

Резистентность к антибактериальным препаратам и бактериофагам изолятов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных от детей разного возраста с кишечными инфекциями

Н. В. Гончар^{1,2}, А. К. Коперсак², Н. В. Скрипченко^{2,3}, А. С. Кветная^{2,4},
А. М. Москалюк², К. Д. Ермоленко², Е. И. Ермоленко^{1,5}, С. Г. Григорьев^{2,6}

¹Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

²Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

³Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

⁴Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

⁵Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

⁶Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Цель — совершенствование этиотропной терапии бактериальных ОКИ у детей различных возрастных групп на основе определения резистентности штаммов *Klebsiella pneumoniae* внебольничного происхождения к антибиотикам и бактериофагам.

Материалы и методы. Исследованы 490 штаммов *K. pneumoniae*, выделенных бактериологическим методом из фекалий от больных кишечными инфекциями различной этиологии в возрасте от 1 месяца до 18 лет в период 2019–2021 гг. Диагноз кишечной инфекции, вызванной *K. pneumoniae*, устанавливали при обнаружении возбудителя в концентрации не менее 5 lg КОЕ/г ($n = 283$; 57,8%). Дети с высеваем клесбиелл составили три возрастные группы: от 1 до 12 месяцев ($n = 245$; 50%); от 1 до 3 лет ($n = 131$; 26,7%); от 3 до 18 лет ($n = 114$; 23,3%). **Результаты.** Установлена более высокая частота высева *K. pneumoniae* в высоких концентрациях из фекальных проб детей с кишечными инфекциями в возрасте от 1 до 12 месяцев ($\chi^2 = 14,24$; $p < 0,001$). Анализ частоты резистентности *K. pneumoniae* к антимикробным препаратам выявил ее нарастание к ампициллину/сульбактаму с $4,2 \pm 1,6\%$ до $9,7 \pm 1,9\%$ и к гентамицину с $3,0 \pm 1,3\%$ до $7,6 \pm 1,7\%$ ($p < 0,05$) с повышением концентрации возбудителя от 3–4 до 5–6 lg КОЕ/мл. У штаммов *K. pneumoniae*, выделенных в низкой концентрации, резистентность к поливалентному антиклесбиеллезному бактериофагу, была значимо выше, чем к моновалентному бактериофагу. **Заключение.** Дети первого года жизни относятся к группе риска по развитию клесбиеллезной кишечной инфекции. Нарастание частоты резистентности *K. pneumoniae* к ампициллину/сульбактаму и к гентамицину коррелирует с повышением концентрации возбудителя в пробах фекалий.

Ключевые слова: острые кишечные инфекции, дети, *Klebsiella pneumoniae*, возрастные группы, антибиотикорезистентность, фагорезистентность

Resistance to antibacterial drugs and bacteriophages of *Klebsiella pneumoniae* isolates isolated from children of different ages with intestinal infections

N. V. Gonchar^{1,2}, A. K. Kopersak², N. V. Skripchenko^{2,3}, A. S. Kvetnaya^{2,4},
A. M. Moskaliuk², K. D. Ermolenko², E. I. Ermolenko^{1,5}, S. G. Grigor'ev^{2,6}

¹North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

²Children's Research and Clinical Center for Infectious Diseases of the FMBA of Russia, St. Petersburg, Russia

³Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

⁴First St. Petersburg State Medical University named after Acad. I.P. Pavlova, St. Petersburg, Russia

