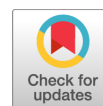


ФАКТОРЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ БАКТЕРИЙ *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19



О.Н. Колотова, Л.В. Катаева, И.В. Бакштановская, К.Б. Степанова,
Т.Ф. Степанова

ФБУН Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, г. Тюмень, Россия

Резюме. Штаммы бактерий *K. pneumoniae*, обладающие множественной лекарственной устойчивостью, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра или карбапенемазы, представляют собой серьезную клиническую угрозу. Целью проведения исследования было определение факторов резистентности штаммов *K. pneumoniae*, изолированных из нижних дыхательных путей пациентов с диагнозом «внебольничная пневмония» в период пандемии COVID-19. **Материалы и методы.** В исследование резистентности к антимикробным препаратам включены 138 штаммов *K. pneumoniae*, изолированных из мокроты пациентов, находящихся на лечении в инфекционных моногоспиталях г. Тюмени и Тюменской области, в период с мая 2020 г. по июнь 2021 г. Среди исследованных штаммов 51,4% изолированы от пациентов с положительным результатом SARS-CoV-2. Определение наличия генов резистентности методом ПЦР проведено на 71 штамме *K. pneumoniae* (34 штамма от ковидпозитивных и 37 штаммов от ковиднегативных пациентов). Идентификацию выделенных штаммов бактерий осуществляли по белковым спектрам с помощью настольного времяпролетного масс-спектрометра с матричной лазерной десорбцией MALDI-ToF MS (Bruker, Германия). Принадлежность штаммов к гипермукоидному фенотипу определяли при помощи string-теста. Чувствительность к антимикробным препаратам выполняли диско-диффузионным методом на среде Мюллера–Хинтон. Определение чувствительности штаммов культур к препаратам бактериофагов проводили капельным методом (spot-test). В исследовании использовали «Секстафаг пиобактериофаг поливалентный» и «Бактериофаг клебсиелл поливалентный очищенный» (АО «НПО «Микроген», Россия). Обнаружение генов резистентности к бета-лактамам антибиотикам методом ПЦР в режиме реального времени осуществляли набором «БакРезиста» (ООО «ДНК-Технология», Россия). **Результаты** исследования свидетельствуют о том, что бактерии *K. pneumoniae*, изолированные от ковидпозитивных и ковиднегативных пациентов с диагнозом «внебольничная пневмония», обладали высокой резистентностью к антимикробным препаратам и коммерческим фагосодержащим лекарственным препаратам. Резистентность штаммов *K. pneumoniae* регистрировалась от 50% (к аминогликозидам и карбапенемам) до 90% (к ингибитор-защищенным пенициллинам). Чувствительность к бактериофагам отмечалась в среднем не более чем у 20% штаммов. Важно подчеркнуть, что штаммы, изолированные от ковидпозитивных пациентов, чаще проявляли гипермукоидный фенотип, предполагающий высокую вирулентность бактерий, а также отличались большей резистентностью ко всем взятым в исследование группам антибактериальных препаратов, что подтверждается наличием генов резистентности группы ESBL и карба-

Адрес для переписки:

Колотова Ольга Николаевна
625026, Россия, г. Тюмень, ул. Республики, 147,
ФБУН Тюменский НИИ краевой инфекционной патологии
Роспотребнадзора.
Тел.: 8 (3452) 28-99-94, 8 904 461-24-65.
E-mail: Vakarinaaa@tniikip.rosпотребнадzor.ru

Contacts:

Olga N. Kolotova
625026, Russian Federation, Tyumen, Republic str., 147,
Tyumen Region Infection Pathology Research Institute.
Phone: +7 (3452) 28-99-94, +7 904 461-24-65.
E-mail: Vakarinaaa@tniikip.rosпотребнадzor.ru

Для цитирования:

Колотова О.Н., Катаева Л.В., Бакштановская И.В., Степанова К.Б.,
Степанова Т.Ф. Факторы резистентности бактерий *Klebsiella pneumoniae* в период пандемии COVID-19 // Инфекция и иммунитет.
2022. Т. 12, № 3. С. 563–568. doi: 10.15789/2220-7619-RFO-1837

Citation:

