

МИКРОБИОЛОГИЯ

© ИВУШКИНА Л.В., МИРОНОВ А.Ю., 2024

Ивушкина Л.В.¹, Миронов А.Ю.^{2,3}

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* И МЕХАНИЗМЫ ИХ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АНТИМИКРОБНЫМ ПРЕПАРАТАМ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЁЗОМ Г. МОСКВЫ

¹ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулёзом Департамента здравоохранения города Москвы», 107014, Москва, Россия;

²ФБУН Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора, 125212, Москва, Россия;

³Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА, 115682, Москва, Россия

Цель - анализ антибиотикорезистентности, определение типов карбапенемаз устойчивых к карбапенемам штаммов *K. pneumoniae*, выделенных из клинического материала при вторичных инфекциях от пациентов фтизиатрических клиник г. Москвы. **Материал и методы.** В период с октября 2022 по февраль 2023 гг. в исследование включены клинические штаммы *K. pneumoniae*, продуцирующие карбапенемазы. Обследованы 215 пациентов, из различных локусов которых выделено 80 клинических изолятов *K. pneumoniae*. Проведён мониторинг профиля антибиотикорезистентности клинических изолятов к широкому спектру АМП. Фенотипическое определение чувствительности выделенных штаммов микроорганизмов к АМП проведено на бактериологическом анализаторе Walk-Away 90-Plus (Beckman Coulter, USA). Для детекции генов приобретённых карбапенемаз использован иммунохроматографический экспресс-тест (ИХ) NG-test Carba 5.

Результаты. К меропенему устойчивы 58 (72,5%) клинических штаммов, к имипенему 55 (68,7%). 22 (27,5%) клинических штамма *K. pneumoniae* проявляли чувствительность к меропенему в 100% случаев. Клинические изоляты *K. pneumoniae*, устойчивые к меропенему проявляли высокий уровень устойчивости к большинству β -лактамов АМП и к другим группам АМП. Выделено 22 клинических штамма *K. pneumoniae*, чувствительных к меропенему. Иммунохроматографический экспресс-тест показал, что 27,5% клинических изолятов обладают одновременно двумя генами *blaOXA+blaNDM* - (класса D и металло- β -лактамаза класс B), 27,5% *blaKPC* - (класса A). Производителей OXA - 12 штаммов (20,6%), гена *blaNDM* - 7 изолятов (12,0%), 7 штаммов (12,0%) продуцируют сочетанные карбапенемазы KPC+NDM-типа (класса A и B). Все изоляты *K. pneumoniae* демонстрируют высокий уровень устойчивости к карбапенемам (МПК > 8,0 мкг/мл), к β -лактамам, ципрофлоксацину, аминогликозидам, триметоприм/сульфаметоксазолу, но проявляют в 50,0% чувствительность к тигециклину.

Обсуждение. Спектр карбапенемаз *K. pneumoniae*, выделенных в туберкулёзном стационаре, типичен для России и г. Москвы, но имеет ряд особенностей: большой удельный вес приходится на продукцию двойных карбапенемаз OXA+NDM-типа, и карбапенемаз KPC-типа. Хотя карбапенемазы группы KPC не характерны для РФ в целом и для г. Москвы. Клинические изоляты, несущие разные гены карбапенемаз характеризуются MDR-фенотипом.

Заключение. Грамотрицательные бактерии, продуцирующие карбапенемазы, являются одной из глобальных угроз, часто являются причиной внутрибольничных инфекций, приводящих к неэффективности антибактериальной терапии у пациентов с тяжёлыми инфекциями.

Ключевые слова: *K. pneumoniae*; продуценты; гены карбапенемаз; антибиотикорезистентность; туберкулёз.

Для цитирования: Ивушкина Л.В., Миронов А.Ю. Микробиологический мониторинг *Klebsiella pneumoniae* и механизмы их резистентности к антимикробным препаратам у больных туберкулёзом г. Москвы. *Клиническая лабораторная диагностика* 2024; 69(4): 131-141. DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2024-69-4-131-141>

Для корреспонденции: Миронов Андрей Юрьевич, д-р мед. наук, проф., руководитель отдела микробиологии МНИЭМ им. Г. Н. Габричевского; e-mail: andy.60@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках отраслевой программы Роспотребнадзора.

Поступила 05.09.2023
Принята к печати 19.02.2024
Опубликовано 26.03.2024

Ivushkina L.V.¹, Mironov A.Yu.^{2,3}

MICROBIOLOGICAL MONITORING OF *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* AND MECHANISMS OF THEIR RESISTANCE TO ANTIMICROBIALS IN TUBERCULOSIS PATIENTS IN MOSCOW

¹Moscow City Scientific and Practical Center for Tuberculosis Control of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russia;

²G. N. Gabrichevsky research institute for epidemiologyµbiology, Moscow, Russia

³Federal Research and Clinical Center of Specialized Medical Care and Medical Technologies FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation

Purpose. Analysis of antibiotic resistance, determination of carbapenemase types of carbapenemase-resistant strains of *K. pneumoniae* isolated from clinical material in secondary infections from patients of TB clinics in Moscow.

Material and methods. Between October 2022 and February 2023, clinical carbapenemase-producing strains of *K. pneumoniae* were included in the study. A total of 215 patients were examined, from various loci of which 80 clinical isolates of *K. pneumoniae* were isolated. The antibiotic resistance profile of clinical isolates to a wide range of antibiotics was monitored. Phenotypic determination of the sensitivity of isolated strains of microorganisms to AMP was carried out on an automatic Walk-Away 90-Plus analyzer (Beckman Coulter, USA). To detect the genes of acquired carbapenemases, the NG-test Carba 5 rapid immunochromatographic test (IC) was used.

Outcomes. 58 (72.5%) clinical strains are resistant to meropenem, and 55 (68.7%) are resistant to imipenem. 22 (27.5%) clinical strains of *K. pneumoniae* were susceptible to meropenem in 100% of cases. Meropenem-resistant clinical isolates of *K. pneumoniae* showed a high level of resistance to most β -lactam AMPs and to other groups of AMPs. 22 clinical strains of *K. pneumoniae* susceptible to meropenem have been isolated. Rapid immunochromatographic test showed that 27.5% of clinical isolates simultaneously possess two genes *bla*OXA+*bla*NDM (class D and metallo- β -lactamase class B), 27.5% *bla*KPC (class A). 12 strains (20.6%) of OXA producers, 7 isolates (12.0%) of the *bla*NDM gene, and 7 strains (12.0%) produce combined KPC+NDM-type carbapenemases (class A and B). All isolates of *K. pneumoniae* demonstrate a high level of resistance to carbapenems (BMD>8.0 μ g/ml), β -lactams, ciprofloxacin, aminoglycosides, co-trimoxazole, but show 50.0% sensitivity to tigecycline.

Discussion. The spectrum of *K. pneumoniae* carbapenemases isolated in a tuberculosis hospital is typical for Russia and Moscow, but has a number of features: a large specific gravity falls on the production of OXA+NDM-type double carbapenemases, and bovine-type carbapenemases. Although the carbapenemases of the KPC group are not typical for the Russian Federation as a whole and for Moscow. Clinical isolates carrying different carbapenemase genes are characterized by the MDR phenotype.

Conclusion. Gram-negative carbapenemase-producing bacteria are one of the global threats, often causing hospital-acquired infections leading to the failure of antibiotic therapy in patients with severe infections.

Key words: *K. pneumoniae*; producer; carbapenemase genes; antibiotic resistance; tuberculosis

For citation: Ivushkina L.V., Mironov A.Yu. Microbiological monitoring of *Klebsiella pneumoniae* and mechanisms of their resistance to antimicrobial drugs in tuberculosis patients in Moscow. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2024; 69 (4): 131-141(in Russ.). DOI: https://doi.org/10.51620/0869-2084-2024-69-4-131-141

For correspondence: Mironov A. Yu., Dr. Sci. Med., Professor, Head of the Department of Microbiology; e-mail: andy.60@mail.ru

Information about authors:

Ivushkina L.V., https://orcid.org/0009-0000-9591-8663;

Mironov A.Yu., https://orcid.org/0000-0002-8544-5230.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The work was performed within the framework of the sectoral program of Rosпотребнадзор.

