

KLEBSIELLA PNEUMONIAE КАК ЭТИОЛОГИЧЕСКИЙ ФАКТОР ПРИ ИНФЕКЦИОННЫХ ПРОЦЕССАХ У ДЕТЕЙ

© Наталья Васильевна Гончар^{1, 2}, Константин Дмитриевич Ермоленко^{2, 3},
Алена Константиновна Коперсак², Наталия Викторовна Скрипченко^{2, 4},
Александр Николаевич Суворов^{3, 5}

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова. 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; 195067, Пискаревский пр., д. 47, Российская Федерация

² Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России. 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9, Российская Федерация

³ Санкт-Петербургский государственный университет. 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9, Российская Федерация

⁴ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, Российская Федерация

⁵ Институт экспериментальной медицины. 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12, Российская Федерация

Контактная информация

Наталья Васильевна Гончар — д.м.н., профессор кафедры педиатрии и неонатологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова; ведущий научный сотрудник Детского научно-клинического центра инфекционных болезней ФМБА России. E-mail: nvgonchar@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5938-2934> SPIN: 9931-7939

Для цитирования:

Гончар Н.В., Ермоленко К.Д., Коперсак А.К., Скрипченко Н.В., Суворов А.Н. *Klebsiella pneumoniae* как этиологический фактор при инфекционных процессах у детей. Children's Medicine of the North-West. 2025;13(1):55–68.
DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2025.42.96.004>

Поступила: 20.12.2024

Одобрена: 20.01.2025

Принята к печати: 26.02.2025

РЕЗЮМЕ. Цель обзора – установить, каким образом нарушения взаимодействия между условно-патогенными бактериями *Klebsiella pneumoniae*, микробиомом кишечника и врожденной иммунной системой приводят к развитию инфекционных процессов. *K. pneumoniae*, будучи представителем микробиома здорового человека, может служить источником оппортунистической инфекции. Колонизацию кишечника *Klebsiella* spp. следует рассматривать как необходимое условие для развития инфекционных процессов. В то же время *K. pneumoniae* может передаваться людям с ослабленным иммунитетом от практически здоровых лиц. Исход колонизации слизистой оболочки кишечника детей клебсиеллами зависит от факторов вирулентности, колонизационной резистентности слизистой оболочки, иммунитета. В последние годы на экспериментальных моделях доказано, что *K. pneumoniae* способна колонизировать кишечник и без предварительной обработки его антибиотиками, что сопровождается воспалительными изменениями слизистой оболочки. Эти наблюдения позволяют думать, что *K. pneumoniae* может рассматриваться как потенциальный этиологический агент не только при генерализованных формах инфекции у новорожденных, но и при кишечных инфекциях у детей раннего возраста с несформированной микробиотой кишечника и иммунной системой. Штаммы клебсиелл, обладающие генами, повышающими плотность колонизации в кишечнике, вместе с генами вирулентности представляют наибольший риск заражения у колонизированных пациентов. На риск заражения бактериями рода *Klebsiella* влияют также нарушения состояния здоровья пациента. Колонизация кишечника *K. pneumoniae* должна рассматриваться как пример уклонения патогена от реакций иммунитета хозяина, а иммунные стратегии *K. pneumoniae* – как преодоление защитных реакций организма хозяина последующим развитием инфекционного процесса.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *Klebsiella pneumoniae*, микробиота кишечника, врожденная иммунная система, инфекционные процессы, дети раннего возраста

DOI: 10.56871/CmN-W.2025.42.96.004

KLEBSIELLA PNEUMONIAE AS AN ETIOLOGICAL FACTOR IN INFECTIOUS PROCESSES IN CHILDREN

© Natalya V. Gonchar^{1, 2}, Konstantin D. Ermolenko^{2, 3}, Alena K. Kopersak², Natalia V. Skripchenko^{2, 4}, Alexander N. Suvorov^{3, 5}

¹North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 41 Kirochnaya str., Saint Petersburg 191015; 47 Piskarevsky pr., Saint Petersburg 195067 Russian Federation

²Children's Research and Clinical Center for Infectious Diseases of the FMBA of Russia. 9 Professor Popov str., Saint Petersburg 197022 Russian Federation

³Saint Petersburg State University. 7–9 Universitetskaya emb., Saint Petersburg 199034 Russian Federation

⁴Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation

⁵Institute of Experimental Medicine. 12 Academician Pavlov str., Saint Petersburg 197022 Russian Federation

Contact information

Natalya V. Gonchar — Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Pediatrics and Neonatology NWSMU named after I.I. Mechnikov; Leading Researcher Children's Research and Clinical Center for Infectious Diseases of the FMBA of Russia. E-mail: nvgonchar@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5938-2934> SPIN: 9931-7939

For citation:

Gonchar NV, Ermolenko KD, Kopersak AK, Skripchenko NV, Suvorov AN. *Klebsiella pneumoniae* as an etiological factor in infectious processes in children. *Children's Medicine of the North-West*. 2025;13(1):55–68. (In Russian).

DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2025.42.96.004>

Received: 20.12.2024

Revised: 20.01.2025

Accepted: 26.02.2025

ABSTRACT. The purpose of the review is to establish how violations of the interaction between the opportunistic bacteria *Klebsiella pneumoniae*, the intestinal microbiome and the innate immune system lead to the development of infectious processes. *K. pneumoniae*, being a representative of the microbiome of a healthy person, can serve as a source of opportunistic infection. Colonization of the intestine by *Klebsiella* spp. should be considered as a necessary condition for the development of infectious processes. At the same time, *K. pneumoniae* can be given to subjects with weakened immunity from practically healthy individuals. The outcome of colonization of the intestinal mucosa of children with *Klebsiella* spp. depends on the factors of virulence, resistance of the mucous membrane to colonization and immunity. In recent years, experimental models have proved that *K. pneumoniae* is able to colonize the intestine even without pretreatment with antibiotics, which is accompanied by inflammatory changes in the mucous membrane. These observations suggest that *K. pneumoniae* can be considered as a potential etiological agent not only in generalized forms of infection in newborns, but also in intestinal infections in young children with unformed intestinal microbiota and immune system. *Klebsiella* spp. strains with genes that increase colonization density in the intestine, together with virulence genes, pose the greatest risk of infection in colonized patients. The risk of infection with bacteria *Klebsiella* spp. is also influenced by the patient's health variables. Colonization of the intestines of *K. pneumoniae* should be considered as an example of pathogen evasion from host immunity reactions, and *K. pneumoniae* immune strategies as a means of overcoming the protective reactions of the host organism and the subsequent development of the infectious process.

KEYWORDS: *Klebsiella pneumoniae*, intestinal microbiota, innate immune system, infectious processes, young children

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Бактерии *Klebsiella pneumoniae* как условно-патогенные представители микробиома кишечника здорового человека являются возможным источником оппортунистической инфекции и стоят в ряду ведущих причин инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи [1–3]. Анализ глобального бремени антибиотикорезистентности показывает, что более четверти миллиона смертей от инфекций в мире связаны с *K. pneumoniae*, устойчивой, прежде всего, к таким антибиотикам, как карбапенемы и цефалоспорины третьего поколения [4]. Важно, что штаммы клебсиелл, колонизирующих кишечник, часто служат резервуаром генов антибиотикорезистентности и могут их передавать другим грамотрицательным бактериям. При этом множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) в наибольшей степени обладают гипервирулентные штаммы *K. pneumoniae* [5].

Клинические исследования свидетельствуют, что колонизация кишечника клебсиеллами предшествует развитию инфекционного процесса, поэтому ее следует рассматривать как необходимое условие для заражения. В настоящее время частота колонизации кишечника бактериями *K. pneumoniae* и их вклад в развитие инфекций продолжают активно изучаться [6]. Лечение людей антибиотиками, очевидно, предрасполагает к колонизации кишечника антибиотикоустойчивыми клебсиеллами. Обычно колонизация протекает бессимптомно, но следует помнить, что колонизированные и при этом практически здоровые лица выступают в качестве переносчиков, от которых *K. pneumoniae* может передаваться людям с ослабленным иммунитетом, у которых это приводит к распространению инфекции на различные ткани и органы [7, 8].