Kolotova O.N., Kataeva L.V., Bakshtanovskaya I.V., Stepanova K.B.,
Stepanova T.F. Resistance factors of *Klebsiella pneumoniae* bacteria during
COVID-19 pandemic // Russian Journal of Infection and Immunity =
Infektsiya i immunitet, 2022, vol. 12, no. 3, pp. 563–568. doi: 10.15789/
2220-7619-RFO-1837

пенемаз. Полученные результаты позволяют предположить, что высокий уровень резистентности штаммов *K. pneumoniae*, изолированных от ковидпозитивных пациентов, связан с иммунодепрессией, спровоцированной вирусом SARS-CoV-2, что способствует колонизации их более вирулентными штаммами.

Ключевые слова: пневмония, COVID-19, *Klebsiella pneumoniae*, факторы резистентности, чувствительность к антимикробным препаратам, бета-лактамазы.

RESISTANCE FACTORS OF *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* BACTERIA DURING COVID-19 PANDEMIC

Kolotova O.N., Kataeva L.V., Bakshantovskaya I.V., Stepanova K.B., Stepanova T.F.

Tyumen Region Infection Pathology Research Institute. Tyumen, Russian Federation

Abstract. Multidrug-resistant *K. pneumoniae* bacterial strains producing extended range of beta-lactamases or carbapenemases are of serious clinical concern. The aim of the study was to determine the resistance factors of *K. pneumoniae* strains isolated from the lower respiratory tract of patients diagnosed with community-acquired pneumonia during the COVID-19 pandemic. **Materials and methods.** The study of resistance to antimicrobial drugs included 138 strains of *K. pneumoniae* isolated from the sputum of patients treated in infectious diseases monohospitals in the city of Tyumen and the Tyumen region within the period from May 2020 to June 2021. Among the strains examined, 51.4% of them were isolated from SARS-CoV-2 positive patients. The presence of resistance genes was determined by PCR in 71 strains of *K. pneumoniae* (34 strains from COVID-19-positive and 37 strains from COVID-19-negative patients). Identification of isolated bacterial strains was carried out according to the protein spectra by using a desktop time-of-flight mass spectrometer with matrix laser desorption MALDI-TOF MS (Bruker, Germany). The belonging of the strains to the hypermucoid phenotype was determined using the string test. Sensitivity to antimicrobial drugs was assessed in the disk diffusion method on Muller–Hinton medium. The sensitivity of culture strains to bacteriophage preparations was determined by the drop method (spot-test). In the study, we used “Polyvalent Sextaphage Pyobacteriophage” and “Purified Polyvalent Klebsiella Bacteriophage” (JSC NPO Microgen, Russia). Detection of resistance genes to beta-lactam antibiotics by real-time PCR was carried out using the BakRezista kit (OOO DNA-technology, Russia). **Results.** The results of the study evidence that *K. pneumoniae* bacteria isolated from COVID-19-positive and COVID-19-negative patients diagnosed with community-acquired pneumonia displayed a high resistance to antimicrobial drugs and commercial phage-containing drugs. Resistance of *K. pneumoniae* strains was recorded from 50% (to aminoglycosides and carbapenems) to 90% (to inhibitor-protected penicillins). Sensitivity to bacteriophages was noted on average in no more than 20% of strains. It is important to emphasize that strains isolated from COVID-19-positive patients more often showed a hypermucoid phenotype, suggesting a high bacterial virulence, and also showed greater resistance to all groups of antibacterial drugs examined in the study, which is confirmed by the presence of resistance genes of the ESBL group and carbapenemase. The results of the study suggest that the high level of resistance of *K. pneumoniae* strains isolated from COVID-19-positive patients is associated with immunosuppression provoked by the SARS-CoV-2 virus, which contributes to their colonization by more virulent strains.

Key words: pneumonia, COVID-19, *Klebsiella pneumoniae*, resistance factors, antimicrobial sensitivity, beta-lactamase.

Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции сопровождается высоким уровнем заболеваемости внебольничной пневмонией (ВП), вызванной ассоциацией возбудителей с высокой долей осложненных и затяжных случаев [1]. Разрушение иммунных клеток вирусом SARS-CoV-2 делает пациентов уязвимыми к вторичным бактериальным инфекциям. Независимым фактором риска неблагоприятного исхода пневмонии является выделение из биоматериала возбудителей с множественной антимикробной устойчивостью — ESKAPE-патогенов [3, 5, 15]. В настоящее время наблюдается рост числа случаев ВП, обусловленной представителями условно-патогенных бактерий, в частности *K. pneumoniae* [2, 13].

Наличие капсулы у штаммов *K. pneumoniae*, обеспечивает способность бактерий ускользать от иммунного ответа организма, включая за-

щиту от фагоцитоза, катионных антимикробных пептидов, системы комплемента [8, 11]. Гиперпродукция капсульных полисахаридов значительно повышает вирулентность бактерий. Инфекции, вызванные гипермукоидными штаммами, считаются особо тяжелыми и могут приводить к летальному исходу [10, 12, 14]. Еще одним фактором вирулентности является выработка ферментов бета-лактамаз. Бета-лактамазы содержат в своей структуре циклическую амидную связь и способны расщеплять пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы и монобактамы. По механизму действия все бета-лактамазы делятся на сериновые (классы А, С, D) и металло-бета-лактамазы (класс В) [9, 10]. К бета-лактамазам класса А расширенного спектра действия относятся TEM, SHV, CTX. Характерные для *K. pneumoniae* карбапенемазы относятся к сериновым бета-лактамазам: молекулярный класс А (KPC), D (OXA-48) и к металло-бета-лактамазам

класса В (NDM, VIM, IMP) [4, 6]. Наличие карбапенемаз у штаммов бактерий в настоящее время считается серьезной проблемой и является важным маркером экстремальной антибиотикорезистентности, поскольку ассоциируется с устойчивостью к большинству не бета-лактамовых препаратов [4, 6, 7].

Целью данного исследования было определение факторов резистентности штаммов *K. pneumoniae*, изолированных из нижних дыхательных путей пациентов с диагнозом «внебольничная пневмония» в период пандемии COVID-19.

Материалы и методы

Проанализировано 2046 проб содержимого нижних дыхательных путей от пациентов, находящихся на амбулаторном и стационарном лечении в моногоспиталях г. Тюмени, с подтвержденным диагнозом ВП. Средний возраст пациентов составил 60 лет. Клинический материал получен в период с мая 2020 г. по июнь 2021 г.

Отбор и транспортировка биологического материала для лабораторного исследования проводились в соответствии с СанПин 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней». Бактериологическое исследование мокроты проведено в соответствии с МР 4.2.0114-16 «Лабораторная диагностика внебольничной пневмонии пневмококковой этиологии». Идентификация выделенных штаммов бактерий выполнялась с помощью настольного время-пролетного масс-спектрометра с матричной лазерной десорбцией MALDI-ToF MS (Bruker, Германия) по белковым спектрам и оценивалась по высоким показателям достоверности (score более 2).

Исследование фенотипа бактерий, чувствительности к бактериофагам и антимикробным препаратам (АМП) проведено на 138 штаммах *K. pneumoniae*, изолированных из мокроты пациентов с диагнозом ВП.

Гипермукоидный фенотип штаммов определяли при постановке string-теста. Если при снятии колонии, выращенной на 5% кровяном агаре, за бактериологической петлей образовывался «тяж» высотой более 5 мм от поверхности питательной среды, тест считали положительным.

Бактериальную суспензию для оценки резистентности к антимикробным препаратам и препаратам бактериофагов готовили по стандартной методике с оптической плотностью 0,5 по МакФарланду. Резистентность к антимикробным препаратам определяли диско-диффузионным методом на среде Мюллера–Хинтон (HiMedia, Индия), результаты анализировали в соответствии с действующими нормативны-

ми документами (Клинические рекомендации «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам», версия-2018-03, и МУК 4.2.1890-04). В исследование взяты диски с амоксициллин-клавулановой кислотой, ципрофлоксацином, амикацином, цефтазидимом, цефотаксимом, имипенемом, меропенемом производства ООО «НИЦФ», Россия. Определение чувствительности штаммов культур к препаратам бактериофагов проводили капельным методом (spot-test), для этого использовали «Секстафаг пиобактериофаг поливалентный», «Бактериофаг клебсиелл поливалентный очищенный» (АО «НПО «Микроген», Россия). Литическую активность фага оценивали по количеству «крестов», «+++» и «++++» принимали за высокую чувствительность штаммов к исследуемым бактериофагам.