Received 05.09.2023

Accepted 19.02.2024

Published 26.03.2024

Введение. Течение туберкулёза лёгких нередко осложняется присоединением неспецифического воспаления, вызванного представителями оппортунистической микробиоты, что изменяет и усложняет клинические проявления туберкулёза. Среди инфекционной патологии нижних дыхательных путей и лёгких у больных туберкулёзом лёгких наибольшую актуальность имеют внебольничная пневмония, нозокомиальная пневмония, различные варианты хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ), осложняющие течение фиброзно-кавернозного туберкулёза, инфильтративного туберкулёза, туберкулом и др. Внебольничная пневмония у больных туберкулёзом лёгких часто развивается при таких сопутствующих заболеваниях, как хронический алкоголизм, ВИЧ-инфекция, при длительном пребывании больного в противотуберкулёзном стационаре. Самой распространённой сопутствующей туберкулёзу неспецифической патологией является поражение бронхов - хронический необструктивный и обструктивный бронхит. Неспецифические бронхиты являются фоном, на котором развиваются обширные инфильтративные специфические процессы с распадом лёгочной ткани и бацилловыделением. У таких пациентов увеличивается частота первичной лекарственной устойчивости *Mycobacterium tuberculosis* (МТВ), в её структуре преобладает множественная лекарственная

устойчивость (МЛУ), достигающая 70% у больных с хроническим обструктивным бронхитом [1,3,5].

Одной из актуальных проблем во фтизиатрической клинике является своевременная бактериологическая диагностика вторичных инфекций у пациентов, вызванных условно-патогенными микроорганизмами (УПМ). Установление этиологии вторичных поражений при туберкулёзе является сложным процессом, поскольку поражения, например, бронхолёгочной системы УПМ отличается клинико-морфологическим разнообразием маскируется под туберкулёз или микозы. К факторам риска вторичных поражений при туберкулёзе относится повышенная колонизации верхних и нижних отделов дыхательных путей УПМ, которые часто представлены ассоциациями микроорганизмов, состоящими из двух, трёх и более клинически значимых видов бактерий и грибов [2,8,9]. Госпитальные штаммы и биовары микроорганизмов обладают иным спектром чувствительности к антимикробным препаратам (АМП), чем патогены, распространённые вне лечебных учреждений. Чаще всего приоритетными патогенами вторичных поражений при туберкулёзе являются представители семейства *Enterobacteriaceae* (*Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*) с фенотипом МЛУ. Причина - длительная госпитализация, продолжительная антибактериальная

терапия, выраженное истощение, хронический алкоголизм. Наряду с лечением противотуберкулёзными средствами часто используются АМП широкого спектра действия [10,13,16].

Отмечается серьёзная ситуация по распространению резистентности к АМП грамотрицательных бактерий. Штаммы УПМ с МЛУ являются причиной возникновения тяжёлых форм внутрибольничных гнойно-септических заболеваний (ГСЗ), разнообразных инфекционных заболеваний, затрудняющей антибактериальную терапию и нередко приводящих к неблагоприятными клиническими исходами [7,11,20].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) представила список устойчивых к действию АМП приоритетных патогенов, представляющих наибольшую опасность для здоровья человека. В эту группу входят различные виды семейства *Enterobacteriaceae* (*Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *E. coli*, *Serratia* spp., *Proteus* spp.) вырабатывающие β-лактамазы расширенного спектра (БЛРС) и устойчивые к карбапенемам. Проблемным патогеном ГСЗ из семейства *Enterobacteriaceae* является *K. pneumoniae*, входящая в группу распространённых патогенов с высоким уровнем устойчивости, обозначенную Infectious Diseases Society of America как «ESKAPE-патогены». По данным ВОЗ *K. pneumoniae* отнесена к группе возбудителей с «критически высоким уровнем приоритетности» [22,30].

Для этиотропной терапии инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями с МЛУ, широко применяют карбапенемы [17], к которым у *K. pneumoniae* в последнее время наблюдается быстрое распространение резистентности во многих регионах мира, включая Россию. В стационарах России доля карбапенеморезистентных штаммов *K. pneumoniae* достигает 25-50% [4,20,21].

В среднем уровень резистентности представителей семейства *Enterobacteriaceae* к карбапенемам в г. Москве за период 2014-2016 гг. составил: 9,49% к меропенему, 10,44% к имипенему, 22,47% к эртапенему. Анализ штаммов *K. pneumoniae*, выделенных за тот же период, показал гораздо более высокий уровень резистентности (25,25; 21,21 и 56,57%, соответственно). Доля штаммов *K. pneumoniae*, нечувствительных к меропенему, увеличилась за период с 2012 по 2016 год с 8,0 до 34,4%, к имипенему - с 5,0 до 36,5%, к эртапенему - с 14,3 до 43,9%. В 2018 году около ½ выделенных штаммов *K. pneumoniae* оказалась нечувствительна к карбапенемам: к меропенему - 44,9% штаммов, к имипенему - 45,5% штаммов, к эртапенему - 44,3% штаммов [14,15].

В настоящее время наибольшую угрозу представляют *Enterobacteriales* с продукцией ферментов-карбапенемаз, гидролизующих β-лактамное кольцо, входящее в структуру молекулы карбапенемов. Согласно молекулярной классификации, карбапенемазы входят в состав трёх классов β-лактамаз: А, В, D (табл. 1) [18].

Таблица 1

Классификация карбапенемаз, продуцируемых *Enterobacteriales* [18]

Молекулярный класс	Группы β-лактамаз	Тип карбапенемаз, примеры
А	Сериновые	KPC, GES-5, IMI, NMCA, SME
В	Металло-β-лактамазы	VIM, NDM, IMP, SIM, GIM, SPM
Д	Сериновые	OXA-48, OXA-58, OXA-23

Ферменты классов А и D содержат аминокислотный остаток серина в активном центре молекулы и являются сериновыми протеиназами. Класс В объединяет металло-β-лактамазы, в активном центре которых находятся атомы цинка. Основными представителями карбапенемаз класса А являются KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase), класса В – VIM (*Verona integron-encoded metallo-β-lactamase*), NDM (*New Delhi metallo-β-lactamase*), IMP (*imipenemase*), класса D – тип OXA (*oxacillinase*) с преобладанием OXA-48 у изолятов *Enterobacteriales*.

Наличие карбапенемаз у микроорганизмов определяет их устойчивость ко всем β-лактамам и нередко к АМП других классов. Это связано с тем, что большинство генов, кодирующих продукцию карбапенемаз, локализованы на плазмидах, обмен которыми может происходить между бактериями вследствие горизонтального переноса генов. Нередко плазмиды могут нести детерминанты устойчивости к АМП различных групп [25, 26]. Эта особенность карбапенемаз способствует быстрому распространению полирезистентных штаммов, вызывающих тяжёлые инфекции [23,24].

Карбапенемазы класса А – KPC-тип, класса D - OXA-тип, класса В – NDM, VIM, IMP широко распространены среди представителей семейства *Enterobacteriaceae*.

Терапия инфекций, вызванных штаммами с карбапенемазной активностью, представляет серьёзную проблему, поскольку широко используемые ингибиторы β-лактамаз (клавуланат, сульбактам, тазобактам) не инактивируют карбапенемазы классов В и D, и карбапенемазы класса А приобретают устойчивость к их действию. Современный ингибитор авибактам проявляет активность против карбапенемаз KPC, OXA, но не действует на карбапенемазы класса В и большинство ферментов класса D (кроме OXA) [20,27].