Подавляющее большинство современных знаний о колонизации кишечника *K. pneumoniae* получено на мышиных моделях, в которых животным предварительно давали антибиотики [7]. И только в единичных экспериментальных исследованиях показано, что *K. pneumoniae* способна колонизировать желудочно-кишечный тракт без предварительного приема антибиотиков, и что это может сопровождаться повреждением эпителия, накоплением экссудата, инфильтрацией слизистой оболочки кишечника воспалительными клетками [9]. Результаты данных исследований косвенно подтверждают, что *K. pneumoniae* может рассматриваться как потенциальный этиологический агент при кишечных инфекциях у детей раннего возраста с окончатель-

но несформированной микробиотой кишечника и иммунной системой и/или с иммунодефицитными состояниями [10–14]. В настоящее время вопрос о значимости условно-патогенных энтеробактерий *K. pneumoniae* при внебольничных диарейных заболеваниях у детей остается спорным [15].

Цель обзора – установить, каким образом нарушения взаимодействия между *K. pneumoniae*, микробиомом кишечника и врожденной иммунной системой приводят к развитию инфекционных процессов.

ХАРАКТЕРИСТИКА ВИДА *K. PNEUMONIAE*, ФАКТОРОВ ПАТОГЕННОСТИ И ОСОБЕННОСТЕЙ УСТОЙЧИВОСТИ К АНТИБИОТИКАМ

Род *Klebsiella* – представитель семейства *Enterobacteriaceae*. *K. pneumoniae* широко распространены в окружающей среде, их выделяют из воды, почвы, пищевых продуктов; хорошо переносят низкие и высокие температуры; присутствуют в ротоглотке, носоглотке, кишечнике, вагине. Клетки *K. pneumoniae* – прямые палочки длиной 0,6–6,0 мкм, шириной 0,3–1 мкм, одиночные или в парах, формируют короткие цепочки, обладают полисахаридной капсулой, лишены жгутиков. На средах Плоскирева и Эндо образуют выпуклые мукоидные колонии розового цвета с блестящей поверхностью слизистой консистенции. На кровяном агаре растут, не вызывая гемолиза. В жидкой питательной среде образуют пленки за счет слизистой капсулы [16].

Микробы рода клебсиелла часто обнаруживаются в составе микробиоты кишечника у детей грудного возраста. Исход колонизации слизистой оболочки кишечника детей клебсиеллами зависит от факторов патогенности, уровня обсемененности, колонизационной резистентности, иммунитета. *K. pneumoniae* способны проникать в систему кровообращения и в различные ткани, вызывая широкий спектр заболеваний различной степени тяжести у иммунокомпрометированных и иммунокомпетентных лиц. Штаммы *K. pneumoniae* делятся на две разновидности: оппортунистические (типичные, классические, сКр), гипервирулентные (hvКр) [2], в ряде случаев указывают третью разновидность – штаммы с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) [17].

Классический патотип *K. pneumoniae* (сКр) (гиперслизисто-вязкий фенотип) повсеместно распространен; присущ бактериям, отличным от *K. pneumoniae*; идентифицируется при положительном стринг-тесте; встречается у других серотипов,

кроме K1 и K2. Представители сКр-патотипа служат ведущими возбудителями нозокомиальных инфекций; часто обладают множественной резистентностью к антибиотикам. Гипервирулентный патотип *K. pneumoniae* вызывает тяжелые внебольничные инфекции у иммунокомпетентных

лиц; представители данного фенотипа первоначально сохраняли чувствительность к большинству антибактериальных препаратов [18], но последние 5–7 лет положение изменилось, все чаще описывают изоляты *K. pneumoniae*, отличающиеся конвергенцией свойств гипервирулентности

Таблица 1. Сиквенс-типы, устойчивость к антибиотикам, типы капсул и детерминанты вирулентности, связанные с гипервирулентными штаммами *K. pneumoniae*, по данным исследований, выполненных в разных странах (цит. по [24], с изм.)

Table 1. Sequence types, antibiotic resistance, capsule types, and virulence determinants associated with hypervirulent *K. pneumoniae* strains, according to studies performed in different countries (quoted from [24], with modifications)

Страны / Countries	Сиквенс-типы (ST) / Sequence types (ST)	Устойчивость к антибиотикам / Antibiotic resistance	Типы капсул и детерминанты вирулентности / Capsule types and virulence determinants
Китай / China	ST11	KPC	K47, <i>rmpA</i> , <i>iucA</i> , <i>ybt</i>
	ST11, ST65, ST268, ST595, ST692	KPC, SHV	K2, K20, <i>rmpA</i> , <i>iucA</i> , <i>ybtS</i>
	ST11, ST23, ST65, ST86, ST437	ESBL	K1, K2, K20, <i>rmpA</i>
	ST11	KPC	K1, <i>magA</i> , <i>rmpA</i> , <i>iro</i> , <i>iucA</i>
	ST23	ESBL	K1, K2, K20, <i>rmpA</i> , <i>iro</i> , <i>iucA</i>
	ST23, ST1797	KPC	K1, <i>magA</i> , <i>rmpA</i>
	ST65	KPC	K2, <i>rmpA</i> , <i>iucA</i> , <i>entB</i>
	ST11, ST25, ST65	KPC	K2, <i>rmpA</i> , <i>iucA</i> , <i>iro</i>
	ST23, ST1265	ESBL	K1, K2, K20, K57, <i>rmpA</i>
	ST5253	к колистину	K28, <i>iroB</i> , <i>iucA</i>
	ST11	к колистину	K64, <i>iroB</i> , <i>iucA</i> , <i>rmpA</i>
	ST86	к колистину	K2, <i>iroB</i> , <i>iucA</i> , <i>rmpA</i> , <i>peg344</i>
	ST36	KPC-2	<i>rmpA</i>
ST592	KPC-2	<i>rmpA</i> , <i>iroBCDN</i> , <i>iucA</i>	
Катар / Qatar	ST383	NDM	<i>rmpA</i> , <i>rmpA2</i> , <i>iucA</i>
Индия / India	ST15	NDM-1	<i>rmpA</i> , <i>rmpA2</i> , <i>iroB</i> , <i>iucA</i> , <i>peg-344</i>
	ST11	NDM-1	<i>rmpA</i> , <i>rmpA2</i> , <i>iroB</i> , <i>iucA</i> , <i>peg-344</i>
Франция / France	ST86	ESBL	K2, <i>rmpA</i> , <i>iucA</i> , <i>ybtS</i> , <i>entB</i>
Италия / Italy	ST395	OXA-48	<i>magA</i>
	ST383	VIM, NDM, OXA-505	<i>rmpA2</i>
	ST383	NDM-5, OXA-48	<i>rmpA</i> , <i>iucA</i>
Ирландия / Irish	ST23	OXA-48	<i>rmpA2</i> , <i>iuc</i> , <i>ybt</i> , <i>iro</i>
Иран / Iran	ST442	TEM, SHV	<i>iroB</i> , <i>iucA</i> , <i>peg-344</i>
	ST15	TEM, SHV, OXA-48	<i>iroB</i> , <i>peg-344</i> , <i>rmpA2</i>
	ST147	TEM, SHV	<i>iroB</i> , <i>iucA</i> , <i>rmpA</i> , <i>rmpA2</i>
	ST377	TEM, SHV	<i>iroB</i> , <i>iucA</i> , <i>rmpA</i> , <i>rmpA2</i>
	ST147	TEM, SHV, CTX-M-15	K20, <i>ybt</i> , <i>iroB</i>
	ST893	CTX-M-15	<i>ybt</i> , <i>magA</i>
	ST11	TEM, SHV, CTX-M-15	K20, <i>ybt</i> , <i>magA</i> , <i>rmpA</i> , <i>iroB</i>

и множественной резистентности к антибиотикам [2]. Считается, что классический и гипервирулентный фенотипы *K. pneumoniae* при определенных обстоятельствах могут действовать синергически [19]. Наиболее высокая опасность со стороны *K. pneumoniae* связана с конвергенцией свойств гипервирулентности и устойчивости к карбапенемам [20].

