.A., Fursova N.K. Comparative analysis of *Klebsiella pneumoniae* strains isolated in 2012–2016 that differ by antibiotic resistance genes and virulence genes profiles. *Pathog. Glob. Health.*, 2018, vol. 112, no. 3, pp. 142–151. doi: 10.1080/20477724.2018.1460949
25. Liao C.H., Huang Y.T., Chang C.Y., Hsu H.S., Hsueh P.R. Capsular serotypes and multilocus sequence types of bacteremic *Klebsiella pneumoniae* isolates associated with different types of infections. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2014, vol. 33, no. 3, pp. 365–369. doi: 10.1007/s10096-013-1964-z
26. Liu Y., Long D., Xiang T.X., Du F.L., Wei D.D., Wan L.G., Deng Q., Cao X.W., Zhang W. Whole genome assembly and functional portrait of hypervirulent extensively drug-resistant NDM-1 and KPC-2 co-producing *Klebsiella pneumoniae* of capsular serotype K2 and ST86. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2019, vol. 74, no. 5, pp. 1233–1240. doi: 10.1093/jac/dkz023
27. Liu Y.C., Cheng D.L., Lin C.L. *Klebsiella pneumoniae* liver abscess associated with septic endophthalmitis. *Arch. Intern. Med.*, 1986, vol. 146, no. 10, pp. 1913–1916.
28. Luo Y., Wang Y., Ye L., Yang J. Molecular epidemiology and virulence factors of pyogenic liver abscess causing *Klebsiella pneumoniae* in China. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2014, vol. 20, no. 11: O818–24. doi: 10.1111/1469-0691.12664
29. Moradali M.F., Rehm B.H.A. Bacterial biopolymers: from pathogenesis to advanced materials. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2020, vol. 18, no. 4, pp. 195–210. doi: 10.1038/s41579-019-0313-3