Учитывая клиническую значимость проблемы, в противотуберкулёзных лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) необходимо проводить у пациентов лабораторную диагностику вторичных инфекций, вызванных грамотрицательными УПМ, для своевременного установления видового спектра патогенов, оценки уровня резистентности к АМП, накопления информации о наличии и типах генов карбапенемаз, продуцируемых микроорганизмами в каждом конкретном случае, что позволит сдерживать распространение данного механизма устойчивости.

К сожалению, выявить механизм резистентности при оценке задержки роста микроорганизма фенотипическими методами не всегда возможно. Для этих целей используются молекулярные методы лабораторной

диагностики, позволяющие определять наличие генов резистентности, что позволяет прогнозировать резистентность данного микроорганизма и выбрать стратегию эмпирической и целенаправленной антибиотикотерапии при МЛЮ. Существуют и другие методы определения наличия карбапенемаз у грамотрицательных бактерий - это экспресс-ИХ тест NG Carba5.

Цель работы - оценка уровня антибиотикорезистентности к АМП разных групп, выявление генов резистентности к карбапенемам у клинических изолятов *K. pneumoniae*, от пациентов фтизиатрических клиник г. Москвы.

Материал и методы. В работу включены результаты лабораторных исследований (микроскопические, культуральные, иммунологические методы), позволяющие детектировать возбудителей в биологическом материале, полученном от пациентов, находившихся на лечении и наблюдавшихся в ГБУЗ «ТКБ № 3 им. профессора Г. А. Захарьина ДЗМ города Москвы» и ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» клиника № 1 с различными клиническими формами туберкулеза: диссеминированный туберкулез лёгких в фазе ин-

фильтрации и распада, внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония тяжёлого течения (смешанной этиологии: грибы и бактерии, пневмоцисты и бактерии), бронхит диффузный двусторонний, инфильтративный туберкулез лёгких, генерализованный туберкулез лёгких, острый туберкулезный менингоэнцефалит, туберкулез мочеполовой системы, туберкулезный папилит, цирротический туберкулез лёгких, бронхит, двусторонняя интерстициальная пневмония, казеозная пневмония, ХОБЛ, микобактериоз лёгких, включая 42 больных с сопутствующей ВИЧ-инфекцией, стадия 4В, фаза прогрессирования.

За анализируемый период с октября 2022 по февраль 2023 года в Централизованную бактериологическую лабораторию ЛДО № 2 МНПЦ БТ поступило на исследование 215 образцов клинического материала от 215 пациентов (мужчин 112, женщин 103). Возраст больных составил от 23 до 88 лет, среди пациентов преобладали лица в возрасте 40-88 лет (66,6%) и 23-39 лет (33,4%). Виды биологического материала представлены в табл. 2.

Таблица 2

Клинический материал

Биоматериал	Число больных	Количество проб
Мокрота	83	83
Материал, полученный при ФБС, БАЛ, Б/см, Б/ск	87	87
Моча	25	25
Материал из полостных образований лёгких и плевральных полостей	4	4
Отделяемое из ран, пунктаты из абсцессов	9	9
Мазок из носа	3	3
Мазок из зева	3	3
Кровь	1	1
Всего	215	215

Примечание. ФБС – фибробронхоскопия, БАЛ - жидкость бронхоальвеолярного лаважа, Б/ск - бронхиальный секрет, Б/см - бронхиальный смыв.

Материал для исследования собирали в стерильную посуду и доставляли в микробиологическую лабораторию не позднее двух часов с момента сбора мокроты. Для оценки качества доставленных образцов готовили и микроскопировали мазки мокроты, окрашенные по Граму при малом (x10) увеличении микроскопа, оценивая при этом правильность её сбора у больного по методу Murray [6]. Образцы, не отвечающие требованиям, браковались и в исследование не включались.

Посев исследуемого материала проводили на питательные среды: колумбийский агар (Columbia Agar Base Condalab, Spain) с добавлением 5% крови крупного рогатого скота (КРС), селективный агар (MacConkey Agar Condalab, Spain), хромогенная среда (Urinary Tract Infections (UTIC) Condalab, Spain). Штаммы УПМ, полученных при свободном откашливании, расценивали, как этиологически значимые в концентрации $\geq 10^{-6}$ КОЕ/мл, полученные с помощью инвазивных методов - в концентрации $\geq 10^{-3}$ КОЕ/мл, инфекции мочевыводящих путей - при выделении из мочи в монокультуре ($\geq 10^{-3}$ КОЕ/мл), [6]. При исследовании крови, ликвора, плеврального пунктата количественный учёт грамотрицательных бактерий не проводился, поскольку диагно-

стическое значение имеет сам факт роста возбудителя.

Видовую идентификацию выделенных микроорганизмов проводили с учётом морфологических, тинкториальных, культуральных, ферментативных свойств по общепринятым методам. Идентификацию бактерий осуществляли с помощью автоматического бактериологического анализатора Walk-Away 90-Plus (Beckman Coulter, USA). В соответствии с ГОСТ Р ИСО 20776-1-2022 и протоколом клинических лабораторных стандартов. В исследование включены клинические штаммы *K. pneumoniae*, продуцирующие карбапенемазы.

Фенотипическое определение чувствительности выделенных культур микроорганизмов (определение минимальной подавляющей концентрации, МПК) к АМП проведено на автоматическом бактериологическом анализаторе Walk-Away 90-Plus (Beckman Coulter, USA). Для оценки значения МПК использованы критерии EUCAST v. 13.0, valid from 2023-01-01¹. Для скрининга на продукцию карбапенемаз по рекомендациям EUCAST (www.eucast.org) штаммов *K. pneumoniae* ис-

¹ European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 13.0, 2023-01-01. URL: <http://www.eucast.org>.

пользована точка отсечения, определяемая диско-диффузионным методом и методом серийных разведений меропенема - зона подавления роста <math><28\text{мм}</math>, МПК>8,0 мкг/мл. При определении чувствительности к меропенему (10 мкг) использованы стандартизированные диски (Bio-Rad Laboratories (США)). Постановка проб сопровождалась контролем пригодности используемых АМП с референс-штаммом *E. coli* ATCC 25922 и *K. pneumoniae* ATCC 700603 (EUCAST, 2023). Контроль роста тестируемых штаммов подтвержден пересевом на чашки с кровавым 5% колумбийским агаром (KPC) (Bio-Rad, Laboratories, США) с последующей инкубацией при 37 °С в течение 18-24 часов.

МПК определяли для следующих АМП: цефалоспорины - цефотаксим (CTX), цефепим (FEP), цефтазидим (CAZ); аминогликозиды - гентамицин (GEN), амикацин (AN); карбапенемы - имипенем (IMP), меропенем (MEM), эртапенем; сульфаниламиды - триметоприм/сульфаметоксазол (SXT); АМП разных групп - тигециклин (TGC), азтреонам (AZT), тобрамицин (TOB); фторхинолоны - цiproфлоксацин (CIP); пенициллины - ампициллин (AM), амоксициллин/клавулановая кислота (AMC).

При описании результатов тестирования антибиотикорезистентности использована новая терминология определения клинических категорий чувстви-

тельности, утверждённая экспертами EUCAST: Чувствительный (S - Susceptible, standard dosing regimen) - микроорганизм оценивается как «Чувствительный при стандартном режиме дозирования». Резистентный (R - Resistant) - микроорганизм оценивается как «Резистентный» при высокой вероятности терапевтической неудачи даже при увеличенной экспозиции препарата.

Для детекции основных типов карбапенемаз (KPC, NDM, OXA-48-подобных, IMP, VIM) использован иммунохроматографический экспресс-тест (ИХ) NG-test Carba 5 (NG Biotech, Гипри, Франция). ИХ-тест отличается высокой чувствительностью и специфичностью, скоростью получения результата (около 15 минут), возможностью определения типа фермента.