Появление и распространение штаммов *K. pneumoniae* с МЛУ обусловлено генами устойчивости к антибиотикам (antibiotic resistance genes – ARG), кодируемыми плазмидами, которые накапливаются в условиях нарушения правил рациональной антибиотикотерапии, что в последующем приводит к появлению штаммов с чрезвычайно высокой лекарственной устойчивостью (extensively drug-resistant strains – XDR) [21]. Интересно, что ключевые детерминанты гипервирулентности *K. pneumoniae* также имеют плазмидную локализацию [22].

В настоящее время идентифицированы четыре вирулентных фактора *K. pneumoniae*: пили (фимбрии 1-го и 3-го типов), капсула (K-антиген), липополисахарид (O-антиген) и переносчики железа (сидерофоры) [23]. К факторам вирулентности, обнаруживаемым у всех представителей вида *K. pneumoniae*, принадлежат K- и O-антигены, участвующие в защите от иммунного ответа, фимбрии, участвующие в адгезии, образовании биопленок, а также сидерофоры. Общей чертой гипервирулентных *K. pneumoniae* является комбинированная экспрессия капсулярных факторов вирулентности и ряда дополнительных генетических факторов (*magA*, *rpmA* или *iucABCD*) [24]. Гипервирулентные представители вида *K. pneumoniae* чаще всего имеют антигены K1 и K2, реже – K5, K20, K47, K54, K57 и K64 [18]. Штаммы *K. pneumoniae*, несущие гены *rpmA* и *rpmA2* (регуляторы мукоидного фенотипа), локализованные в плазмиде, в значительной степени связаны с гипервирулентным фенотипом, вызывающим гнойную инфекцию тканей [25]. У *K. pneumoniae* определены молекулы, поглощающие железо: энтеробактин (присутствующий в типичных (классических) и гипервирулентных штаммах), иерсиниабактин и сальмохелин (более распространенные в гипервирулентных штаммах), а также аэробактин (признанный ключевым фактором гипервирулентности) [25].

В настоящее время для получения и сравнения геномов эндемичных гипервирулентных штаммов (клональной группы CG23) и практически авирулентных штаммов с МЛУ (клональной группы

CG258) применяется полногеномное секвенирование [26, 27] и глобальная протеомика [28].

Большинство гипервирулентных штаммов *K. pneumoniae* проявляют МЛУ, что объясняется приобретенными мобильными детерминантами резистентности [29]. Наиболее часто регистрируемые факторы, определяющие устойчивость к антибиотикам, и сиквенс-типы гипервирулентных *K. pneumoniae*, по данным исследований, выполненных в разных странах, приведены в таблице 1 [24].

ЭКОЛОГИЯ КИШЕЧНИКА У ПАЦИЕНТОВ, КОЛОНИЗИРОВАННЫХ КЛЕБСИЕЛЛАМИ

Кишечник рассматривают как сложную экосистему, населенную триллионами бактерий, вирусов, грибов и микробных эукариот (называемых в просторечии протистами). Большинство из них оказывают благотворное воздействие на здоровье человека, и лишь некоторые представители микробиома являются потенциальными патогенами, способными при определенных неблагоприятных обстоятельствах вызывать инфекционный процесс [30]. Именно такой клинически значимой группой патогенов является комплекс микробов *K. pneumoniae*, включающий также *K. variicola*, *K. quasipneumoniae*, *K. quasivariicola* sp. nov. и *K. africana* [31]. Несмотря на повышенный интерес исследователей, направленный на изучение экологии кишечника у пациентов, колонизированных клебсиеллами, работ, посвященных данной проблеме, сравнительно немного. Среди них выделяется серия исследований, выполненных в Мичиганском университете, в которых особое внимание уделяется проблеме колонизации кишечника клебсиеллами, способными вызвать развитие инфекционных заболеваний [32]. Исследование J. Vornhagen и соавт. показало, что микробиота кишечника у пациентов, колонизированных клебсиеллами, может быть интегрирована с различными биомаркерами, повышающими риск заражения, прежде всего с различными клиническими факторами, влияющими на состояние пациентов, а также генотипическими особенностями патогена при его доминировании в кишечнике [30]. Интерес вызывает тот факт, что в исследуемой популяции авторами было идентифицировано более 100 уникальных типов последовательностей клебсиелл, преимущественно из линий, не имеющих МЛУ, это отличает данное исследование от многих прочих, в которых изучалась микробиота кишечника пациентов, инфицированных антибиотикорезистентной клебсиеллой

[33]. Кроме того, в исследовании J. Vornhagen и соавт. у наблюдаемых пациентов клебсиеллы были представлены преимущественно негипервирулентными штаммами, так называемыми классическими. Это убедительно свидетельствовало о том, что у лиц, колонизированных гипервирулентной клебсиеллой, и у лиц, колонизированных негипервирулентной клебсиеллой, не идентичны микробиота кишечника, клинические и генетические факторы. Исходя из полученных авторами результатов, следует, что не только клебсиеллы, но и другие представители микробиоты кишечника, в том числе *Akkermansia* и *Anaerostipes*, будучи конкурентами *K. pneumoniae*, обладают способностью определять статус заболевания у пациентов, инфицированных клебсиеллами. Таким образом, было установлено, что структура сообщества бактерий кишечника у больных, инфицированных *Klebsiella*, и у пациентов, колонизированных *Klebsiella*, но не имеющих симптомов заболевания, существенно отличалась. Полученные данные расширяют клиническое понимание значения микробиома кишечника и позволяют считать, что на риск инфицирования пациентов, колонизированных клебсиеллами, может влиять снижение количества симбиотических микроорганизмов, являющихся их антагонистами [30].

ОЦЕНКА РИСКА ЗАРАЖЕНИЯ КЛЕБСИЕЛЛАМИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПЛОТНОСТИ КОЛОНИЗАЦИИ КИШЕЧНИКА

Колонизация кишечника условно-патогенными микробами часто предшествует развитию инфекционного процесса в организме хозяина [34]. С.Л. Gorgie и соавт. нашли достоверные доказательства в пользу того, что значительная часть инфекций, обусловленных *K. pneumoniae*, у пациентов, получающих лечение в отделениях интенсивной терапии, могут быть вызваны собственными представителями микробиоты кишечника [6].

Колонизация кишечника условно-патогенными микробами – это та стадия, когда потенциальный патоген еще не успел нанести вред хозяину, что предоставляет уникальную возможность для профилактики развития инфекционных процессов. Более того, активное вмешательство на стадии колонизации бактериального агента необходимо, поскольку может облегчить бремя неэффективности терапии по мере роста устойчивости этого агента к противомикробным препаратам [30, 35]. Следует, однако, учитывать тот факт, что род бактерий *Klebsiella* включает в себя множество видов, включаю-

щих штаммы с различной степенью патогенности, и что представители комплекса видов *K. pneumoniae* обладают самым высоким патогенным потенциалом. И поэтому пациенты, у которых в кишечнике «поселились» штаммы *Klebsiella* с вирулентными свойствами, подвергаются высокому риску заражения штаммом-колонизатором.

Клинические наблюдения показывают, что клебсиелла чаще колонизирует госпитализированных иммунокомпрометированных пациентов, что может быть причиной развития бактериемии, пневмонии, инфекции мочевыводящих путей [6], при этом повышенная плотность колонизации кишечника штаммами, отличающимися мультирезистентностью к антибиотикам, способствует увеличению риска возникновения инфекционных процессов [36, 37]. В то же время главные факторы, которые повышают или снижают риск инфицирования у конкретных пациентов, все еще остаются неясными [38].

Исследования последних лет показывают, что представители комплекса *K. pneumoniae* (*K. variicola*, *K. quasipneumoniae*), как и сами *K. pneumoniae*, обладая высоким патогенным потенциалом, вызывают клинически неотличимые тяжелые формы инфекции, создающие угрозу общественному здоровью [39].