Определение наличия генов резистентности методом ПЦР проведено на 71 штамме *K. pneumoniae* (34 штамма от ковидпозитивных и 37 штаммов от ковиднегативных пациентов). ДНК из суточной культуры бактерий выделяли с помощью набора «Проба-НК/50» (ООО «ДНК-Технология», Россия). Обнаружение генов резистентности молекулярных классов А, В, D к бета-лактамам антибиотикам методом ПЦР в режиме реального времени осуществляли набором «БакРезиста», ПЦР проводили на амплификаторе «Терцик» (ООО «ДНК-Технология», Россия).

Все пробы отделяемого нижних дыхательных путей исследованы методом ПЦР на наличие вируса SARS-CoV-2. Для выявления РНК вируса SARS-CoV-2 использовали тест-системы «Вектор-ПЦРrv-2019-nCoV-RG» (ГНЦ «Вектор», Россия), «SARS-CoV-2/SARS-CoV» («ДНК-технология», Россия).

Результаты и обсуждение

Бактериологическое исследование отделяемого нижних дыхательных путей показало, что бактерии *K. pneumoniae* выделяются в 5,9% у ковидпозитивных пациентов и в 10,4% случаев у ковиднегативных. Практически все изоляты *K. pneumoniae* находились в ассоциациях с другими бактериями, такими как грибы рода *Candida*, *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecium*. В чистой культуре штаммы *K. pneumoniae* у ковидпозитивных пациентов изолированы в 0,8%, у ковиднегативных — 2,3% случаев.

Колонии исследуемых бактерий *K. pneumoniae* на среде Эндо определены как блестящие, выпуклые, слизистые, с ровным краем. На кровяном агаре колонии средних размеров, слизистые, с ровным краем, зону гемолиза не образовывали. Все штаммы разлагали глюкозу, сахарозу, маннит, цитрат, не обладали подвижно-

стью. На основании string-теста выявлено 13,8% изолятов с гипермукоидным фенотипом, при этом 80% из них были выделены от ковидпозитивных пациентов.

При определении чувствительности к препаратам бактериофагов показано, что «Секстафаг пиобактериофаг поливалентный» обладает лучшей литической активностью в отношении исследуемых культур *K. pneumoniae* в сравнении с препаратом «Бактериофаг клебсиелл поливалентный очищенный». Так, 20,6% штаммов проявляли чувствительность к «Секстафагу пиобактериофагу поливалентному» и только 5,9% были чувствительны к «Бактериофагу клебсиелл поливалентному очищенному».

Исследование чувствительности к АМП диско-диффузионным методом штаммов *K. pneumoniae*, изолированных от ковидпозитивных пациентов, выявило резистентность к ингибитор-защищенным пеницилинам (амоксциллин/клавулановая кислота) более чем в 90% случаев; резистентность к фторхинолонам (ципрофлоксацин), цефалоспорином III поколения (цефотаксим, цефтазидим) составила более 80%. Резистентность их к аминогликозидам (амикацин) и карбапенемам (имипенем, меропенем) выявлена у половины штаммов. Штаммы *K. pneumoniae*, изолированные от ковиднегативных пациентов, обладали резистентностью ко всем перечисленным группам АМП. Она составила в среднем от 50 до 70% (рис.).

Сравнительная характеристика по частоте обнаружения и уровню резистентности бактерий *K. pneumoniae*, изолированных от ковидпозитивных и ковиднегативных пациентов свидетельствует о том, что ковидпозитивные пациен-

ты контаминированы ими почти в 2 раза реже, но резистентность их в 1,3 раза выше.