30. Nassif X., Fournier J.M., Arondel J., Sansonetti P.J. Mucoïd phenotype of *Klebsiella pneumoniae* is a plasmid-encoded virulence factor. *Infect. Immun.*, 1989, vol. 57, no. 2, pp. 546–552. doi: 10.1128/iai.57.2.546-552.1989
31. Nassif X., Honoré N., Vasselon T., Cole S.T., Sansonetti P.J. Positive control of colanic acid synthesis in *Escherichia coli* by *rmpA* and *rmpB*, two virulence-plasmid genes of *Klebsiella pneumoniae*. *Mol. Microbiol.*, 1989, vol. 3, no. 10, pp. 1349–1359. doi: 10.1111/j.1365-2958.1989.tb00116.x
32. Nassif X., Sansonetti P.J. Correlation of the virulence of *Klebsiella pneumoniae* K1 and K2 with the presence of a plasmid encoding aerobactin. *Infect. Immun.*, 1986, vol. 54, no. 3, pp. 603–608. doi: 10.1128/iai.54.3.603-608.1986
33. Oseasohn R. Friedlander's pneumonia. *Med. Sci.*, 1962, vol. 11, pp. 1000–1008.
34. Pan Y.J., Lin T.L., Chen C.T., Chen Y.Y., Hsieh P.F., Hsu C.R., Wu M.C., Wang J.T. Genetic analysis of capsular polysaccharide synthesis gene clusters in 79 capsular types of *Klebsiella* spp. *Sci. Rep.*, 2015, vol. 5: 15573. doi: 10.1038/srep15573
35. Posey J.E., Gherardini F.C. Lack of a role for iron in the Lyme disease pathogen. *Science*, 2000, vol. 288, no. 5471, pp. 1651–1653. doi: 10.1126/science.288.5471.1651
36. Russo T.A., MacDonald U. The *Galleria mellonella* infection model does not accurately differentiate between hypervirulent and classical *Klebsiella pneumoniae*. *mSphere*, 2020, vol. 5, no. 1: e00850-19. doi: 10.1128/mSphere.00850-19
37. 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
38. Russo T.A., Olson R., Fang C.T., Stoesser N., Miller M., MacDonald U., Hutson A., Barker J.H., La Hoz R.M., Johnson J.R. Identification of Biomarkers for Differentiation of Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* from Classical K. pneumoniae. *J. Clin. Microbiol.*, 2018, vol. 56, no. 9. doi: 10.1128/JCM.00776-18
39. Russo T.A., Olson R., Macdonald U., Metzger D., Maltese L.M., Drake E.J., Gulick A.M. Aerobactin mediates virulence and accounts for increased siderophore production under iron-limiting conditions by hypervirulent (hypermucoviscous) *Klebsiella pneumoniae*. *Infect. Immun.*, 2014, vol. 82, no. 6, pp. 2356–2367. doi: 10.1128/IAI.01667-13
40. Sebghati T.A., Korhonen T.K., Hornick D.B., Clegg S. Characterization of the type 3 fimbrial adhesins of *Klebsiella* strains. *Infect. Immun.*, 1998, vol. 66, no. 6, pp. 2887–2894. doi: 10.1128/IAI.66.6.2887-2894.1998
41. Shaidullina E., Shelentov A., Yanushevich Y., Mikhaylova Y., Shagin D., Alexandrova I., Ershova O., Akimkin V., Kozlov R., Edelstein M. Antimicrobial resistance and genomic characterization of OXA-48- and CTX-M-15-co-producing hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* ST23 recovered from nosocomial outbreak. *Antibiotics (Basel)*, 2020, vol. 9, no. 12. doi: 10.3390/antibiotics9120862
42. Sharon N. Bacterial lectins, cell-cell recognition and infectious disease. *FEBS Lett.*, 1987, vol. 217, no. 2, pp. 145–157. doi: 10.1016/0014-5793(87)80654-3
43. Shelentov A., Mikhaylova Y., Yanushevich Y., Samoilov A., Petrova L., Fomina V., Gusarov V., Zamyatin M., Shagin D., Akimkin V. Molecular typing, characterization of antimicrobial resistance, virulence profiling and analysis of whole-genome sequence of clinical *Klebsiella pneumoniae* isolates. *Antibiotics (Basel)*, 2020, vol. 9, no. 5. doi: 10.3390/antibiotics9050261
44. Shon A.S., Bajwa R.P., Russo T.A. Hypervirulent (hypermucoviscous) *Klebsiella pneumoniae*: a new and dangerous breed. *Virulence*, 2013, vol. 4, no. 2, pp. 107–118. doi: 10.4161/viru.22718
45. 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. doi: 10.3390/antibiotics10060691
46. Struve C., Bojer M., Krogfelt K.A. Characterization of *Klebsiella pneumoniae* type 1 fimbriae by detection of phase variation during colonization and infection and impact on virulence. *Infect. Immun.*, 2008, vol. 76, no. 9, pp. 4055–4065. doi: 10.1128/IAI.00494-08
47. Struve C., Roe C.C., Stegger M., Stahlhut S.G., Hansen D.S., Engelthaler D.M., Andersen P.S., Driebe E.M., Keim P., Krogfelt K.A. Mapping the evolution of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *mBio*, 2015, vol. 6, no. 4: e00630. doi: 10.1128/mBio.00630-15
48. Tang H.L., Chiang M.K., Liou W.J., Chen Y.T., Peng H.L., Chiou C.S., Liu K.S., Lu M.C., Tung K.C., Lai Y.C. Correlation between *Klebsiella pneumoniae* carrying pLVPK-derived loci and abscess formation. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2010, vol. 29, no. 6, pp. 689–698. doi: 10.1007/s10096-010-0915-1
49. Tang M., Kong X., Hao J., Liu J. Epidemiological characteristics and formation mechanisms of multidrug-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *Front. Microbiol.*, 2020, vol. 11: 581543. doi: 10.3389/fmicb.2020.581543
50. Turton J., Davies F., Perry C., Payne Z., Pike R. Hybrid resistance and virulence plasmids in “high-risk” clones of *Klebsiella pneumoniae*, including those carrying bla_{NDM-5}. *Microorganisms*, 2019, vol. 7, no. 9. doi: 10.3390/microorganisms7090326
51. Turton J.F., Payne Z., Coward A., Hopkins K.L., Turton J.A., Doumith M., Woodford N. Virulence genes in isolates of *Klebsiella pneumoniae* from the UK during 2016, including among carbapenemase gene-positive hypervirulent K1-ST23 and “non-hypervirulent” types ST147, ST15 and ST383. *J. Med. Microbiol.*, 2018, vol. 67, no. 1, pp. 118–128. doi: 10.1099/jmm.0.000653
52. Walker K.A., Miller V.L. The intersection of capsule gene expression, hypermucoviscosity and hypervirulence in *Klebsiella pneumoniae*. *Curr. Opin. Microbiol.*, 2020, vol. 54, pp. 95–102. doi: 10.1016/j.mib.2020.01.006
53. Wu C.C., Huang Y.J., Fung C.P., Peng H.L. Regulation of the *Klebsiella pneumoniae* Kpc fimbriae by the site-specific recombinase KpcI. *Microbiology (Reading)*, 2010, vol. 156, pt. 7, pp. 1983–1992. doi: 10.1099/mic.0.038158-0
54. Wu H., Li D., Zhou H., Sun Y., Guo L., Shen D. Bacteremia and other body site infection caused by hypervirulent and classic *Klebsiella pneumoniae*. *Microb. Pathog.*, 2017, vol. 104, pp. 254–262. doi: 10.1016/j.micpath.2017.01.049
55. Wyres K.L., Wick R.R., Gorrie C., Jenney A., Follador R., Thomson N.R., Holt K.E. Identification of *Klebsiella* capsule synthesis loci from whole genome data. *Microbial Genomics*, 2016, vol. 2, no. 12. doi: 10.1099/mgen.0.000102
56. Yeh K.M., Kurup A., Siu L.K., Koh Y.L., Fung C.P., Lin J.C., Chen T.L., Chang F.Y., Koh T.H. Capsular serotype K1 or K2, rather than *magA* and *rmpA*, is a major virulence determinant for *Klebsiella pneumoniae* liver abscess in Singapore and Taiwan. *J. Clin. Microbiol.*, 2007, vol. 45, no. 2, pp. 466–471. doi: 10.1128/JCM.01150-06