В исследовании Y. Sun и соавт. был разработан метод мультиплексной количественной ПЦР для определения плотности колонизации кишечника клебсиеллами у госпитализированных пациентов по отношению к общему количеству фекальных бактерий [34]. Согласно результатам исследования, у пациентов с колонизацией кишечника клебсиеллами, определяемой как более 22% клебсиелл от общего количества бактерий, высокая плотность колонизации в значительной степени ассоциировалась с последующим развитием инфекции клебсиеллезной этиологии. Y. Sun и соавт. убедительно показали, что риск развития инфекционных процессов в организме хозяина определяется количеством клебсиелл в кишечнике. Кроме того, они продемонстрировали, что в отличие от бессимптомной колонизации при развитии инфекционных процессов существует патогенетическая связь между генетическими особенностями клебсиелл и плотностью колонизации [40, 41]. Таким образом, было установлено, что определенные гены могут повышать плотность колонизации кишечника. Результаты цитируемых исследований позволяют предположить, что штаммы клебсиелл, обладающие генами, повышающими плотность колонизации в кишечнике, вместе с генами вирулентности

представляют наибольший риск заражения у колонизированных пациентов [34, 42].

ФАКТОРЫ РИСКА ИНФИЦИРОВАНИЯ КЛЕБСИЕЛЛОЙ У КОЛОНИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

В исследованиях К. Рао и соавт. установлено, что прогрессирование патологического процесса от колонизации кишечника бактериями *Klebsiella* spp. до развития инфекционного заболевания (бактериемии, пневмонии, инфекции мочевыводящих путей) наблюдалось лишь у 4,3% пациентов [41]. На риск заражения, по мнению данных авторов, влияют, по крайней мере частично, клинические характеристики колонизированных пациентов, в частности общее бремя сопутствующих заболеваний (а именно, депрессия) и особенности лекарственной терапии (в частности, прием антидепрессантов), а также низкий уровень альбумина в сыворотке крови. Согласно результатам данной работы, создается впечатление, что колонизация кишечника бактериями *Klebsiella* spp. не является основным фактором риска заражения, наибольшее значение имеют нарушения состояния здоровья пациента и особенности медикаментозного лечения. Авторы считают, что профилактика инфекции клебсиеллезной этиологии должна быть направлена прежде всего на контроль эндогенных факторов риска инфицирования и, в первую очередь, на факторы, изменяющие микробиом кишечника. Этот вывод подтверждает результаты исследований других авторов [40, 43]. Очевидно, что при разработке прогноза развития инвазивной формы *Klebsiella* инфекции должен быть использован целостный подход, включающий характеристики клинического состояния хозяина, микробиоты кишечника и генетики колонизирующего штамма [41].

МОДЕЛИРОВАНИЕ БЕССИМПТОМНОЙ КОЛОНИЗАЦИИ КИШЕЧНИКА *K. PNEUMONIAE*

Установлено, что у здоровых людей в западных странах частота колонизации желудочно-кишечного тракта *K. pneumoniae* составляет 5–35%, а в азиатских странах достигает 60–70%. Штаммы *K. pneumoniae*, распространенные в Азии, как правило, обладают способностью к метастатическому распространению в организме человека [18, 44].

Одним из барьеров, защищающих желудочно-кишечный тракт от инфекций, является кислотная

среда желудка. R. Calderon-Gonzalez и соавт., обработав желудок мышей бикарбонатом натрия за 5 минут до перорального введения *K. pneumoniae*, создали условия для колонизации кишечника и определили минимальную дозу *K. pneumoniae*, приводящую к воспроизводимой колонизации, составившую 1×10^7 КОЕ. Затем они исследовали распределение бактерий по желудочно-кишечному тракту в процентном отношении. Результаты показали, что основным местом колонизации *K. pneumoniae* первоначально является тонкая кишка, со временем *K. pneumoniae* распространяется на толстую кишку без проникновения в другие ткани. Так, экспериментально было доказано, что снижение кислотности желудочного сока, изменяя микробиом кишечника, способствует колонизации *K. pneumoniae* без необходимости предварительной обработки антибиотиками. Важно, что созданная модель колонизации может воспроизводить динамику заболевания метастатическими штаммами *K. pneumoniae* [9].

Авторы гистоморфологически выявили воспалительные изменения слизистой оболочки тонкой и толстой кишки легкой и умеренной степени выраженности у инфицированных *K. pneumoniae* мышей, но не обнаружили связи этих изменений с биомаркерами воспалительных заболеваний толстой кишки [45], что не исключает возможности развития локального инфекционного процесса в кишечнике [46, 47].

Микробиота кишечника инфицированных *K. pneumoniae* мышей была оценена с помощью секвенирования гена *16S* рНК. Результаты исследования показали, что колонизация кишечника *K. pneumoniae* приводит к сдвигам в видах *Firmicutes*, снижению относительной численности *Actinobacteria*, *Bifidobacterium* и увеличению численности *Proteobacteria*, *Parasutterella*, а также видов *Bacteroides*. Кроме того, было установлено, что капсульный полисахарид (CPS) *K. pneumoniae* способствует колонизации толстой кишки, а система секреции VI типа (Т6SS) — колонизации и тонкой, и толстой кишки. Полученные данные согласуются с представлением о том, что *K. pneumoniae* использует свой Т6SS для конкуренции с микробиомом кишечника [9]. Интригующе, но в настоящее время считается, что CPS *K. pneumoniae* не имеет патогенетического значения при развитии инфекции мочевыводящих путей [48], что вызывает закономерный вопрос, чем же мочевыводящие пути отличаются от других тканей.

Исследования R. Calderon-Gonzalez и соавт., проведенные на мышах, также показали, что введение

антибиотиков в желудочно-кишечный тракт экспериментальных животных вызывает не колонизацию кишечника, а инвазивную кишечную инфекцию [9]. В совокупности результаты данных исследований подтверждают мнение о том, что колонизация кишечника *K. pneumoniae* должна рассматриваться как пример адаптации патогена к иммунной системе человека. По-видимому, стратегии уклонения *K. pneumoniae* от иммунитета хозяина имеют решающее значение для последующего развития инфекционного процесса [49].

ПРОТИВОДЕЙСТВИЕ *K. PNEUMONIAE* ИММУНИТЕТУ ХОЗЯИНА

Нарушения формирования и состояния микробиома кишечника у новорожденных и детей первых месяцев жизни отражают дефицит иммунитета. К факторам, негативно влияющим на микробиоту и иммунные реакции, относят длительную госпитализацию, лечение в отделении интенсивной терапии, короткую продолжительность грудного вскармливания, искусственное питание с использованием формул на основе глубоко гидролизованного белка коровьего молока, а также антибактериальную терапию. Снижение биоразнообразия микробиоты кишечника в результате влияния указанных факторов может способствовать активации условно-патогенных микробов и развитию инфекционных процессов [50, 51]. В этих условиях привлекательным подходом к разработке новых терапевтических средств против инфекций, вызванных *K. pneumoniae*, может стать укрепление врожденно-го иммунитета [5, 53].

Как показали данные исследований С. Feriotti и соавт., отличительной чертой патогенеза клебсиеллезной инфекции является использование белков, контролирующих иммунный гомеостаз организма, возбудителем [54].

SARM1 (sterile alpha and toll/interleukin receptor (TIR) motif-containing protein 1) – эволюционно сохраненный белок врожденного иммунитета с доменом TIR (Toll-IL-1R) у всех видов млекопитающих. Важно, что TIR-домен SARM1 более тесно связан с TIR-белками бактерий, чем с другими TIR-содержащими адаптерами млекопитающих. И поэтому SARM1 может подавлять регуляцию передачи сигналов TLR. Влияние SARM1 на *K. pneumoniae* изучалось на иммортализованных макрофагах костного мозга (iBMDMs) мышей гипервирулентным штаммом CIP52.145, с которым связаны инвазивные внебольничные заболевания у людей. Получены

данные, свидетельствующие о том, что SARM1 ингибирует индуцируемую липополисахаридами (LPS) клебсиелл передачу сигналов через пути TLR4-TRIF (TIR domain-containing adaptor inducing interferon-beta) и цитозольный адаптерный белок MyD88, содержащий домен TIR, а также негативно регулирует инфламмасому NLRP3. Индуцированное *K. pneumoniae* взаимодействие SARM1 с MyD88 и TRIF снижает активацию универсального фактора транскрипции, контролирующего экспрессию генов иммунного ответа NF- κ B и регуляторного фактора интерферонов IRF3. Предполагается, что SARM1 ингибирует активацию мультифункциональных внутриклеточных сигнальных путей MAPK (mitogen-activated protein kinase) – ERK (extracellular signal-regulated kinase), JNK (Jun N-terminal kinase), что снижает экспрессию генов воспаления. В то же время отсутствие SARM1 облегчает клиренс *K. pneumoniae*, поскольку это ухудшает опосредованную *K. pneumoniae* активацию MAPK p38 из-за негативной регуляции, оказываемой интерфероном (IFN) I типа. Пониженная активация p38 ограничивает уровни IL-10 с сопутствующим усилением воспаления.