Молекулярно-генетическими методами показано, что 94,1% исследованных штаммов, изолированных от ковидпозитивных и 89,2% — от ковиднегативных пациентов, являются продуцентами бета-лактамаз расширенного спектра действия класса А. Из них ведущее место занимают гены резистентности SHV и TEM. Вместе с тем 32,3% изолятов ковидпозитивных пациентов и 35,1% штаммов ковиднегативных пациентов обладали тремя генами бета-лактамаз класса А (SHV, TEM, CTX-M-1). При этом наличие ESBL, выявленных диско-диффузионным методом, в среднем составило 10%. Обнаружено несколько типов карбапенемаз: Нью-Дели металло-бета-лактамазы (NDM) и оксациллиназы (OXA-48, OXA-51, OXA-23, OXA-40). У штаммов, выделенных от ковиднегативных пациентов, гены OXA-48 определялись в 2 раза чаще. Гены резистентности *Klebsiella pneumoniae* карбапенемаза (KPC) выявлялись в 1,4 раза чаще у ковиднегативных пациентов, что составило 89,2% (табл.).

Из 10 штаммов, изолированных от ковидпозитивных, и 5 штаммов ковиднегативных пациентов, чувствительных к АМП и обладающих гипермукоидным типом, методом ПЦР выявлены образцы, несущие гены ESBL: SHV, TEM, CTX-M, карбапенемазы KPC и оксациллиназы OXA-48.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что бактерии *K. pneumoniae*, изолированные от ковидпозитивных и ковиднегативных пациентов с внебольничной пневмонией, обладали высокой резистентностью к АМП и коммерческим фагосодержащим лекарственным препаратам. Резистентность

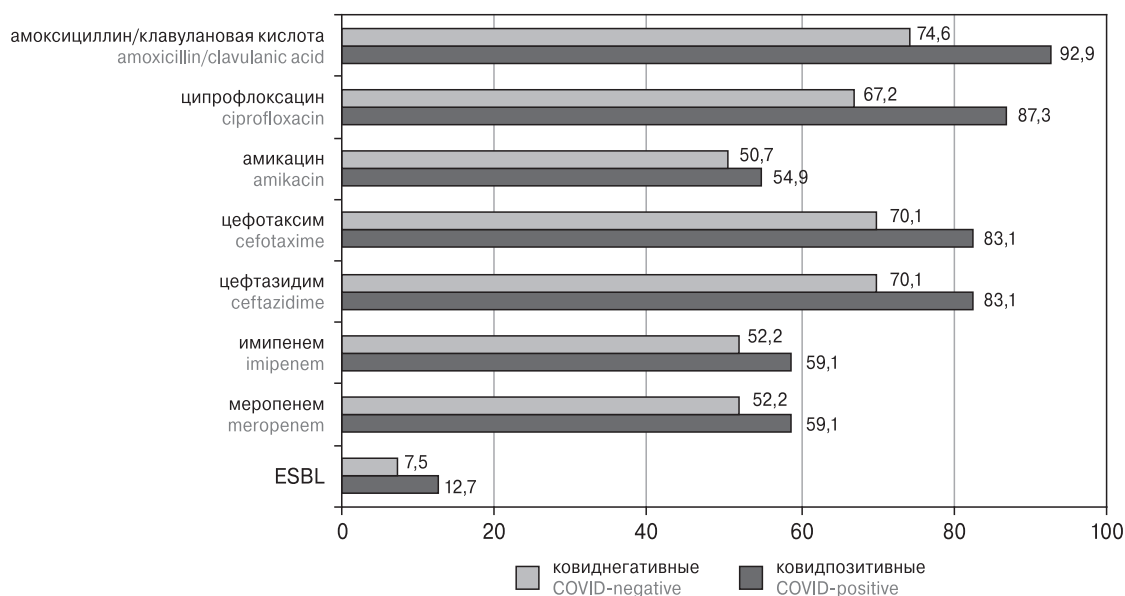


Рисунок. Резистентность штаммов *K. pneumoniae* к антибиотикам (%)

Figure. Antibiotic resistance of *K. pneumoniae* strains (%)

Таблица. Распределение генов бета-лактамаз штаммов *K. pneumoniae*, изолированных из мокроты пациентов с диагнозом «внебольничная пневмония»Table. Distribution of beta-lactamase genes in *K. pneumoniae* strains isolated from sputum of patients diagnosed with community-acquired pneumonia