Повторно выделяющиеся микроорганизмы с одинаковой лекарственной чувствительностью от одного пациента, в исследование не включены.

Ввод, статистическая обработка и анализ данных проведены с помощью компьютерной системы микробиологического мониторинга «Микроб-2» (СМММ) [12].

Результаты. За исследуемый период выделено 169 клинических штаммов представителей семейства *Enterobacteriaceae*. Видовой спектр микрофлоры, выделенной из клинического материала от больных туберкулезом представлен в табл. 3.

Таблица 3

Частота обнаружения УПМ при исследовании диагностического материала

Виды микроорганизмов	Число изолятов	%
Enterobacteriaceae, в том числе:	148	87,6
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	80	47,3
<i>Enterobacter</i> spp.	29	17,1
<i>Escherichia coli</i>	22	13,0
<i>Proteus mirabilis</i>	6	3,5
<i>Serratia marcescens</i> , <i>Citrobacter freundii</i>	11	6,5
НГОБ, в том числе:	21	12,4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	15	8,9
<i>Acinetobacter baumannii</i>	6	3,5
Всего	169	100,0

Примечание. НГОБ - неферментирующие глюкозу грамотрицательные бактерии.

Среди бактериальных патогенов у больных туберкулезом преобладали *K. pneumoniae* (47,3%), *Enterobacter* spp. (17,1%), *E. coli* (13,0%), в 12,4% вторичные инфекции вызваны *P. aeruginosa* и *A. baumannii* (8,9% и 3,5%, соответственно). Все клинические штаммы протестированы на чувствительность к карбапенемам [21].

Оценка лекарственной чувствительности к различным классам АМП и диапазоны МПК для исследованных клинических изолятов представлен в табл. 4 и 5. Все устойчивые штаммы *K. pneumoniae* к меропенему имели пограничное значение МПК>8мкг/мл.

К меропенему и эртапенему нечувствительны 100,0%, клинических изолятов *K. pneumoniae*, к имипенему нечувствительны 87,9% клинических изолятов.

Высокий уровень резистентности (100,0%) с МПК>8 мкг/мл отмечен к цефалоспорином III и IV поколений, 100% изолятов не чувствительных к цiproфлоксацину с МПК>1 мкг/мл, ампициллину и амоксициллин/кла-

вуланату (98,2%) (МПК>8 мкг/мл - >8/4 мкг/мл, соответственно). Среди аминогликозидов доля устойчивых клинических штаммов незначительно выше к амикацину 48 штаммов (82,7%) МПК>16 мкг/мл, гентамицин продемонстрировал устойчивость у 46 (79,3%) клинических штаммов с критерием резистентности МПК>4 мкг/мл. Высока доля нечувствительных клинических штаммов *K. pneumoniae* к тобрамицину и азтреонаму (94,8% и 100,0%, соответственно) с МПК>4 мкг/мл. К триметоприм/сульфаметоксазолу выявлено 84,4% резистентных клинических штамма с МПК>4/76 мкг/мл. Низкая резистентность отмечена к тигециклину - выявлено 50,0% устойчивых клинических изолятов с МПК>2мкг/мл. Все 58 клинических штаммов оказались устойчивы к большинству β -лактамов АМП.

Уровень резистентности к АМП клинических изолятов *K. pneumoniae* чувствительных к меропенему представлен в табл. 5.

Таблица 4

Устойчивость резистентных к меропенему штаммов *Klebsiella pneumoniae* (n=58) к АМП и диапазон МПК (*in vitro*)

АМП	Критерий чувствительности, МПК, мкг/мл	Абс.	%
Меропенем	>8	58	100,0
Имипенем	>8	51	87,9
Эртапенем	>8	58	100,0
Цефтазидим	>8	58	100,0
Цефепим	>8	58	100,0
Цефтриаксон	>8	58	100,0
Ампициллин	>8	57	98,2
Амоксициллин/клавуланат	>8/4	57	98,2
Ципрофлоксацин	>1	54	93,1
Амикацин	>16	48	82,7
Гентамицин	>4	46	79,3
Тигециклин	>2	29	50,0
Тобрамицин	>4	55	94,8
Триметоприм/сульфаметоксазол	>4/76	49	84,4
Азтреонам	>4	58	100

Таблица 5

Устойчивость чувствительных к меропенему штаммов *Klebsiella pneumoniae* к АМП и диапазон МПК (*in vitro*)

АМП	МПК, мкг/мл	Абс.	%
Меропенем	>8	0	0
Имипенем	>8	4	18,1
Эртапенем	>8	13	59,0
Цефтазидим	>8	9	40,9
Цефепим	>8	9	40,9
Цефтриаксон	>8	9	40,9
Ампициллин	>8	15	68,1
Амоксициллин/клавуланат	>8/4	13	59,0
Ципрофлоксацин	>1	14	63,6
Гентамицин	>4	12	54,5
Амикацин	>16	7	31,8
Тигециклин	>2	12	54,5
Тобрамицин	>8	12	54,5
Триметоприм/сульфаметоксазол	>4/76	12	54,5
Азтреонам	>4	8	36,3

Чувствительность к меропенему штаммов *K. pneumoniae* являлась критерием отбора в данную категорию, все 22 клинических изолята имели МПК \leq 0,12 мкг/мл. В отношении карбапенемов доля устойчивых к имипенему штаммов не превышала 18,1%, что составило 4 клинических изолята. Выделены 59,0% - 13 клинических штаммов, устойчивых к эртапенему с МПК>8 мкг/мл. Распространённость устойчивых клинических изолятов к цефалоспорином III-IV поколения (цефтазидим, цефепим, цефтриаксон), с МПК>8 мкг/мл составила 40,9% (по 9 штаммов). Среди аминогликозидов доля устойчивых штаммов к гентамицину с МПК>4 мкг/мл составила 54,5% - 12 изолятов, наибольшую чувствительность исследованные клинические изоляты проявляли к амикацину, выявлено 7 резистентных штаммов с МПК>16 мкг/мл, что составило 31,8%. Для тигециклина и тобрамицина, триметоприм/сульфаметоксазола уровень резистентности (МПК>2 мкг/мл,

МПК>8 мкг/мл и МПК>4/76 мкг/мл, соответственно) составил 54,5%, выявлено 12 устойчивых клинических штаммов *K. pneumoniae*. Незначительно выше доля штаммов, не чувствительных к амоксициллину/клавуланату 13 (МПК>8/4 мкг/мл) и ампициллину 15 (МПК>8 мкг/мл), варьировала от 59,0 до 68,1%. В 14 случаях к ципрофлоксацину МПК>1 мкг/мл оказались нечувствительными 63,6% клинических изолятов. Наиболее низкая резистентность отмечена у азтреонама 8 (36,3%) устойчивых клинических штаммов МПК>4 мкг/мл. Антибиотикорезистентность штаммов *K. pneumoniae* устойчивых и чувствительных к меропенему представлена на рис. 1 и 2.

Профиль резистентности 58 клинических изолятов *K. pneumoniae*, устойчивых к меропенему, отличался высокой частотой устойчивости ко всем классам используемых АМП. Выявлена их экстремальная антибиотикорезистентность. Оценка профиля резистентности

штаммов *K. pneumoniae*, чувствительных к меропенему, показала более низкий уровень устойчивости к карбапенемам и большинству β-лактамов АМП по сравнению с клиническими изолятами устойчивыми к меропенему.

Следующим этапом исследования стало тестирование всех клинических изолятов *K. pneumoniae* на наличие генов карбапенемаз. Наиболее часто встречающиеся гены карбапенемаз представлены в табл. 6.