⁵Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia

⁶Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St. Petersburg, Russia

The aim is to study the antibiotic and phage resistance of *K. pneumoniae* strains isolated from children with acute intestinal infections. **Materials and methods.** 490 *K. pneumoniae* strains isolated by the bacteriological method from feces from patients with intestinal infections of various etiologies aged from 1 month to 18 years in the period 2019–2021 were studied. The diagnosis of intestinal infection caused by *K. pneumoniae* was established taking into account the detection of the pathogen at a concentration of at least 5 lg CFU/g ($n = 283$; 57.8%). Children with *Klebsiella* seeding, made up three age groups: from 1 to 12 months of life ($n = 245$; 50%); from 1 to 3 years ($n = 131$; 26.7%); from 3 to 18 years ($n = 114$; 23.3%). **Results.** A higher frequency of *K. pneumoniae* seeding in high concentrations from fecal samples of children with intestinal infections aged from 1 to 12 months was established ($\chi^2 = 14.24$; $p < 0.001$). Analysis of the frequency of *K. pneumoniae* resistance to antimicrobials revealed its increase to ampicillin/sulbactam from $4.2 \pm 1.6\%$ to $9.7 \pm 1.9\%$ and to gentamicin from $3.0 \pm 1.3\%$ to $7.6 \pm 1.7\%$ ($p < 0.05$) with an increase in the concentration of the pathogen from 3–4 to 5–6 lg CFU/ml. In *K. pneumoniae* strains isolated in low concentrations, resistance to polyvalent anti-*klebsiella* bacteriophage was significantly higher than to monovalent bacteriophage. **Conclusion.** Children of the first year of life belong to the risk group for the development of *klebsiella* intestinal infection. An increase in the frequency of *K. pneumoniae* resistance to ampicillin/sulbactam and gentamicin correlates with an increase in the concentration of the pathogen in fecal samples.

Keywords: acute intestinal infections, children, *Klebsiella pneumoniae*, age groups, antibiotic resistance, phage resistance

Для цитирования: Гончар Н.В., А.К. Коперсак, Н.В. Скрипченко, А.С. Кветная, А.М. Москалюк, К.Д. Ермоленко, Е.И. Ермоленко, С.Г. Григорьев. 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.org/10.22627/2072-8107-2023-22-1-27-31

For citation: Gonchar N.V., A.K. Kopersak, N.V. Skripchenko, A.S. Kvetnaya, A.M. Moskalyuk, K.D. Ermolenko, E.I. Ermolenko, S.G. Grigor'ev. Resistance to antibacterial drugs and bacteriophages of *Klebsiella pneumoniae* isolates isolated from children of different ages with intestinal infections. *Detskie Infektsii = Children's Infections*. 2023; 22(1):27-31. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-1-27-31

Информация об авторах:

Гончар Наталья Васильевна (Gonchar N., MD, Professor), д.м.н., профессор, СЗГМУ им. И.И. Мечникова, ДНКЦИБ ФМБА России, Санкт-Петербург; nvgonchar@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5938-2934>

Коперсак Алена Константиновна (Kopersak A.), врач отделения кишечных инфекций ДНКЦИБ ФМБА России, Санкт-Петербург; kopersak90@mail.ru

Скрипченко Наталия Викторовна (Skripchenko N., MD, Professor), д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ДНКЦИБ ФМБА России, Санкт-Петербург; заведующая кафедрой инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, Санкт-Петербург, Россия; snv@niidi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7218-9346>

Кветная Ася Степановна (Kvetnaya A., MD, Professor), д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела молекулярной микробиологии и медицинской эпидемиологии ДНКЦИБ ФМБА России, Санкт-Петербург; asya41@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8939-2973>

Москалюк Алина Михайловна (Moskalyuk A.), врач премного отделения кишечных инфекций ДНКЦИБ ФМБА России; alinka9402@mail.ru

Ермоленко Константин Дмитриевич (Ermolenko K., PhD), к.м.н., научный сотрудник научно-исследовательского отдела кишечных инфекций ДНКЦИБ ФМБА России, Санкт-Петербург; ermolenko.kd@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1730-8576>

Ермоленко Елена Игоревна (Ermolenko E., MD, Professor), д.м.н., профессор, зав. лабораторией, ведущий научный сотрудник отдела молекулярной микробиологии Института экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия; lermolenko1@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2569-6660>

Григорьев Степан Григорьевич (Grigor'ev S., MD, Professor), д.м.н., профессор, старший научный сотрудник отдела организации медицинской помощи ДНКЦИБ болезней ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия; gsg_gj@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1095-121>

На фоне устойчивой тенденции роста заболеваемости населения Российской Федерации острыми кишечными инфекциями (ОКИ) в последние два десятилетия [1], высокой эпидемической значимости вирусных диарей у детей [2] при относительном снижении заболеваемости бактериальными диареями (шигеллезом, сальмонеллезом, иерсиниозом, эшерихиозом), сохраняется значение ОКИ условно-патогенной этиологии [3, 4], среди возбудителей которых лидирующая роль принадлежит *Klebsiella pneumoniae* [5, 6, 7].