Бета-лактамазы Beta-lactamase			Штаммы <i>K. pneumoniae</i> (n = 71) <i>K. pneumoniae</i> strains				
			Ковидпозитивные COVID-positive (n = 34)		Ковиднегативные COVID-negative (n = 37)		
			абс. abs.	%	абс. abs.	%	
Сериновые Serine	Класс Class	A	CTX-M-1	13	38,2	16	43,2
			TEM	23	67,6	26	70,3
			SHV	32	94,1	33	89,2
			KPC	22	64,7	33	89,2
	D	OXA-40	0	0	1	2,7	
		OXA-51-like	3	8,8	1	2,7	
		OXA-23-like	1	2,9	2	5,4	
		OXA-48-like	5	14,7	11	29,7	
Металло-бета-лактамазы Metal-beta-lactamase	B	NDM	4	11,7	1	2,7	

штаммов *K. pneumoniae* регистрировалась от 50% (к аминогликозидам и карбапенемам) до 90% (к ингибитор-защищенным пенициллинам). Чувствительность к бактериофагам отмечалась не более чем у 20% штаммов. Важно подчеркнуть, что штаммы, изолированные от ковидпозитивных пациентов, чаще проявляли гипермукоидный фенотип, предполагающий высокую вирулентность бактерий, а также отличались

большой резистентностью ко всем взятым в исследование группам АМП, что подтверждается наличием генов резистентности группы ESBL и карбапенемаз. Полученные результаты исследования позволяют предположить, что высокий уровень резистентности штаммов *K. pneumoniae*, изолированных от ковидпозитивных пациентов, связан с иммунодепрессией, спровоцированной вирусом SARS-CoV-2.

Список литературы/References

- Акимкин В.Г., Кузин С.Н., Шипулина О.Ю., Яцышина С.Б., Тиванова Е.В., Каленская А.В., Соловьева И.В., Вершинина М.А., Квасова О.А., Плоскирева А.А., Мамошина М.В., Елькина М.А., Андреева Е.Е., Иваненко А.В., Михайлова О.М. Эпидемиологическое значение определения РНК SARS-CoV-2 среди различных групп населения Москвы и Московской области в период эпидемии COVID-19 // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2020. Т. 97, № 3. С. 197–201. [Akimkin V.G., Kuzin S.N., Shipulina O.Yu., Yatsyshina S.B., Tivanova E.V., Kalenskaya A.V., Solovieva I.V., Verшинina M.A., Kvasova O.A., Ploskireva A.A., Mamoshina M.V., Elkina M.A., Andreeva E.E., Ivanenko A.V., Mikhailova O.M. Epidemiological significance of detection of SARS-CoV-2 RNA among different groups of population of Moscow and Moscow Region during the COVID-19 outbreak. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2020, vol. 97, no. 3, pp. 197–201. (In Russ.) doi: 10.36233/0372-9311-2020-97-3-1
- Гордinskaya Н.А., Бруснигина Н.Ф., Алексеева А.Е., Солтцев Л.А., Савочкина Ю.А., Сабирова Е.В., Абрамова Н.В., Карасева Г.Н. Молекулярная характеристика антибиотикорезистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных в травматологических стационарах // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017. Т. 19, № 3. С. 243–246. [Gordinskaya N.A., Brusnigina N.F., Alekseeva A.E., Solntzev L.A., Savochkina Yu.A., Sabirova E.V., Abramova N.V., Karaseva G.N. Molecular characteristics of antibiotic-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains isolated in trauma hospitals. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*, 2017, vol. 19, no. 3, pp. 243–246. (In Russ.)]
- Зайцев А.А., Синопальников А.И. «Трудная» пневмония // Терапевтический архив. 2021. Т. 93, № 3. С. 300–310. [Zaicev A.A., Sinopalnikov A.I. “Difficult” pneumonia. *Terapevticheskii arkhiv = Terapevticheskiy Arkhiv*, 2021, vol. 93, no. 3, pp. 300–310. (In Russ.)] doi: 10.26442/00403660.2021.03.200734
- Козлова Н.С., Баранцевич Н.Е., Баранцевич Е.П. Чувствительность к антибиотикам штаммов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных в многопрофильном стационаре // Инфекция и иммунитет. 2018. Т. 8, № 1. С. 79–84. [Kozlova N.S., Barantsevich N.E., Barantsevich E.P. Susceptibility to antibiotics in *Klebsiella pneumoniae* strains isolated in a multidisciplinary medical centre. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2018, vol. 8, no. 1, pp. 79–84. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-2018-1-79-84
- Лакхин Р.Е., Жирнова Е.А., Грачев И.Н. Внебольничная и нозокомиальная пневмония: семиотика поражения легких, микробиологический спектр и чувствительность возбудителей к антибиотикам // Военно-медицинский журнал. 2019. № 4. С. 35–41. [Lakhin R.E., Zhirnova E.A., Grachev I.N. Community-acquired and nosocomial pneumonia: semiotics of lung damage, microbiological spectrum and sensitivity of pathogens to antibiotics. *Voenno-meditsinskii zhurnal = Military Medical Journal*, 2019, no. 4, pp. 35–41. (In Russ.)]