SARM1 хозяина ингибирует активацию индуцированной *K. pneumoniae* инфламмасы AIM2 (absent in melanoma 2), распознающей инородную бактериальную или вирусную ДНК, и снижает уровень провоспалительного цитокина IL-1 β для подавления процессов воспаления. Следовательно, *K. pneumoniae* использует белок SARM1 хозяина для индукции противовоспалительного цитокина IL-10 и контроля воспаления. «Манипулирование» *K. pneumoniae* SARM1 древней осью SARM1-IFNs I типа для противодействия активации защитных сил хозяина – ранее неизвестная иммунологическая стратегия, применяемая патогеном человека. Это открытие весьма актуально, поскольку в отличие от других патогенов, таких как листерия, сальмонелла, кишечная палочка, бруцелла, легионелла и шигелла, которые используют бактериальные эффекторные белки для блокирования активации иммунитета, *K. pneumoniae* не кодирует системы секреции III или IV типа и токсины, участвующие в противодействии врожденному иммунитету [54]. Установлена также роль капсульного полисахарида и O-липополисахарида *K. pneumoniae*, индуцирующих экспрессию SARM1, в захвате регуляторов иммунной системы хозяина, что дополняет существующие представления о механизмах уклонения *K. pneumoniae* от реакций иммунитета хозяина [49]. В целом результаты исследований показывают, что разработка фармакологических подходов к ингибированию SARM1 при лечении клебсиеллезных

инфекций самостоятельно или в качестве синергического дополнения к использованию антибиотиков может способствовать повышению эффективности терапии за счет усиления защитных реакций человека.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Klebsiella pneumoniae как условно-патогенный представитель микробиома здорового человека служит возможным источником оппортунистической инфекции. Колонизацию кишечника клебсиеллами следует рассматривать как необходимое условие для развития инфекционных процессов, обусловленных колонизирующими штаммами. В то же время *K. pneumoniae* может передаваться субъектам с ослабленным иммунитетом от колонизированных и практически здоровых лиц. Микробы рода клебсиелла часто обнаруживаются в составе микробиоты кишечника у детей грудного возраста. Исход колонизации слизистой оболочки кишечника детей клебсиеллами зависит от факторов патогенности (вирулентности), уровня обсемененности, колонизационной резистентности, иммунитета. *K. pneumoniae* способны проникать в систему кровообращения и в различные ткани, вызывая широкий спектр заболеваний различной степени тяжести у иммунокомпromетированных и иммунокомпетентных лиц.

В последние годы на экспериментальных моделях доказано, что *K. pneumoniae* способна колонизировать кишечник и без предварительной обработки его антибиотиками, что сопровождается воспалительными изменениями слизистой оболочки, которые ассоциированы преимущественно с «классическими» штаммами. Эти наблюдения позволяют думать, что *K. pneumoniae* может рассматриваться как потенциальный этиологический агент не только при генерализованных формах инфекции у новорожденных, но и при кишечных инфекциях у детей раннего возраста с несформиро-

ванными микробиотой кишечника и иммунной системой. Штаммы клебсиелл, обладающие генами, повышающими плотность колонизации в кишечнике, вместе с генами вирулентности представляют наибольший риск заражения у колонизированных пациентов. Однако на риск заражения бактериями *Klebsiella* spp. влияют также на нарушения состояния здоровья пациента.

Колонизация кишечника *K. pneumoniae* должна рассматриваться как пример уклонения патогена от реакций иммунитета хозяина, а иммунные стратегии *K. pneumoniae* – как средства преодоления защитных реакций организма хозяина и последующего развития инфекционного процесса.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белозеров Е.С., Буланьков Ю.И., Васильев В.В. и др. Руководство по инфекционным болезням. СПб.: Фолиант; 2011.
2. Агеевец В.А., Агеевец И.В., Сидоренко С.В. Конвергенция множественной резистентности и гипервирулентности у *Klebsiella pneumoniae*. Инфекция и иммунитет. 2022;12(3):450–460. DOI: 10.15789/2220-7619-COM-1825.

3. Гончар Н.В., Скрипченко Н.В. Перспективные направления научных исследований по проблемам кишечных инфекций. Детская медицина Северо-Запада. 2023;11(2):50–61. DOI: 10.56871/CmN-W.2023.46.73.004.
4. Darboe S., Carvaheiro C.G., Kobeissi E. et al. Articles Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis Antimicrobial Resistance Collaborators. Lancet. 2022;399:629–655. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0.