57. Yu W.L., Ko W.C., Cheng K.C., Lee C.C., Lai C.C., Chuang Y.C. Comparison of prevalence of virulence factors for *Klebsiella pneumoniae* liver abscesses between isolates with capsular K1/K2 and non-K1/K2 serotypes. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 2008, vol. 62, no. 1, pp. 1–6. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2008.04.007
58. Zhang R., Liu L., Zhou H., Chan E.W., Li J., Fang Y., Li Y., Liao K., Chen S. Nationwide surveillance of clinical carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) strains in China. *eBioMedicine*, 2017, vol. 19, pp. 98–106. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.04.032

Авторы:

Агеевец В.А., к.б.н., научный сотрудник научно-исследовательского отдела медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии ФГБУ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия;

Агеевец И.В., к.м.н., научный сотрудник научно-исследовательского отдела медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии ФГБУ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия;

Сидоренко С.В., д.м.н., профессор, зав. научно-исследовательским отделом медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии ФГБУ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия.

Authors:

Ageevets V.A., PhD (Biology), Researcher, Research Department of Medical Microbiology and Molecular Epidemiology, Paediatric Research and Clinical Centre for Infectious Diseases, St. Petersburg, Russian Federation;

Ageevets I.V., PhD (Medicine), Researcher, Research Department of Medical Microbiology and Molecular Epidemiology, Paediatric Research and Clinical Centre for Infectious Diseases, St. Petersburg, Russian Federation;

Sidorenko S.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Head of the Research Department of Medical Microbiology and Molecular Epidemiology, Paediatric Research and Clinical Centre for Infectious Diseases, St. Petersburg, Russian Federation.

Поступила в редакцию 17.11.2021
Принята к печати 29.03.2022

Received 17.11.2021
Accepted 29.03.2022