K. pneumoniae относится к патогенам группы ESKAPE (от англ. *escape* — ускользать, избегать, спастись), способных формировать устойчивость к широкому спектру антибактериальных препаратов, что представляет собой глобальную проблему [8]. Результаты исследований антибиотико- и фагорезистентности гипервирулентных и госпитальных штаммов *K. pneumoniae*, снижающей эффективность этиотропной терапии инфекций, не однозначны [9, 10, 11], а имеющиеся сведения о резистентности *K. pneumoniae* внебольничного происхождения к антибиотикам и бактериофагам при ОКИ у детей, немногочисленны [12, 13].

Цель работы — совершенствование этиотропной терапии бактериальных ОКИ у детей различных возрастных групп на основе определения резистентности штаммов *Klebsiella pneumoniae* внебольничного происхождения к антибиотикам и бактериофагам.

Материалы и методы исследования

Исследованы 490 изолятов *K. pneumoniae*, выделенных из фекалий от больных детей с ОКИ различной этиологии в возрасте от 1 месяца до 18 лет, госпитализированных в клинику Детского научно-клинического центра инфекционных болезней ФМБА России в период 2019–2021 гг.

Культура *K. pneumoniae* выделялась бактериологическим методом, видовая идентификация осуществлялась на анализаторе VITEK&MS. Число высевок *K. pneumoniae* из фекалий было максимальным в 2019 г. ($n = 204$; 41,6%), минимальным в 2020 г. ($n = 146$; 29,8%) и 2021 г. ($n = 140$; 28,6%).

Диагноз кишечной инфекции, вызванной *K. pneumoniae*, устанавливали с учетом обнаружения возбудителя в пробах фекалий в концентрации не менее 5 lg КОЕ/г (Санитарно-эпидемические правила СП 3.1.1.3108-13 «Профилактика острых кишечных инфекций»). Частота диагностики ОКИ, вызванной *K. pneumoniae*, составила 283 (57,8%) случая. Обнаружение *K. pneumoniae* в пробах фекалий в концентрации менее чем 5 lg КОЕ/г ($n = 207$; 42,2%) расценивали как проявления дисбиоза кишечника у детей с ОКИ различной этиологии.

Дети с высеvom из проб фекалий *K. pneumoniae* были разделены на три возрастные группы: от 1 до 12 месяцев жизни ($n = 245$; 50%); от 1 до 3 лет ($n = 131$; 26,7%); от 3 до 18 лет ($n = 114$; 23,3%).

Определение спектра чувствительности *K. pneumoniae* к антибактериальным препаратам и бактериофагам и интерпретацию полученных результатов проводили на Мюллер-Хинтон агаре диско-диффузионным методом с использованием стандартных дисков АТСС-штаммов 700603. При интерпретации антибиотикорезистентности *K. pneumoniae* использовали международные критерии (EUCAST- European committee on antimicrobial susceptibility testing, 2022) и МУК 4.2.1890-04. Определяли чувствительность к 6 антимикробным препаратам: ампициллину/сульбактаму, цефтриаксону, гентамицину, налидиксовой кислоте, нитрофурантоину, триметоприму/сульфаметоксазолу.

Спектр литического действия бактериофагов и их активности изучен с использованием жидких препаратов производителя АО «НПО «Микроген», г. Уфа: «Бактериофаг клебсиелл поливалентный очищенный» и «Бактериофаг клебсиелл пневмонии очищенный».

ный». Литическую активность бактериофагов оценивали методом «стерильного пятна» согласно МР 3.5.1.0101-15.

Для статистической оценки результатов наблюдения рассчитывали относительные величины частоты и распределения, а также стандартные ошибки частоты. Связь распределения концентрации *K. pneumoniae* с возрастом оценивали посредством хи-квадрат Пирсона. Статистическую значимость различия частот определяли с помощью t-критерия Стьюдента. Результаты считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Оценка однородности распределения концентрации *K. pneumoniae* в пробах фекалий у детей разных возрастных групп с ОКИ (табл. 1) позволила установить статистически значимую связь концентрации возбудителя с исследуемыми возрастными группами ($\chi^2 = 14,24$; $p < 0,001$).