5. Lam M.M.C., Wyres K.L., Wick R.R. et al. Convergence of virulence and MDR in a single plasmid vector in MDR *Klebsiella pneumoniae* ST15. *Antimicrob Chemother.* 2019;74:1218–1222. DOI: 10.1093/jac/dkz028.
6. Gorrie C.L., Mirceta M., Wick R.R. et al. Gastrointestinal carriage is a major reservoir of *Klebsiella pneumoniae* infection in intensive care patients. *Clin Infect Dis.* 2017;65:208–215. DOI: 10.1093/cid/cix270.
7. Joseph L., Merciecca T., Forestier C. et al. From *Klebsiella pneumoniae* colonization to dissemination: an overview of studies implementing murine models. *Microorganisms.* 2021;9:1282. DOI: 10.3390/microorganisms9061282.
8. Raffelsberger N., Hetland M.A.K., Svendsen K. et al. Gastrointestinal carriage of *Klebsiella pneumoniae* in a general adult population: a cross-sectional study of risk factors and bacterial genomic diversity. *Gut Microbes.* 2021;13:1939599. DOI: 10.1080/19490976.2021.1939599.
9. Calderon-Gonzalez R., Lopez-Campos G., Hancock S.J. et al. Modelling the Gastrointestinal Carriage of *Klebsiella pneumoniae* Infections. *mBio.* 2023;14(1):e0312122. DOI: 10.1128/mbio.03121-22.
10. Мазанкова Л.Н., Рыбальченко О.В., Николаева И.В. Микродисбиоз и эндогенные инфекции. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018.
11. Харченко Г.А., Кимирилова О.Г. Клинико-эпидемиологические особенности острых кишечных инфекций, вызванных условно-патогенными энтеробактериями у детей раннего возраста. *Лечащий Врач.* 2021;4(24):37–41.
12. Гончар Н.В., Коперсак А.К., Раздьяконова И.В. и др. Клинико-лабораторные особенности острых кишечных инфекций, вызванных *Klebsiella pneumoniae*, у детей. *Children's Medicine of the North-West.* 2023;11(3):110–119. DOI: 10.56871/СmN-W.2023.90.13.008.
13. Гончар Н.В., Коперсак А.К., Скрипченко Н.В. и др. Клинические особенности затяжного течения кишечной инфекции, ассоциированной с *Klebsiella pneumoniae*, у ребенка грудного возраста. *Медицина экстремальных ситуаций.* 2024;1(26):112–118. DOI: 10.47183/mes.2024.006.
14. Курышева О.А., Налетов А.В., Масюта Д.И. Синдром Вискотта-Олдрича (случай из практики): аллогенная трансплантация костного мозга. *Children's Medicine of the North-West.* 2024;12(4):224–231. DOI: 10.56871/СmN-W.2024.26.82.019.
15. Семенова Д.Р., Николаева И.В., Фиалкина С.В. и др. Частота колонизации «гипервирулентными» штаммами *Klebsiella pneumoniae* новорожденных и грудных детей с внебольничной и нозокомиальной клебсиеллезной инфекцией. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2020;65(5):158–163. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-158-163.
16. Рыбальченко О.В., Бондаренко В.М., Добрица В.П. Атлас ультраструктуры микробиоты кишечника человека. СПб.: ИИЦ ВМА; 2008.
17. Martin R.M., Bachman M.A. Colonization, Infection, and the Accessory Genome of *Klebsiella pneumoniae*. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018;8:4. DOI: 10.3389/fcimb.2018.00004.
18. Russo T.A., Marr C.M. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *Clin Microbiol Rev.* 2019;32(3):e00001-19. DOI: 10.1128/CMR.00001-19.
19. Catalán-Nájera J.C., Garza-Ramos U., Barrios-Camacho H. Hypervirulence and hypermucoviscosity: Two different but complementary *Klebsiella* spp. phenotypes? *Virulence.* 2017;8:1111–1123.
20. Кузнецова М.В., Сергеев В.И., Михайловская В.С. и др. Микробиологическая и молекулярно-генетическая характеристика изолятов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных в условиях кардиохирургического стационара. *Инфекция и иммунитет.* 2024;14(1):103–114. DOI: 10.15789/2220-7619-MAM-15631.
21. Navon-Venezia S., Kondratyeva K., Carattoli A. *Klebsiella pneumoniae*: A major worldwide source and shuttle for antibiotic resistance. *FEMS Microbiol Rev.* 2017;41:252–275.
22. Russo T.A., Olson R., Fang C.T. et al. Identification of Biomarkers for Differentiation of Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* from Classical *K. pneumoniae*. *J Clin Microbiol.* 2018;56(9):e00776-18. DOI: 10.1128/JCM.00776-18.
23. Wang G., Zhao G., Chao X. et al. The Characteristic of Virulence, Biofilm and Antibiotic Resistance of *Klebsiella pneumoniae*. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17:6278. DOI: 10.3390/ijerph17176278.
24. Kocsis B. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*: An update on epidemiology, detection and antibiotic resistance. *Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica.* 2023;70(4):278–287. DOI: 10.1556/030.2023.02186.
25. Li G., Sun S., Zhao Z.Y., Sun Y. The pathogenicity of rmpA or aerobactin-positive *Klebsiella pneumoniae* in infected mice. *J Int Med Res.* 2019;47:4344–4352.
26. Lepuschitz S., Schill S., Stoeger A. et al. Whole genome sequencing reveals resemblance between ESBL-producing and carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates from Austrian rivers and clinical isolates from hospitals. *Sci Total Environ.* 2019;662:227–235.
27. Stojowska-Swędryńska K., Łupkowska A., Kuczyńska-Wiśnik D., Laskowska E. Antibiotic Heteroresistance in *Klebsiella pneumoniae*. *Int J Mol Sci.* 2022;23:449. DOI: 10.3390/ijms23010449.
28. Sharma D., Garg A., Kumar M., Khan A.U. Proteome profiling of carbapenem-resistant *K. pneumoniae* clinical isolate (NDM-4): Exploring the mechanism of resistance and potential drug targets. *J Proteom.* 2019;200:102–110.

29. Ballen V., Gabasa Y., Ratia C. et al. Antibiotic Resistance and Virulence Profiles of *Klebsiella pneumoniae* Strains Isolated From Different Clinical Sources. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:738223. DOI: 10.3389/fcimb.2021.738223.
30. Vornhagen J., Rao K., Bachman M. Gut community structure as a risk factor for infection in *Klebsiella*-colonized patients. *mSystems.* 2024;9(8):e0078624. DOI: 10.1128/msystems.00786-24.
31. Wyres K.L., Lam M.M.C., Holt K.E. Population genomics of *Klebsiella pneumoniae*. *Nat Rev Microbiol.* 2020;18:344–359. DOI: 10.1038/s41579-019-0315-1.
32. Perez-Nadales E., Natera A.M., Recio-Rufian M. et al. Prognostic Significance of the Relative Load of KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae* within the Intestinal Microbiota in a Prospective Cohort of Colonized Patients. *Microbiol Spectr.* 2022;10(4):e0272821. DOI: 10.1128/spectrum.02728-21.
33. Kang J.T., Teo J.Y., Bertrand D. et al. Long-term ecological and evolutionary dynamics in the gut microbiomes of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae colonized subjects. *Nat Microbiol.* 2022;7(10):1516–1524. DOI: 10.1038/s41564-022-01221-w.
34. Sun Y., Patel A., SantaLucia J. et al. Measurement of *Klebsiella* intestinal colonization density to assess infection risk. *mSphere.* 2021;6:e00500-21. DOI: 10.1128/mSphere.00500-21.
35. Гончар Н.В., Скрипченко Н.В., Коперсак А.К. Колонизационная резистентность и микробиота кишечника как факторы противодействия развитию кишечных инфекций (обзор). *Детская медицина Северо-Запада.* 2023;11(4):25–38. DOI: 10.56871/CmN-W.2023.43.34.003.
36. Rao K., Seekatz A., Bassis C. et al. Enterobacterales infection after intestinal dominance in hospitalized patients. *mSphere.* 2020;5:e00450–20. DOI: 10.1128/mSphere.00450-20.
37. Shimasaki T., Seekatz A., Bassis C. et al. Increased relative abundance of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* within the gut microbiota is associated with risk of bloodstream infection in long-term acute care hospital patients. *Clin Infect Dis.* 2019;68(12):2053–2059. DOI: 10.1093/cid/ciy796.
38. Magruder M., Sholi A.N., Gong C. et al. Gut uropathogen abundance is a risk factor for development of bacteriuria and urinary tract infection. *Nat Commun.* 2019;10:5521. DOI: 10.1038/s41467-019-13467-w.
39. Long S.W., Linson S.E., Ojeda Saavedra M. et al. Whole-genome sequencing of human clinical *Klebsiella pneumoniae* isolates reveals misidentification and misunderstandings of *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella variicola*, and *Klebsiella quasipneumoniae*. *mSphere.* 2017;2:e00290–17. DOI: 10.1128/mSphereDirect.00290-17.
40. Martin R.M., Cao J., Wu W. et al. Identification of pathogenicity-associated loci in *Klebsiella pneumoniae* from hospitalized patients. *mSystems.* 2018;3:e00015–18. DOI: 10.1128/mSystems.00015-18.
41. Rao K., Patel A., Sun Y. et al. Risk Factors for *Klebsiella* Infections among Hospitalized Patients with Preexisting Colonization. *mSphere.* 2021;6(3):e0013221. DOI: 10.1128/mSphere.00132-21.
42. Гончар Н.В., Коперсак А.К., Скрипченко Н.В. и др. Резистентность к антибактериальным препаратам и бактериофагам изолятов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных от детей разного возраста с кишечными инфекциями. *Детские инфекции.* 2023;22(1):27–31. DOI: 10.22627/2072-8107-2023-22-1-27-31.
43. Rogers M.A., Greene M.T., Young V.B. et al. Depression, antidepressant medications, and risk of *Clostridium difficile* infection. *BMC Med.* 2013;11:121. DOI: 10.1186/1741-7015-11-121.
44. Choby J.E., Howard-Anderson J., Weiss D.S. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* – clinical and molecular perspectives. *Intern Med.* 2020;287(3):283–300. DOI: 10.1111/joim.13007.
45. Sands B.E. Biomarkers of inflammation in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2015;149:1275–1285. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.07.003.
46. AL-Salihi S.S., Al-Jubouri A.S., Albayati A.F., Mahmood Y.A.R. Enterotoxin Detection by PCR in *Klebsiella pneumoniae* Isolated from Diarrheal Cases among Children in Kirkuk City – Iraq. *American Journal of Medical Sciences and Medicine.* 2016;4(5):92–96. DOI:10.12691/ajmsm-4-5-1.
47. Janczura A., Smutnicka D., Junka A., Gościński G. The detection and expression of enterotoxin encoding *lth* gene among *Klebsiella* spp. isolated from diarrhoea. *Cent Eur J Biol.* 2013;8(2):121–129. DOI: 10.2478/s11535-013-0115-y.
48. Ernst C.M., Braxton J.R., Rodriguez-Osorio C.A. et al. Adaptive evolution of virulence and persistence in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Nat Med.* 2020;26:705–711. DOI: 10.1038/s41591-020-0825-4.
49. Bengoechea J.A., Sa Pessoa J. *Klebsiella pneumoniae* infection biology: living to counteract host defences. *FEMS Microbiol Rev.* 2019;43:123–144. DOI: 10.1093/femsre/fuy043.
50. Марковская И.Н., Лисица И.А., Кузнецова Ю.В. и др. Динамика развития микробиома ребенка, длительно госпитализированного в отделении интенсивной терапии. Клинический случай. *Children's Medicine of the North-West.* 2024;12(1):123–135. DOI: 10.56871/CmN-W.2024.50.20.013.