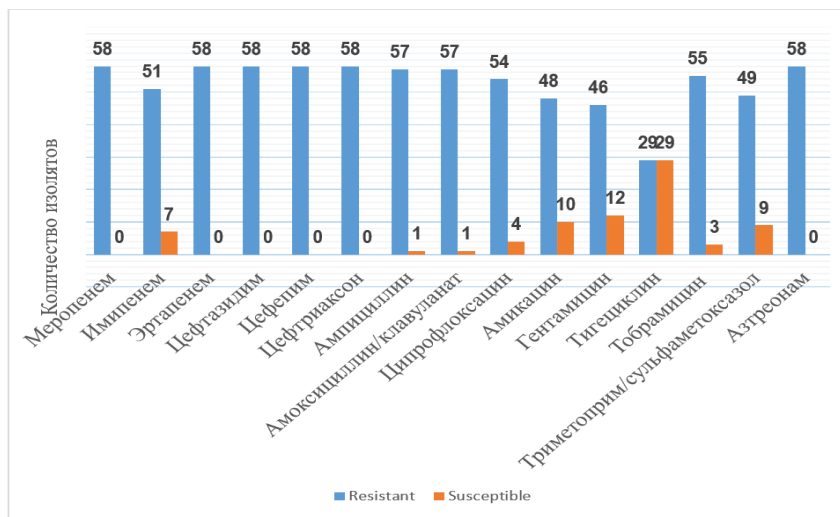


Рис. 1. Лекарственная чувствительность меропенемустойчивых штаммов *Klebsiella pneumoniae* (n=58) к АМП (in vitro).

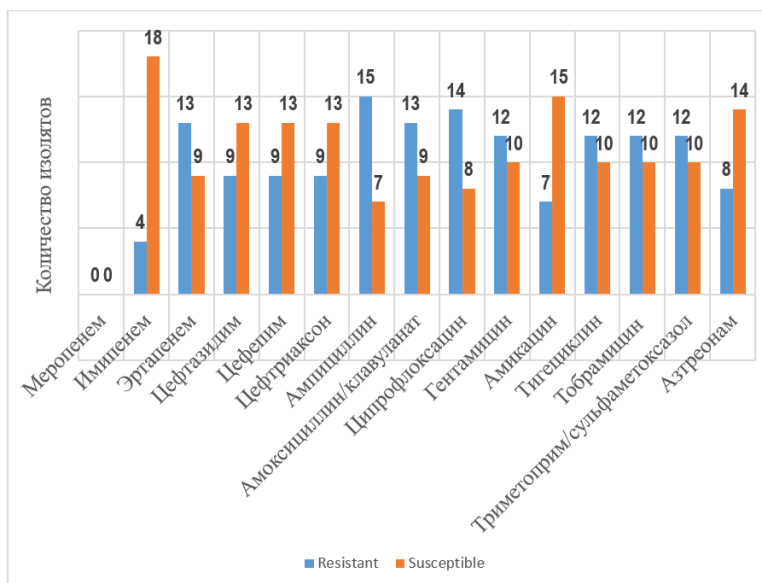


Рис. 2. Лекарственная чувствительность меропенемчувствительных штаммов *Klebsiella pneumoniae* (n=22) к АМП (in vitro).

Таблица 6

Гены карбапенемаз у клинических штаммов *Klebsiella pneumoniae* (n=80)

Клинические изоляты	Гены карбапенемаз									
	NDM (n=7)		OXA+NDM (n=16)		OXA (n=12)		KRC (n=16)		NDM+KRC (n=7)	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
<i>K. pneumoniae</i> (n=58) R к меропенему	7	12,0	16	27,5	12	20,6	16	27,5	7	12,0
<i>K. pneumoniae</i> (n=22) S к меропенему	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Примечание. R - resistant, S – susceptible.

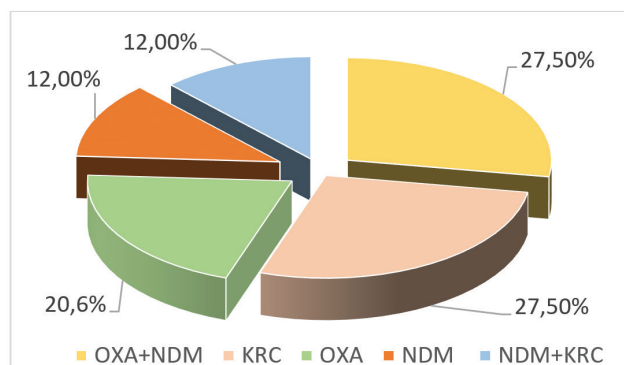


Рис. 3. Структура карбапенеморезистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae* (в %).

Все 58 (72,5%) нечувствительных к меропенему штаммов в 100,0% случаев продемонстрировали наличие генов карбапенемаз, от общего количества исследованных культур *K. pneumoniae*. Отмечено преобладание клинических изолятов, несущих одновременно два гена карбапенемаз. Гены сериновых карбапенемаз класса D *blaOXA* и *blaNDM* металло-β-лактамаза класс В, детектированы у 16 штаммов (27,5%). Ген карбапенемазы типа KPC (класса А) детектирован у 16 изолятов (27,5%). *K. pneumoniae*, продуцирующие карбапенемазы типа OXA определяли в 12

случаях (25,0%). Металлоферменты NDM определены у 7 (14,5%) штаммов; у 7 штаммов (14,5%) выявлена сочетанная продукция ферментов KPC и NDM-типов (рис. 3).

У остальных 22 (27,5%) штаммов, чувствительных к меропенему, продукция карбапенемаз не выявлена, в дальнейшем исследование они не включены.

Для всех тестируемых клинических изолятов изучена чувствительность к различным классам АМП. Результаты оценки антибиотикочувствительности продуцентов генов карбапенемаз представлены в табл. 7.

Таблица 7

Уровень резистентность штаммов-продуцентов карбапенемаз *Klebsiella pneumoniae* (n=58) (in vitro)

АМП	Критерии чувствительности, МПК	NDM	KRC+NDM	OXA	OXA+NDM	KRC
	мкг/мл	n=7	n=7	n=12	n=16	n=16
Меропенем	R>8	7	7	12	16	16
Имипенем	R>8	7	7	9	13	15
Эртапенем	R>8	7	7	12	16	16
Цефтазидим	R>8	7	7	12	16	16
Цефепим	R>8	7	7	12	16	16
Цефтриаксон	R>8	7	7	12	16	16
Ампициллин	R>8	6	6	12	16	16
Амоксициллин/клавуланат	R>8/4	6	6	12	16	16
Ципрофлоксацин	R>1	3	7	12	16	16
Амикацин	R>16	7	7	9	13	12
Гентамицин	R>4	6	5	11	12	12
Тигециклин	R>2	3	5	6	7	8
Тобрамицин	R>4	7	5	12	16	15
Триметоприм/сульфаметоксазол	R>4/76	6	7	12	10	14
Азтреонам	R>4	7	7	12	16	16

16 штаммов - носители двух генов *blaOXA* и *blaNDM*, проявляли устойчивость (100,0%) к цефалоспорином, карбапенемам (МПК>8 мкг/мл), ципрофлоксацину (МПК>1 мкг/мл), ампициллину (МПК>8 мкг/мл), в том числе к амоксициллину/клавуланату (МПК>8/4 мкг/мл). К азтреонаму и тобрамицину устойчивы 16 штаммов с МПК>4 мкг/мл. Среди аминогликозидов у гентамицина и амикацина определены четыре и три чувствительных штамма, соответственно. Незначительная часть клинических изолятов сохраняла чувствительность к триметоприм/сульфаметоксазолу - 10

устойчивых штаммов (МПК>4/76 мкг/мл), низкий уровень устойчивости штаммы-продуценты карбапенемаз OXA+NDM проявляли к тигециклину (МПК>2 мкг/мл), всего семь устойчивых штаммов.

16 клинических изолятов *K. pneumoniae*, продуцирующих карбапенемазу KPC-типа, устойчивы к действию АМП четырёх функциональных классов - multidrug resistant (MDR): карбапенемам, цефалоспорином, ампициллинам, ципрофлоксацину. Демонстрировали устойчивость к другим тестируемым АМП: к азтреонаму, тобрамицину (МПК>4мкг/мл,) триметоприм/суль-

фаметоксазолу - 14 устойчивых штаммов, к аминогликозидам - по 12 устойчивых штаммов. *K. pneumoniae*, продуцирующих карбапенемазу КРС-типа, проявляли меньший уровень устойчивости к тигециклину, всего 8 устойчивых штаммов (МПК>2мкг/мл).

Ген *blaOXA* выявлен у 12 клинических изолятов *K. pneumoniae*. Эти клинические изоляты так же характеризовались резистентностью к цефалоспорином III-IV поколения, карбапенемам (МПК>8мкг/мл), причём к имипенему выявлено 9 устойчивых штаммов. Все клинические изоляты обладали устойчивостью к азтреонаму и тобрамицину, ципрофлоксацины, триметоприм/сульфаметоксазолу. Низкая активность отмечена у аминогликозидов (МПК >4 мкг/мл) амикацина и гентамицина - 11 и 9 устойчивых штаммов, соответственно. Лидирует по чувствительности тигециклин, так же 50% устойчивых штаммов.

Выделено по 7 штаммов-продуцентов фермента NDM и штаммы, несущие комбинацию генов *blaKPC* и *blaNDM*. Клинические изоляты, несущие одновремен-

но два гена карбапенемаз в 100,0% устойчивы к трём классам β-лактамов АМП, резистентны к действию практически всех тестируемых АМП - триметоприм/сульфаметоксазолу, аминогликозидам, тобрамицину, азтреонаму, тигециклину - по 5-7 устойчивых штаммов.

Семь штаммов-продуцентов карбапенемаз NDM-типа *K. pneumoniae* демонстрировали 100,0% устойчивость к двум классам β-лактамов АМП. Проявляли устойчивость к триметоприм/сульфаметоксазолу - 6 штаммов (МПК>4/76 мкг/мл), аминогликозидам - 6-7 изолятов (МПК>4, МПК>16 мкг/мл), тобрамицину, азтреонаму МПК>4 мкг/мл - по 7 изолятов. Наименьшая устойчивость отмечена к тигециклину (МПК>2 мкг/мл) и ципрофлоксацину (МПК>1 мкг/мл), сохраняющаяся на уровне 50%.

Для изученных штаммов-продуцентов карбапенемаз характерен высокий уровень перекрёстной и ассоциированной резистентности к АМП разных групп, проявляющийся за счёт наличия приобретённых генов карбапенемаз (рис. 4).

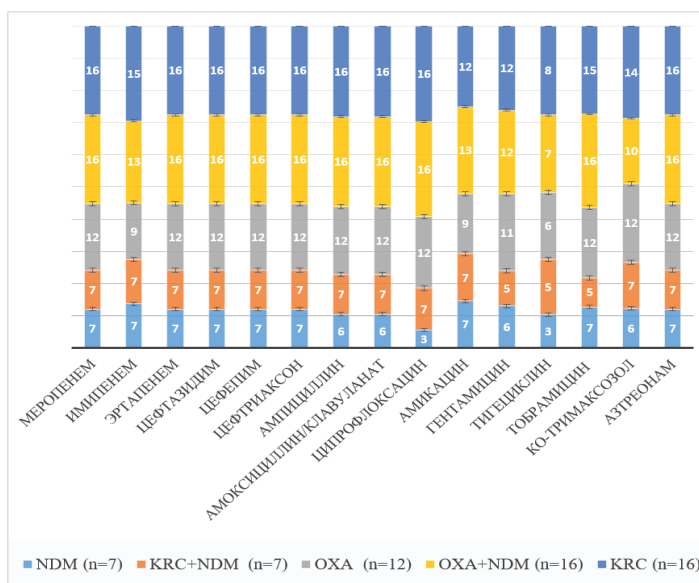


Рис. 4. Антибиотикорезистентность штаммов *Klebsiella pneumoniae* продуцентов различных типов карбапенемаз (n=58).

Обсуждение. Проведено сравнение результатов, полученных во фтизиатрической клинике г. Москвы с результатами, размещёнными на интернет-ресурсах, полученными в результате многоцентровых исследований, проводимых НИИ антимикробной химиотерапии¹ (г. Смоленск) и Межрегиональной ассоциацией по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)², и других опубликованных исследований. Основным продуцентом карбапенемаз в России и в других странах мира 2013-2020 гг., является *K. pneumoniae* [14].

Согласно данным AMRmap³, на территории России

¹Сайт Альянса клинических химиотерапевтов и микробиологов. Рациональная антимикробная терапия для клиницистов <https://antimicrob.net/racio-abt/>.

²Сайт Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ). Антибиотики и антимикробная терапия. <https://www.antibiotic.ru/>.

³Сайт проекта AMRbook. Рациональной антимикробной терапии для клиницистов. <https://amrbook.ru>.

в 2017 году карбапенемазы OXA продуцировали 73,4% штаммов *K. pneumoniae* (n=79), NDM - 25,3%, продукцию OXA+NDM продемонстрировали 1,3% штаммов.

В Москве за 2013-2017 годы (период, доступный для анализа на ресурсе AMRmap) изучено 150 штаммов *K. pneumoniae*, доля карбапенемаз OXA-48 среди них составила 86,0%, NDM - 13,3%, сочетание генов *blaOXA-48* и *blaNDM* выявлено у 0,7% штаммов.

Данные подтверждаются исследованиями Института нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко. Все выделенные в 2013-2014 гг. штаммы (52 штамма) *K. pneumoniae* являлись носителями OXA-48-подобных генов, при этом не обнаружено ни одного штамма-носителя генов *blaNDM*, *blaKPC*. В Санкт-Петербурге, по данным разных авторов, основной причиной устойчивости *K. pneumoniae* к карбапенемам является карбапенемаза NDM.

В исследовании, проведённом в 2012 году, 100% 22 карбапенеморезистентных штамма *K. pneumoniae*

обладали геном *NDM* [4]. В исследовании карбапенеморезистентных штаммов *K. pneumoniae* ($n=100$), выделенных в 2012-2014 годах в Северо-Западном медицинском исследовательском центре им. В. А. Алмазова (г. Санкт-Петербург), ген *NDM* обнаружен у 69% штаммов, ген *OXA-48* - у 29%, ген *KPC* - у 2%. У пациентов ожоговых отделений ФГБУ «Приволжский Федеральный медицинский исследовательский центр» (г. Нижний Новгород) в 2016 году из 78 карбапенем-устойчивых штаммов *K. pneumoniae*, у 79,6% штаммов обнаружены гены *blaOXA-48*, у 3,8% - ген *blaKPC*. В исследовании, проведённом в 2013-2016 годах в Беларуси (РБ), 27,3% карбапенеморезистентных изолята *K. pneumoniae* (всего 55 штаммов) несли ген *NDM*, 47% - ген *blaOXA-48*, 1,8% - гены *blaNDM+OXA-48*, 23,6% - ген *blaKPC* [15,28].

Заключение. Анализ публикаций указывает на глобальную проблему роста и распространения карбапенеморезистентных штаммов *K. pneumoniae*. К сожалению, отсутствуют публикации по анализу осложнений, вызванных *K. pneumoniae* с продукцией карбапенемаз у больных туберкулёзом.