Доля высевов *K. pneumoniae* в концентрациях 5–6 lg КОЕ/мл доминировала в группе детей в возрасте от 1 до 12 месяцев и достоверно превышала таковую в группах детей от 1 до 3 лет ($p < 0,01$) и от 3 до 18 лет ($p < 0,01$) (табл. 1). В то же время доля высевов *K. pneumoniae* в концентрациях 3–4 lg КОЕ/мл была минимальной в группе детей в возрасте от 1 до 12 месяцев и достоверно отличалась от таковой в группе детей от 3 до 18 лет ($p < 0,05$).

Полученные данные, с одной стороны, свидетельствуют о более высокой частоте ОКИ, вызванной *K. pneumoniae*, у детей в возрасте от 1 до 12 месяцев по сравнению с другими возрастными группами, с другой стороны, о превалировании частоты ОКИ, вызванной *K. pneumoniae*, над частотой дисбактериоза кишечника, ассоциированным с данным микробом, что подтверждает результаты других исследований [14] и объясняется несформированной микробиотой

кишечника, незрелой иммунной системой, а также сниженной колонизационной резистентностью кишечника у детей первого года жизни [15, 16].

Анализ частоты резистентности *K. pneumoniae* к антибактериальным препаратам в зависимости от концентрации возбудителя в пробах фекалий выявил достоверное ее нарастание к ампициллину/сульбактаму с $4,2 \pm 1,6\%$ до $9,7 \pm 1,9\%$ и к гентамицину с $3,0 \pm 1,3\%$ до $7,6 \pm 1,7\%$ ($p < 0,05$) при повышении концентрации от 3–4 lg КОЕ/мл до 5–6 lg КОЕ/мл (табл. 2). Полученные данные косвенно отражают связь выраженности вирулентных свойств данного возбудителя с интенсивностью его размножения, колонизационной активностью и способностью инициации инфекционно-воспалительного процесса в кишечнике [17].

У штаммов *K. pneumoniae*, выделенных из фекалий в концентрации 3–4 lg КОЕ/мл установлена более высокая резистентность к цефтриаксону ($13,1 \pm 2,5\%$), нитрофурантоину ($14,9 \pm 2,9\%$), триметоприму/сульфаметоксазолу ($13,8 \pm 3,1\%$), чем к ампициллину/сульбактаму ($4,2 \pm 1,6\%$; $p < 0,01$), а также значимо более высокая резистентность к цефтриаксону ($13,1 \pm 2,5\%$), чем к гентамицину ($3,0 \pm 1,3\%$; $p < 0,05$). В то же время у штаммов *K. pneumoniae*, выделенных из фекалий в концентрации 5–6 lg КОЕ/мл, выявлена более высокая резистентность к цефтриаксону ($19,8 \pm 1,9\%$), чем к ампициллину/сульбактаму ($9,7 \pm 1,9\%$; $p < 0,01$). Полученные данные позволяют предполагать различие свойств штаммов *K. pneumoniae*, выделенных из фекалий детей с дисбиозом кишечника на фоне ОКИ различной этиологии (в концентрации менее чем 5 lg КОЕ/г), по сравнению со штаммами, имеющими большую патогенетическую значимость (выделенными в концентрации более 5 lg КОЕ/г).

Таблица 1. Оценка однородности распределения концентрации *K. pneumoniae*, выделенной из проб фекалий от детей разных возрастных групп с острыми кишечными инфекциями

Table 1. Assessment of the uniformity of the distribution of *K. pneumoniae* concentration isolated from fecal samples from children of different age groups with acute intestinal infections

Концентрация <i>K. pneumoniae</i> / Concentration of <i>K. pneumoniae</i>		Число высевов <i>K. pneumoniae</i> / The number of <i>K. pneumoniae</i> sowings	Возрастные группы детей / Age groups of children		
			1	2	3
			от 1 до 12 мес. / from 1 to 12 months	от 1 года до 3 лет / from 1 year to 3 years	от 3 до 18 лет / from 3 to 18 years old
3–4 lg КОЕ/мл / 3–4 lg CFU/ml	N	207	83	64	60
	%	42,2	33,9	48,9	52,6
5–6 lg КОЕ /мл / 5–6 lg CFU/ml	N	283	162	67	54
	%	57,8	66,1	51,1	47,4
Итого / Total	N	490	245	131	114
	%	100	100	100	100

Таблица 2. Частота резистентности *K. pneumoniae*, выделенной из проб фекалий от детей с острыми кишечными инфекциями, к антибактериальным препаратам (в %)