51. Гончар Н.В., Бабаченко И.В., Гостев В.В., Ибрагимова О.М. Характеристика микробиоты кишечника детей первого года жизни по данным секвенирования гена 16S рРНК. Журнал инфектологии. 2017;9(2):23–28. DOI: 10.22625/2072-6732-2017-9-2-23-28.
52. Ермоленко К.Д., Гончар Н.В., Кириленко Л.А. Скрипченко Н.В. Оценка эффективности применения бактериофагов при лечении острых кишечных инфекций, вызванных условно-патогенными микроорганизмами, у детей первого года жизни. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2024;103(1):114–123. DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-1-114-123.
53. Суворов А.Н. Микробиота как ключ к стратегии выживания человека. Жебраковские чтения. Сборник тезисов конференции. Минск. 2021:44–67.
54. Feriotti C., Sa-Pessoa J., Calderon-Gonzalez R. et al. Klebsiella pneumonia hijacks the Toll-IL-1R protein SARM1 in a type I IFN-dependent manner to antagonize host immunity. Cell Reports. 2022;40(6):111167. DOI: 10.1016/j.celrep.2022.111167.
8. Raffelsberger N., Hetland M.A.K., Svendsen K. et al. Gastrointestinal carriage of Klebsiella pneumoniae in a general adult population: a cross-sectional study of risk factors and bacterial genomic diversity. Gut Microbes. 2021;13:1939599. DOI: 10.1080/19490976.2021.1939599.
9. Calderon-Gonzalez R., Lopez-Campos G., Hancock S.J. et al. Modelling the Gastrointestinal Carriage of Klebsiella pneumoniae Infections. mBio. 2023;14(1):e0312122. DOI: 10.1128/mbio.03121-22.
10. Mazankova L.N., Rybalchenko O.V., Nikolaeva I.V. Microdisbiosis and endogenous infections. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. (In Russian).
11. Xarchenko G.A., Kimirilova O.G. Clinical and epidemiological features of acute intestinal infections caused by opportunistic enterobacteria in young children. Lechashnij Vrach. 2021;4(24):37–41. (In Russian).
12. Gonchar N.V., Kopersak A.K., Razd'yakonova I.V. i dr. Clinical and laboratory features of acute intestinal infections caused by Klebsiella pneumoniae in children. Children's Medicine of the North-West. 2023;11(3):110–119. DOI: 10.56871/CmN-W.2023.90.13.008. (In Russian).
13. Gonchar N.V., Kopersak A.K., Skripchenko N.V. i dr. Clinical features of the prolonged course of intestinal infection associated with Klebsiella pneumonia in an infant. Medicina e'kstremal'ny'x situacij. 2024;1(26):112–118. DOI: 10.47183/mes.2024.006. (In Russian).
14. Kury'sheva O.A., Naletov A.V., Masyuta D.I. Wiskott-Aldrich syndrome (case study): allogeneic bone marrow transplantation. Children's Medicine of the North-West. 2024;12(4):224–231. DOI: 10.56871/CmN-W.2024.26.82.019. (In Russian).
15. Semenova D.R., Nikolaeva I.V., Fialkina S.V. i dr. The frequency of colonization by "hypervirulent" strains of Klebsiella pneumoniae in newborns and infants with community-acquired and nosocomial klebsiella infection. Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2020;65(5):158–163. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-158-163. (In Russian).
16. Ry'bal'chenko O.V., Bondarenko V.M., Dobricza V.P. Atlas of the ultrastructure of the human gut microbiota. Saint Petersburg: IITS VMA; 2008. (In Russian).
17. Martin R.M., Bachman M.A. Colonization, Infection, and the Accessory Genome of Klebsiella pneumoniae. Front Cell Infect Microbiol. 2018;8:4. DOI: 10.3389/fcimb.2018.00004.
18. Russo T.A., Marr C.M. Hypervirulent Klebsiella pneumoniae. Clin Microbiol Rev. 2019;32(3):e00001-19. DOI: 10.1128/CMR.00001-19.
19. Catalán-Nájera J.C., Garza-Ramos U., Barrios-Camacho H. Hypervirulence and hypermucoviscosity: Two different but complementary Klebsiella spp. phenotypes? Virulence. 2017;8:1111–1123.

REFERENCES

1. Belozеров E.S., Bulankov Yu.I., Vasiliev V.V. i dr. Handbook of infectious diseases. Saint Petersburg: Foliant; 2011. (In Russian).
2. Ageevecz V.A., Ageevecz I.V., Sidorenko S.V. Convergence of multiple resistance and hypervirulence in Klebsiella pneumonia. Infekciya i immunitet. 2022;12(3):450–460. DOI: 10.15789/2220-7619-COM-1825. (In Russian).
3. Gonchar N.V., Skripchenko N.V. Promising areas of scientific research on the problems of intestinal infections. Children's Medicine of the North-West. 2023;11(2):50–61. DOI: 10.56871/CmN-W.2023.46.73.004. (In Russian).
4. Darboe S., Carvaheiro C.G., Kobeissi E. et al. Articles Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis Antimicrobial Resistance Collaborators. Lancet. 2022;399:629–655. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0.
5. Lam M.M.C., Wyres K.L., Wick R.R. et al. Convergence of virulence and MDR in a single plasmid vector in MDR Klebsiella pneumoniae ST15. Antimicrob Chemother. 2019;74:1218–1222. DOI: 10.1093/jac/dkz028.
6. Gorrie C.L., Mirceta M., Wick R.R. et al. Gastrointestinal carriage is a major reservoir of Klebsiella pneumoniae infection in intensive care patients. Clin Infect Dis. 2017;65:208–215. DOI: 10.1093/cid/cix270.
7. Joseph L., Merciecca T., Forestier C. et al. From Klebsiella pneumoniae colonization to dissemination: an overview of studies implementing murine models. Microorganisms. 2021;9:1282. DOI: 10.3390/microorganisms9061282.

20. Kuzneczova M.V., Sergevnin V.I., Mixajlovskaya V.S. i dr. Microbiological and molecular genetic characteristics of *Klebsiella pneumoniae* isolates isolated in a cardiac surgery hospital. *Infekciya i immunitet*. 2024;14(1):103–114. DOI: 10.15789/2220-7619-MAM-15631. (In Russian).
21. Navon-Venezia S., Kondratyeva K., Carattoli A. *Klebsiella pneumoniae*: A major worldwide source and shuttle for antibiotic resistance. *FEMS Microbiol. Rev.* 2017;41:252–275.
22. Russo T.A., Olson R., Fang C.T. et al. Identification of Biomarkers for Differentiation of Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* from Classical *K. pneumoniae*. *J Clin Microbiol.* 2018;56(9):e00776-18. DOI: 10.1128/JCM.00776-18.
23. Wang G., Zhao G., Chao X. et al. The Characteristic of Virulence, Biofilm and Antibiotic Resistance of *Klebsiella pneumoniae*. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17:6278. DOI: 10.3390/ijerph17176278.
24. Kocsis B. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*: An update on epidemiology, detection and antibiotic resistance. *Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica*. 2023;70(4):278–287. DOI: 10.1556/030.2023.02186.
25. Li G., Sun S., Zhao Z.Y., Sun Y. The pathogenicity of *rmpA* or aerobactin-positive *Klebsiella pneumoniae* in infected mice. *J Int Med Res*. 2019;47:4344–4352.
26. Lepuschitz S., Schill S., Stoeger A. et al. Whole genome sequencing reveals resemblance between ESBL-producing and carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates from Austrian rivers and clinical isolates from hospitals. *Sci Total Environ*. 2019;662:227–235.
27. Stojowska-Swedrzyńska K., Łupkowska A., Kuczyńska-Wiśnik D., Laskowska E. Antibiotic Heteroresistance in *Klebsiella pneumoniae*. *Int J Mol Sci*. 2022;23:449. DOI: 10.3390/ijms23010449.
28. Sharma D., Garg A., Kumar M., Khan A.U. Proteome profiling of carbapenem-resistant *K. pneumoniae* clinical isolate (NDM-4): Exploring the mechanism of resistance and potential drug targets. *J Proteom*. 2019;200:102–110.
29. Ballen V., Gabasa Y., Ratia C. et al. Antibiotic Resistance and Virulence Profiles of *Klebsiella pneumoniae* Strains Isolated From Different Clinical Sources. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:738223. DOI: 10.3389/fcimb.2021.738223.
30. Vornhagen J., Rao K., Bachman M. Gut community structure as a risk factor for infection in *Klebsiella*-colonized patients. *mSystems*. 2024;9(8):e0078624. DOI: 10.1128/mSystems.00786-24.
31. Wyres K.L., Lam M.M.C., Holt K.E. Population genomics of *Klebsiella pneumoniae*. *Nat Rev Microbiol*. 2020;18:344–359. DOI: 10.1038/s41579-019-0315-1.
32. Perez-Nadales E., Natera A.M., Recio-Rufian M. et al. Prognostic Significance of the Relative Load of KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae* within the Intestinal Microbiota in a Prospective Cohort of Colonized Patients. *Microbiol Spectr*. 2022;10(4):e0272821. DOI: 10.1128/spectrum.02728-21.
33. Kang J.T., Teo J.Y., Bertrand D. et al. Long-term ecological and evolutionary dynamics in the gut microbiomes of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae colonized subjects. *Nat Microbio*. 2022;7(10):1516–1524. DOI: 10.1038/s41564-022-01221-w.
34. Sun Y., Patel A., SantaLucia J. et al. Measurement of *Klebsiella* intestinal colonization density to assess infection risk. *mSphere*. 2021;6:e00500-21. DOI: 10.1128/mSphere.00500-21.
35. Gonchar N.V., Skripchenko N.V., Kopersak A.K. Colonization resistance and intestinal microbiota as factors of counteraction to the development of intestinal infections (review). *Children's Medicine of the North-West*. 2023;11(4):25–38. DOI: 10.56871/CmN-W.2023.43.34.003. (In Russian).
36. Rao K., Seekatz A., Bassis C., Sun Y. et al. Enterobacteriales infection after intestinal dominance in hospitalized patients. *mSphere*. 2020;5:e00450-20. DOI: 10.1128/mSphere.00450-20.
37. Shimasaki T., Seekatz A., Bassis C. et al. Increased relative abundance of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* within the gut microbiota is associated with risk of bloodstream infection in long-term acute care hospital patients. *Clin Infect Dis*. 2019;68(12):2053–2059. DOI: 10.1093/cid/ciy796.
38. Magruder M., Sholi A.N., Gong C. et al. Gut uropathogen abundance is a risk factor for development of bacteriuria and urinary tract infection. *Nat Commun*. 2019;10:5521. DOI: 10.1038/s41467-019-13467-w.
39. Long S.W., Linson S.E., Ojeda Saavedra M. et al. Whole-genome sequencing of human clinical *Klebsiella pneumoniae* isolates reveals misidentification and misunderstandings of *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella variicola*, and *Klebsiella quasipneumoniae*. *mSphere*. 2017;2:e00290-17. DOI: 10.1128/mSphereDirect.00290-17.
40. Martin R.M., Cao J., Wu W. et al. Identification of pathogenicity-associated loci in *Klebsiella pneumoniae* from hospitalized patients. *mSystems*. 2018;3:e00015-18. DOI: 10.1128/mSystems.00015-18.
41. Rao K., Patel A., Sun Y. et al. Risk Factors for *Klebsiella* Infections among Hospitalized Patients with Preexisting Colonization. *mSphere*. 2021;6(3):e0013221. DOI: 10.1128/mSphere.00132-21.
42. Gonchar N.V., Kopersak A.K., Skripchenko N.V. i dr. Resistance to antibacterial drugs and bacteriophages of *Klebsiella pneumoniae* isolates isolated from children of different ages with intestinal infections. *Detskie infekcii*. 2023;22(1):27–31. DOI: 10.22627/2072-8107-2023-22-1-27-31. (In Russian).

43. Rogers M.A., Greene M.T., Young V.B. et al. Depression, antidepressant medications, and risk of *Clostridium difficile* infection. *BMC Med.* 2013;11:121. DOI: 10.1186/1741-7015-11-121.
44. Choby J.E., Howard-Anderson J., Weiss D.S. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* – clinical and molecular perspectives. *Intern Med.* 2020;287(3):283–300. DOI: 10.1111/ijim.13007.
45. Sands B.E. Biomarkers of inflammation in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2015;149:1275–1285. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.07.003.
46. AL-Salihi S.S., Al-Jubouri A.S., Albayati A.F., Mahmood Y.A.R. Enterotoxin Detection by PCR in *Klebsiella pneumoniae* Isolated from Diarrheal Cases among Children in Kirkuk City – Iraq. *American Journal of Medical Sciences and Medicine.* 2016;4(5):92–96. DOI: 10.12691/ajmsm-4-5-1.
47. Janczura A., Smutnicka D., Junka A., Gościński G. The detection and expression of enterotoxin encoding *lth* gene among *Klebsiella* spp. isolated from diarrhoea. *Cent Eur J Biol.* 2013;8(2):121–129. DOI: 10.2478/s11535-013-0115-y.
48. Ernst C.M., Braxton J.R., Rodriguez-Osorio C.A. et al. Adaptive evolution of virulence and persistence in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Nat Med.* 2020;26:705–711. DOI: 10.1038/s41591-020-0825-4.
49. Bengoechea J.A., Sa Pessoa J. *Klebsiella pneumoniae* infection biology: living to counteract host defences. *FEMS Microbiol Rev.* 2019;43:123–144. DOI: 10.1093/femsre/fuy043.
50. Markovskaya I.N., Lisicza I.A., Kuzneczova Yu.V. i dr. The dynamics of the microbiome development of a child hospitalized for a long time in the intensive care unit. *Children's Medicine of the North-West.* 2024;12(1):123–135. DOI: 10.56871/CmN-W.2024.50.20.013. (In Russian).
51. Gonchar N.V., Babachenko I.V., Gostev V.V., Ibragimova O.M. Characteristics of the intestinal microbiota of infants in the first year of life according to 16S rRNA gene sequencing. *Zhurnal infektologii.* 2017;9(2):23–28. DOI: 10.22625/2072-6732-2017-9-2-23-28. (In Russian).
52. Ermolenko K.D., Gonchar N.V., Kirilenko L.A. Skripchenko N.V. Evaluation of the effectiveness of bacteriophages in the treatment of acute intestinal infections caused by opportunistic microorganisms in infants. *Pediatrics im. G.N. Speranskogo.* 2024;103(1):114–123. DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-1-114-123. (In Russian).
53. Suvorov A.N. Microbiota as a key to human survival strategy. *Zhebrakovskie chteniya. Sbornik tezisev konferencii.* Minsk. 2021;44–67. (In Russian).
54. Feriotti C., Sa-Pessoa J., Calderon-Gonzalez R. et al. *Klebsiella pneumoniae* hijacks the Toll-IL-1R protein SARM1 in a type I IFN-dependent manner to antagonize host immunity. *Cell Reports.* 2022;40(6):111167. DOI: 10.1016/j.celrep.2022.111167.