Локальный микробиологический мониторинг распространения карбапенеморезистентных микроорганизмов в крупном туберкулёзном стационаре г. Москвы показал, что механизмом устойчивости к карбапенемам является продукция одновременно двух ферментов *OXA+NDM* (класса D и металло-β-лактамаза класс B), карбапенемазы *KPC* (класса A), выявлено по 16 (27,5%) штаммов-продуцентов. От пациентов туберкулёзного стационара выделено 12 штаммов-продуцентов *OXA* (20,6%), 7 штаммов-продуцентов *NDM* (12,0%), 7 штаммов (12,0%), продуцирующих сочетанные карбапенемазы *KPC+NDM*. Спектр карбапенемаз *K. pneumoniae*, выделенных в туберкулёзном стационаре, типичен для России и для города Москвы, но имеет свои особенности: большой удельный вес приходится на сочетанную продукцию карбапенемаз типа *OXA+NDM*, и карбапенемаз *KPC*-типа. Хотя карбапенемазы группы *KPC* не характерны для РФ в целом и для города Москвы [15,17]. Исследован профиль антибиотикорезистентности клинических изолятов *K. pneumoniae*. Клинические изоляты *K. pneumoniae* в 100,0% случаев устойчивы к β-лактамам АМП, аминогликозидам, азтреонаму, тобрамицину. Доля штаммов *K. pneumoniae*, продуцирующих несколько типов карбапенемаз составила 72,5%, что создаёт определённые трудности при выборе АМП для терапии инфекционных осложнений.

От пациентов туберкулёзной клиники при вторичных инфекциях выделены карбапенеморезистентные штаммы *K. pneumoniae*, в большинстве случаев характеризующиеся фенотипом МЛУ.

Наибольшую чувствительность продуценты карбапенемаз проявляют к тигециклину, но пока роль этого АМП в лечении тяжёлых инфекций не определена. Проводятся исследования по применению тигециклина при госпитальной пневмонии, вызванной *K. pneumoniae* с МЛУ [29].

Необходимо проведение локального микробиологического мониторинга уровня антибиотикорезистентности *K. pneumoniae*, распространённости генов, приобретённых карбапенемаз в конкретном стационаре. Необходимы противоэпидемические мероприятия, направленные на предотвращение распространения

штаммов с МЛУ, обладающих сложными сочетанными молекулярными механизмами резистентности.

ЛИТЕРАТУРА (П П . 1 8 , 2 0 - 2 7 , 2 9 , 3 0 С М . REFERENCES)

1. Браженко Н.А., Браженко О.Н., Катичева А.В. Влияние хронической обструктивной болезни лёгких на качество жизни больных туберкулёзом. *Туберкулёз и болезни лёгких*. 2018; 96(7): 66-7. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-7-66-67.
2. Гизатуллина Э.Д. Характеристика неспецифической микрофлоры у больных туберкулёзом. *Практическая медицина*. 2010; 1(40): 78-81.
3. Гаврильев С.С., Николаев В.П., Винокурова М.К., Петухова Н. Ю., Гаврильева Л. П., Малогулова И. Ш. Совершенствование технологии химиотерапии туберкулёза лёгких, отягощённого сопутствующими заболеваниями. *Проблемы туберкулёза*. 2001; 2: 8-11.
4. Егорова С.А., Кафтырева Л.А., Липская Л.В., Коноваленко И.Б., Пясецкая М.Ф., Курчикова Т.С. Штаммы энтеробактерий, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра и металло-β-лактамазу *NDM-1*, выделены в стационарах в странах Балтийского региона. *Инфекция и иммунитет*. 2013; 3(1): 29-36.
5. Ибрагимова М.Р., Багишева Н.В., Ибрагимова А.Р. Сердечно-лёгочная коморбидность, влияние сердечно-сосудистых заболеваний на течение хронической обструктивной болезни лёгких и впервые выявленный туберкулёз. *Сибирский медицинский журнал* 2017; 32(1): 70-3. DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-1-70-73.
6. Алексеева Л.П., Букагина А.А., Ванеева Т.В., Временко Т.А., Галкина К.Ю., Дорожкова И.Р. и др. В кн.: Лабораторные исследования при туберкулёзе. Литвинов В.И., Мороз А.М., ред. М.: МНПЦ борьбы с туберкулёзом; 2013.
7. Крыжановская О.А., Лазарева А.В., Алябьева Н.М. Тапаев Р.Ф., Карасева О.В., Чеботарь И.В. и др. Устойчивость к антибиотикам и молекулярные механизмы резистентности у карбапенем-нечувствительных изолятов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных в педиатрических ОРИТ г. Москвы. *Антибиотики и химиотерапия* 2016; 61: 7-8.
8. Лушникова А.В., Великая О.В. Туберкулёз лёгких и ХОБЛ. *Современные проблемы науки и образования*. 2013; 6: 624.
9. Мишин В.Ю., Завражнов С.П. Эффективность химиотерапии у больных туберкулёзом лёгких с сопутствующей неспецифической бронхолёгочной инфекцией. *Пульмонология*. 2005; 6: 208.
10. Руденко С.А., Мордык А.В., Багишева Н.В., Емельянова Ю.А. Сравнительные аспекты бактериологической диагностики, течения и результатов лечения впервые выявленного туберкулёза, изолированного и при его сочетании с хронической обструктивной болезнью лёгких. *Человек и его здоровье*. 2017; 3: 49-54. DOI: 10.21626/vestnik/2017-2/08.
11. Рачина С.А., Иванчик Н.В., Козлов Р.С. Особенности микробиологической диагностики при внебольничной пневмонии у взрослых. *Практическая пульмонология*. 2016; 4: 40-6.
12. Скала Л.З., Сидоренко С.В., Нехорошева А.Г. Практические аспекты современной клинической микробиологии. Тверь: Триада; 2004.
13. Спиридонова Л.Г., Тен М.Б., Лабутин И.В., Межебовский В.Р. Выявление неспецифической микрофлоры и её лекарственной резистентности у больных туберкулёзом лёгких. *Эффективная фармакотерапия*. 2019; 15(7): 8-11. DOI: 10.33978/2307-3586-2019-15-7-8-11.
14. Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Склеенова Е.Ю., Иванчик Н.В., Тимохова А.В., Шек Е.А. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Enterobacteriaceae* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН в 2011-2012 гг. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2014; 16(4): 254-65.
15. Тимофеева О.Г., Поликарпова С.В. Локальный микробиологический мониторинг штаммов *Enterobacterales*, продуцирующих карбапенемазы. *Лабораторная служба*. 2019; 8(3): 14-9. DOI: 10.17116/labs2019803114.
16. Ханин А.Л., Кравец С.Л. Хроническая обструктивная болезнь лёгких и туберкулёз: актуальная проблема в реальной практике. *Вестник современной клинической медицины*. 2017; 10(6): 60-70. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(6).60-70.