Table 2. The frequency of resistance of *K. pneumoniae* isolated from fecal samples from children with acute intestinal infections to antibacterial drugs (in %)

Интенсивность роста <i>K. pneumoniae</i> (КОЕ/мл) / The growth rate of <i>K. pneumoniae</i> (CFU/ml)	Число высевок <i>K. pneumoniae</i> / Number of <i>K. pneumoniae</i> seeding	Ампициллин/Сульбактам / Ampicillin/Sulbactam	Цефтриаксон / Ceftriaxone	Гентамицин / Gentamicin	Налидиксовая кислота / Nalidixic acid	Нитрофурантоин / Nitrofurantoin	Триметоприм/Сульфаметоксазол / Trimethoprim/Sulfamethoxazole
		1	2	3	4	5	6
А) 3–4 lg	207	4,2 ± 1,6% (n = 167)	13,1 ± 2,5% # ² (n = 183)	3,0 ± 1,3% (n = 168)	7,7 ± 2,2% (n = 142)	14,9 ± 2,9% # (n = 148)	13,8 ± 3,1% # (n = 123)
Б) 5–6 lg	283	9,7 ± 1,9% * # (n = 237)	19,8 ± 1,9% (n = 252)	7,6 ± 1,7%* (n = 237)	7,5 ± 1,9% (n = 201)	14,4 ± 2,3% (n = 243)	15,4 ± 2,3% (n = 250)

* – pA-B<0,05; # – p1–2; 1–5; 1–6<0,01; ? – p2–3<0,01

Таблица 3. Частота резистентности *K. pneumoniae*, выделенной из проб фекалий от детей с острыми кишечными инфекциями, к бактериофагам (в %)

Table 3. The frequency of resistance of *K. pneumoniae* isolated from fecal samples from children with acute intestinal infections to bacteriophages (in %)

Интенсивность роста <i>K. pneumoniae</i> (КОЕ/мл) / The growth rate of <i>K. pneumoniae</i> (CFU/ml)	Число высевок <i>K. pneumoniae</i> / Number of <i>K. pneumoniae</i> seeding	Бактериофаг клебсиелл поливалентный / Bacteriophage klebsiella polyvalent	Бактериофаг клебсиелл пневмонии / Bacteriophage klebsiella pneumonia
3–4 lg	207	54,3 ± 3,6% (n = 188)	25 ± 11,1% (n = 16)*
5–6 lg	283	51,2 ± 3,2% (n = 252)	31,3 ± 12% (n = 16)

* – p < 0,05

Нами не отмечено нарастания частоты резистентности *K. pneumoniae* к тестируемым бактериофагам с повышением концентрации возбудителя (табл. 3).

При этом у штаммов *K. pneumoniae*, выделенных из фекалий в концентрации 3–4 lg КОЕ/мл, резистентность к поливалентному антиклебсиеллезному бактериофагу (54,3 ± 3,6%), оказалась достоверно выше, чем к моновалентному бактериофагу против *K. pneumoniae* (25 ± 11,1%; p < 0,05), что не совпадало с данными других авторов, выявившим противоположную закономерность [9].

Возможно, в дальнейшем удастся установить связь между наличием генов патогенности и детерминантами, кодирующих антибиотикорезистентность, характерными для отдельных клонов клебсиелл, обладающих различной вирулентностью [8, 10]. Распознавание таких клонов, обладающих «островками патогенности и антибиотикоустойчивости» в геноме, позволит прогнозировать тяжесть и характер течения заболевания. Нельзя исключить влияние особенностей иммунитета к клебсиеллезной инфекции у больных, в том числе, часто использующих определенные группы антибиотиков.

Заключение

Дети первого года жизни относятся к группе риска по развитию клебсиеллезной кишечной инфекции. Нарастание частоты резистентности *K. pneumoniae* к ампициллину/сульбактаму и к гентамицину коррелирует с повышением концентрации возбудителя в пробах фекалий. У штаммов *K. pneumoniae*, выделенных в низкой концентрации, резистентность к поливалентному антиклебсиеллезному бактериофагу, была в 2 раза выше, чем к моновалентному бактериофагу.

Полученные данные о резистентности штаммов клебсиелл к антибиотикам и бактериофагам представляют эпидемиологический интерес и должны быть учтены при диагностике и терапии кишечных инфекций, вызванных *K. pneumoniae*.