6. Первухин С.А., Стаценко И.А., Иванова Е.Ю., Пальмаш А.В., Витковская И.В., Жидкова О.В. Антибиотико-резистентность грамотрицательных возбудителей нозокомиальной пневмонии у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019. Т. 21, № 1. С. 62–68. [Pervukhin S.A., Statzenko I.A., Ivanova E.Yu., Palmash A.V., Vitkovskaya I.V., Zhidkova O.V. Antimicrobial resistance of Gram-negative pathogens of nosocomial pneumonia in intensive care unit patients. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*, 2019, vol. 21, no. 1, pp. 62–68. (In Russ.)] doi: 10.36488/cmac.2019.1.62-68
7. Скачкова Т.С., Шипулина О.Ю., Шипулин Г.А., Шеленков А.А., Янушевич Ю.Г., Михайлова Ю.В., Замятин М.Н., Гусаров В.Г., Петрова Н.В., Лашенкова Н.Н., Фомина В.С., Шагин Д.А. Изучение генетического разнообразия штаммов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных в многопрофильном медицинском центре г. Москвы, с помощью секвенирования нового поколения // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019. Т. 21, № 1. С. 69–74. [Skachkova T.S., Shipulina O.Yu., Shipulin G.A., Shelenkov A.A., Yanushevich Yu.G., Mikhaylova Yu.V., Zamyatin M.N., Gusarov V.G., Petrova N.V., Lashenkova N.N., Fomina V.S., Shagin D.A. Characterization of genetic diversity of the *Klebsiella pneumoniae* strains in a Moscow tertiary care center using next-generation sequencing. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*, 2019, vol. 21, no. 1, pp. 69–74. (In Russ.)] doi: 10.36488/cmac.2019.1.69-74
8. Фесенко О.В., Швайко С.Н. Пневмонии, вызванные *Klebsiella pneumoniae* (фридлендеровские пневмонии) // Практическая пульмонология. 2019. № 1. С. 22–31. [Fesenko O.V., Shvaiko S.N. Pneumonia caused by *Klebsiella pneumoniae* (Friedlander's pneumonia). *Prakticheskaya pul'monologiya = Practical pulmonology*, 2019, no. 1, pp. 22–31. (In Russ.)]
9. Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Ризванов А.А., Давидюк Ю.Н., Халиуллина С.В., Любин С.А., Казакова Ф.М., Сатрутдинов М.А., Фатоват М.Г. Вирулентность и антибиотикорезистентность изолятов *Klebsiella pneumoniae* у новорожденных с локализованными и генерализованными формами клебсиеллезной инфекции // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018. Т. 63, № 5. С. 139–146. [Khaertynov Kh.S., Anohin V.A., Rizvanov A.A., Davidyuk Yu.N., Khaliullina S.V., Lyubin S.A., Kazakova F.M., Satrutdinov M.A., Fattahov M.G. Virulence and antibiotic resistance of isolates of *Klebsiella pneumoniae* in newborns with localized and generalized forms of infection. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*, 2018, vol. 63, no. 5, pp. 140–146. (In Russ.)] doi: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-140-146
10. Чеботарь И.В., Бочарова Ю.А., Подопривога 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., Podoprivoga I.V., Shagin D.A. The reasons why *Klebsiella pneumoniae* becomes a leading opportunistic pathogen. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*, 2020, vol. 22, no. 1, pp. 4–19. (In Russ.)] doi: 10.36488/cmac.2020.1.4-19
11. Hasani A., Soltani E., Ahangarzadeh Rezaee M., Pirzadeh T., Ahangar Oskouee M., Hasani A., Gholizadeh P., Noie Oskouee A., Binesh E. Serotyping of *Klebsiella pneumoniae* and its relation with capsule-associated virulence genes, antimicrobial resistance pattern, and clinical infections: a descriptive study in medical practice. *Infect. Drug Resist.*, 2020, no. 13, pp. 1971–1980. doi: 10.2147/IDR.S243984
12. Liu C., Guo J. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* (hypermucoviscous and aerobactin positive) infection over 6 years in the elderly in China: antimicrobial resistance patterns, molecular epidemiology and risk factor. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.*, 2019, vol. 18, no. 4. doi: 10.1186/s12941-018-0302-9
13. Martin R.M., Bachman M.A. Colonization, infection, and the accessory genome of *Klebsiella pneumoniae*. *Front. Cell Infect. Microbiol.*, 2018, vol. 8, no. 4. doi: 10.3389/fcimb.2018.00004
14. Su K., Zhou X., Luo M., Xu X., Liu P., Li X., Xue J., Chen S., Xu W., Li Y., Qiu J. Genome-wide identification of genes regulated by RcsA, RcsB, and RcsAB phosphorelay regulators in *Klebsiella pneumoniae* NTUH-2044. *Microb. Pathog.*, 2018, no. 123, pp. 36–41. doi: 10.1016/j.micpath.2018.06.036
15. Tay M.Z., Poh C.M., Renia L., MacAry P.A., Ng L.F.P. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat. Rev. Immunol.*, 2020, vol. 20, pp. 363–374. doi: 10.1038/s41577-020-0311-8

Авторы:

Колотова О.Н., младший научный сотрудник бактериологической лаборатории ФБУН Тюменский НИИ краевой инфекционной патологии Роспотребнадзора, г. Тюмень, Россия;

Катаева Л.В., к.м.н., ведущий научный сотрудник, зав. бактериологической лабораторией ФБУН Тюменский НИИ краевой инфекционной патологии Роспотребнадзора, г. Тюмень, Россия;

Бакштановская И.В., к.б.н., ученый секретарь ФБУН Тюменский НИИ краевой инфекционной патологии Роспотребнадзора, г. Тюмень, Россия;

Степанова Т.Ф., д.м.н., профессор, директор ФБУН Тюменский НИИ краевой инфекционной патологии Роспотребнадзора, г. Тюмень, Россия;

Степанова К.Б., к.м.н., ведущий научный сотрудник клинической лаборатории ФБУН Тюменский НИИ краевой инфекционной патологии Роспотребнадзора, г. Тюмень, Россия.

Authors:

Kolotova O.N., Junior Researcher, Bacteriological Laboratory, Tyumen Region Infection Pathology Research Institute, Tyumen, Russian Federation;

Kataeva L.V., PhD (Medicine), Leading Researcher, Head of the Bacteriological Laboratory, Tyumen Region Infection Pathology Research Institute, Tyumen, Russian Federation;

Bakshtanovskaya I.V., PhD (Biology), Scientific Secretary, Tyumen Region Infection Pathology Research Institute, Tyumen, Russian Federation;

Stepanova T.F., PhD, MD (Medicine), Professor, Director of the Tyumen Region Infection Pathology Research Institute, Tyumen, Russian Federation;

Stepanova K.B., PhD (Medicine), Leading Researcher, Clinical Laboratory, Tyumen Region Infection Pathology Research Institute, Tyumen, Russian Federation.

Поступила в редакцию 02.12.2021
Отправлена на доработку 19.02.2022
Принята к печати 04.04.2022

Received 02.12.2021
Отправлена на доработку 19.02.2022
Accepted 04.04.2022