17. Анганова Е.В., Ветохина А.В., Распопина Л.А., Кичигина Е.Л., Савилова Е.Д. Состояние антибиотикорезистентности *Klebsiella pneumoniae*. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2017; 94(5): 70-7. DOI: 10.36233/0372-9311-2017-5-70-77.
 19. Божкова С.А., Касимова А.Р., Тихилов Р.М., Полякова Е.М., Рукина А.Н., Шабанова В.В., Ливенцов В.Н. Неблагоприятные тенденции в этиологии ортопедической инфекции: результаты 6-летнего мониторинга структуры и резистентности ведущих возбудителей. *Травматология и ортопедия России*. 2018; 24(4): 20-31. DOI: 10.21823/2311-2905-2018-24-4-20-31.
 28. Шабанова В.В., Краснова М.В., Божкова С.А., Агеев В.А., Лазарева И.В., Рукина А.Н. и др. Первый случай выделения *Klebsiella pneumoniae* ST₁₄₇, продуцирующей карбапенемазу NDM-1, в травматолого-ортопедическом стационаре России. *Травматология и ортопедия России*. 2015; (2): 90-8.
-
- REFERENCES
1. Brazhenko N.A., Brazhenko O.N., Katicheva A.V. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on the life quality in tuberculosis patients *Tuberkulyoz i bolezni lyogkikh*. 2018; 96(7): 66-7. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-7-66-67. (in Russian)
 2. Gizatullina E. D. The characteristic of nonspecific microflora at patients with tuberculosis *Prakticheskaya meditsina*. 2010; 1(40): 78-81. (in Russian)
 3. Gavrilov S.S., Nikolaev V.P., Vinokurova M.K., Petukhova N.Yu., Gavrilova L.P., Malogulova I. S. Improving the technology of chemotherapy for pulmonary tuberculosis, burdened with concomitant diseases. *Problemy tuberkulyoza*. 2001; 2: 8-11. (in Russian)
 4. Egorova S.A., Kaftyreva L.A., Lipskaya L.V., Konovalenko I.B., Pyasetskaya M.F., Kurchikova T.S. Enterobacteriaceae, producing ESBL and metallo-β-lactamase NDM-1, isolated in hospitals of Baltic region countries. *Infektsiya i immunitet*. 2013; 3(1): 29-36. (in Russian)
 5. Ibragimova M.R., Bagisheva N.V., Ibragimova A.R. Cardiopulmonary comorbidity: effects of cardiovascular diseases on the course of chronic obstructive pulmonary disease and newly diagnosed tuberculosis. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal* 2017; 32(1): 70-3. DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-1-70-73. (in Russian)
 6. Alekseeva L.P., Bukatina A.A., Vaneeva T.V., Eremenko T.A., Galkina K.Yu., Dorozhkova I.R. et al. In: Laboratory studies in tuberculosis. V. I. Litvinov, A. M. Moroz, eds. Moscow: Moskovskiy nauchno-prakticheskiy tsentr bor'by s tuberkulyozom; 2013. (in Russian)
 7. Kryzhanovskaya O.A., Lazareva A.V., Alyabyaeva N.M., Tapaev R.F., Karaseva O.V., Chebotar I.V. et al. Antibiotic resistance and its molecular mechanisms in carbapenem-nonsusceptible *Klebsiella pneumoniae* isolated in pediatric ICUs in Moscow. *Antibiotiki i khimioterapiya*. 2016; 61: 7-8. (in Russian)
 8. Lushnikova A.V., Velikaya O.V. Pulmonary tuberculosis and COPD. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2013; 6: 624. (in Russian)
 9. Mishin V.Yu., Zavrazhnov S.P. The effectiveness of chemotherapy in patients with pulmonary tuberculosis with concomitant nonspecific bronchopulmonary infection. *Pul'monologiya*. 2005; 6: 208. (in Russian)
 10. Rudenko S.A., Mordyk A.V., Bagisheva N.V., Emel'yanova Yu.A. Comparative aspects of bacteriological detection, clinical course and treatment outcomes of newly diagnosed tuberculosis, both isolated and combined with chronic obstructive pulmonary disease. *Chelovek i ego zdorov'e*. 2017; 3: 49-54. DOI: 10.21626/vestnik/2017-2/08. (in Russian)
 11. Rachina S.A., Ivanchik N.V., Kozlov R.S. Microbiology diagnostic of community acquired pneumonia in adultis. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2016; 4: 40-6. (in Russian)
 12. Skala L.Z., Sidorenko S.V., Nekhorosheva A.G. Practical aspects of modern clinical microbiology Tver': Triada; 2004. (in Russian)
 13. Spiridonova L.G., Ten M.B., Labutin I.V., Mezhebovskiy V.R. Features of detection of nonspecific microflora and its drug resistantans with respiratory tuberculosis. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2019; 15(7): 8-11. DOI: 10.33978/2307-3586-2019-15-7-8-11. (in Russian)
 14. Sukhorukova M.V., Eidelstein M.V., Sklyanova E.Yu., Ivanchik N.V., Timokhova A.V., Shek E.A. et al. Antimicrobial resistance of nosocomial Enterobacteriaceae isolates in Russia: results of national multicenter surveillance study «MARATHON» 2011–2012. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2014; 16(4): 254-65. (in Russian)
 15. Timofeeva O.G., Polikarpova S.V. Local microbiological monitoring of carbapenemases-producing Enterobacterales. *Laboratornaya sluzhba*. 2019; 8(3): 14-9. DOI: 10.17116/labs2019803114. (in Russian)
 16. Khanin A.L., Kravets S.L. Chronic obstructive pulmonary disease and tuberculosis: the latest problem in real clinical practice. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. 2017; 10(6): 60-70. (in Russian)
 17. Anganova E.V., Vetokhina A.V., Raspopina L.A., Kichigina E.L., Savilova E.D. State of antibiotics resistance of Klebsiellae pneumoniae. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2017; (5): 70-7. DOI: 10.36233/0372-9311-2017-5-70-77. (in Russian)
 18. Ambler R. P. The structure of beta-lactamases. *Philos. Trans. R Soc. Lond B Biol. Sci*. 1980; 289(1036): 321-31.
 19. Bozhkova S.A., Kasimova A.R., Tikhilov R.M., Polyakova E.M., Rukina A.N. et al. Adversa trends in the aetiology of orthopaedic infection: results of 6-year monitoring of the structure and resistance of leading pathogens. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2018; 24(4): 20-31. DOI: 10.21823/2311-2905-2018-24-4-20-31. (in Russian)
 20. Boucher H.W., Talbot G.H., Benjamin Jr D.K, Bradley J., Guidos R.J. Jones R.N. et al. 10x20 Progress-Development of new drugs active against gram-negative bacilli: An update from the infectious diseases society of America. *Clin. Infect. Dis*. 2013, 56 (12): 1685-94. DOI: 10.1093/cid/cit152.
 21. Forcina A., Baldan R., Marasco V., Cichero P. Bondanza A., Noviello M. et al. Control of infectious mortality due to carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2017; 52(1): 114-9. DOI: 10.1038/bmt.2016.234.
 22. Magiorakos A.P., Srinivasan A., Carey R.B., Carmeli Y, Falagas M.E. Giske C.G. et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin. Microbiol. Infect.* 2012; 18(3): 268-81. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x.
 23. Meletis G. Carbapenem resistance: overview of the problem and future perspectives. *Ther. Adv. Infect. Dis*. 2016; 3(1): 15-21. DOI: 10.1177/2049936115621709.
 24. Morrill H.J., Pogue J.M., Kaye K.S., LaPlante K.L. Treatment options for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Open Forum Infect. Dis*. 2015; 2(2): ofv 050. DOI: 10.1093/ofid/ofv050.
 25. Munoz-Price L.S., Poirel L., Bonomo R.A., Schwaber M.J., Daikos G.L., Cormican M. et al. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *Lancet Infect. Dis*. 2013; 13(9): 785-96. DOI: 10.1016/S1473-3099(13)70190-7.
 26. Pitout J.D., Nordmann P., Poirel L. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*, a key pathogen set for global nosocomial dominance. *Antimicrob. agents Chemother*. 2015 Oct; 59(10): 5873-84. DOI: 10.1128/AAC.01019-15.
 27. Sanchez G.V., Master R.N., Clark R.B., Fyyaz M., Duvvuri P., Ekta G. et al. *Klebsiella pneumoniae* antimicrobial drug resistance, United States, 1998-2010. *Emerg. Infect. Dis*. 2013; 19 (1): 133-6. DOI:10.3201/eid1901.120310.
 28. Shabanova V.V., Krasnova M.V., Bozhkova S.A., Ageevets V.A., Lazareva I.V., Rukina A.N. et al. The first case of isolation of *Klebsiella pneumoniae* ST147, producing NDM-1 carbapenemase, in trauma and orthopedic hospital in Russia. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2015; (2): 90-8. (in Russian)
 29. Sien G.E., Babinchak T. Tigecycline:an update. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis*. 2013; 75 (4): 331-6. DOI: 10.1016/j.diagmicrobiol.2012.12.004.
 30. WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. WHO, 2017. Saudi Medical Journal 2017; 38(4):444-445.