Литература / References:

- Сергеев В.И. Современные тенденции в многолетней динамике заболеваемости острыми кишечными инфекциями бактериальной и вирусной этиологии. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2020; 19(4):14–19. [Sergeev V.I. Current trends in the long-term dynamics of the incidence of acute intestinal infections of bacterial and viral etiology.

- Epidemiologiya i Vakcinoprofilaktika*=*Epidemiology and Vaccination prevention*. 2020; 19(4):4–19. (in Russ.)]
- Ковалев О.Б., Молочкова О.В., Коняев К.С., Пылаева Е.Ю., Ануфриева П.А., Курманова В.В., Корсунский А.А., Кащенко О.А., Галеева Е.В., Крылатова Н.И. Этиология и клинические проявления острых кишечных инфекций у детей, по данным стационара за 2016–2018 гг. *Детские инфекции*. 2019; 18(2):54–57. [Kovalev O.B., Molochkova O.V., Konyayev K.S., Pylaeva E.Yu., Anufrieva P.A., Kurmanova V.V., Korsunsky A.A., Kashchenko O.A., Galeeva E.V., Krylatova N.I. The etiology and clinical manifestations of acute intestinal infections in children, according to the according to the Moscow hospital for 2016–2018. *Detskie Infektsii*=*Children's Infections*. 2019; 18(2):54–57. doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-2-54-57. (in Russ.)]
 - Муrzaбаева Р.Т., Мавзютов А.Р., Валишин Д.А. Клинико-иммунологические параллели при острых кишечных инфекциях, вызванных условно-патогенными энтеробактериями. *Инфекционные болезни*. 2018; 16(4):79–85. [Murzabaeva R.T., Mavzyutov A.R., Valishin D.A. Clinical and immunological parallels in acute intestinal infections caused by opportunistic enterobacteria. *Infekcionnye Bolezni*=*Infectious Diseases*. 2018; 16(4):79–85. DOI: 10.20953/1729-9225-2018-4-79-85(in Russ.)]
 - Афтаева Л.Н., Мельников В.Л., Ондрикова Е.А., Ондриков Н.А. Этиология острых кишечных инфекций у детей. *Современная медицина: актуальные вопросы*. 2017; 4(56): 28–33. [Aftaeva L.N., Mel'nikov V.L., Ondrikova E.A., Ondrikov N.A. Etiology of acute intestinal infections in children. *Sovremennaya Medicina: Aktual'nye Voprosy*=*Modern Medicine: Topical Issues*. 2017; 4(56):28–33. (in Russ.)]
 - Мустаева Г.Б. Особенности течения клебсиеллезной инфекции по данным Самаркандской областной клинической больницы. *Вестник науки и образования*. 2020; 18–2(96):81–85. [Mustaeva G.B. Features of the course of klebsiella infection according to the Samarkand Regional Clinical Hospital. *Vestnik nauki i obrazovaniya*=*Bulletin of Science and Education*. 2020; 18–2(96):81–85. (in Russ.)]
 - Li B., Zhang J., Chen Y. et al. Alterations in microbiota and their metabolites are associated with beneficial effects of bile acid sequestrant on icteric primary biliary Cholangitis. *Gut Microbes*. 2021; 13(1): e1946366.
 - Tang R., Wei Y., Li Y. et al. Gut microbial profile is altered in primary biliary cholangitis and partially restored after UDCA therapy. *Gut*. 2018; 67: 534–571.
 - 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. [Ageevets V.A., Ageevets I.V., Sidorenko S.V. Convergence of multiple resistance and hypervirulence in *Klebsiella pneumoniae*. *Infekciya i Immunitet*=*Infection and Immunity*. 2022; 12(3):450–460. doi.org/10.15789/2220-7619-COM-1825 (in Russ.)]
 - Кряжев Д.В., Борискина Е.В., Гординская Н.А. Чувствительность к бактериофагам у экзотаров *Klebsiella pneumoniae*, выделенных в детском стационаре. *Журнал инфектологии*. 2022, приложение 2; 14(2):42–43. [Kryazhev D.V., Boriskina E.V., Gordinskaya N.A. Sensitivity to bacteriophages in *Klebsiella pneumoniae* ecovars isolated in a children's hospital. *Zhurnal Infektologii*=*Journal of Infectology*. 2022; 14(4S2):42–43. (in Russ.)]
 - Николаева И.В., Анохин В.А., Хаертынов Х.С., Семенова Д.Р., Шайхиева Г.С., Скворцова Н.Н. Нозокомиальная клебсиеллезная инфекция у новорожденных детей. *Практическая медицина*. 2016; 8(100):23–28. [Nikolaeva I.V., Anohin V.A., Haertynov H.S., Semenova D.R., Shajhieva G.S., Skvorcova N.N. Nosocomial klebsiella infection in newborns. *Prakticheskaya Medicina*=*Practical Medicine*. 2016; 8(100):23–28. (in Russ.)]
 - 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., Bognun A.G., A.I. 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. *Pathogens and Global Health*. 2018; 30:1–10.
 - Шамина О.В., Самойлова Е.А., Новикова И.Е., Лазарева А.В. *Klebsiella pneumoniae*: микробиологическая характеристика, антибиотикорезистентность и вирулентность. *Российский педиатрический журнал*. 2020; 23(3):191–197. [Shamina O.V., Samojlova E.A., Novikova I.E., Lazareva A.V. *Klebsiella pneumoniae*: microbiological characteristics, antibiotic resistance and virulence. *Rossijskij Pediatricheskij Zhurnal*=*Russian Pediatric Journal*. 2020; 23(3):191–197. doi.org/10.18821/1560-9561-2020-23-3-191-197. (in Russ.)]
 - Бурганова Р.Ф., Потатуркина-Нестерова Н.И., Немова И.С. Детекция генов *Klebsiella pneumoniae*, кодирующих факторы патогенности, при дисбиотических нарушениях на фоне blastocyst invasion. *Фундаментальные исследования*. 2011; 9: 21–24. [Burganova R.F., Potaturkina-Nesterova N.I., Nemova I.S. Detection of *Klebsiella pneumoniae* genes encoding pathogenicity factors in dysbiotic disorders against the background of blastocyst invasion. *Fundamental'nye Issledovaniya*=*Fundamental Research*. 2011; 9:21–24. (in Russ.)]
 - Пронько Н.В., Красько Ю.П. Клинико-эпидемиологические особенности клебсиеллезной инфекции у детей на современном этапе. *Актуальная инфектология*. 2019; 7(3):155–159. [Pron'ko N.V., Kras'ko YU.P. Clinical and epidemiological features of klebsiella infection in children at the present stage. *Aktual'naya Infektologiya*=*Actual Infectology*. 2019; 7(3):155–159. doi: 10.22141/2312-413x.7.3.2019.170996. (in Russ.)]
 - Кузьменко С.А., Брусина Е.Б. Медицинские технологии, влияющие на инфицирование детей бактериями рода *Klebsiella*, профилактика инфицирования. *Chronos*. 2020; 8(46):39–43. [Kuz'menko S.A., Brusina E.B. Medical technologies affecting the infection of children with *Klebsiella* bacteria, infection prevention. *Chronos*. 2020; 8(46):39–43. (in Russ.)]
 - Чичерин И.Ю., Погорельский И.П., Колодкин А.М., Лундовских И.А., Шабалина М.Р., Колеватых Е.П. Роль колонизационной резистентности слизистой оболочки желудка и кишечника в развитии инфекций бактериальной природы желудочно-кишечного тракта. *Инфекционные болезни*. 2019; 17(3):55–68. [Chicherin I.YU., Pogorel'skij I.P., Kolodkin A.M., Lundovskih I.A., Shabalina M.R., Kolevatyh E.P. The role of colonization resistance of the gastric and intestinal mucosa in the development of bacterial infections of the gastrointestinal tract. *Infekcionnye Bolezni*=*Infectious Diseases*. 2019; 17(3):55–68. DOI: 10.20953/1729-9225-2019-3-55-68. (in Russ.)]
 - Бондаренко В.М., Фиалкина С.В., Агапова О.В. Клебсиеллы и клебсиеллезы. Тверь: Изд-во «Триада», 2008:160. [Bondarenko V.M., Fialkina S.V., Agapova O.V. *Klebsiella and klebsiellosis*. Tver: Publishing house «Triada», 2008:160. (in Russ.)]

Статья поступила 26.01.2023

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить. Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported.