

DOI: <https://doi.org/10.17816/uoved569178>

Научная статья



# Микробиологический мониторинг в урологическом стационаре как метод контроля антибиотикорезистентности уропатогенов

М.Н. Слесаревская, А.А. Спиридонова, А.С. Мкртчян, С.О. Кручинова, С.Б. Петров, А.С. Аль-Шукри, И.В. Кузьмин, Ю.А. Пономарева, С.А. Рева, Д.С. Горелов

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

## АННОТАЦИЯ

**Актуальность.** Выбор рациональной антибактериальной терапии госпитальной инфекции является условием успешного лечения больных.

**Цель** — сравнительная оценка видового состава уропатогенов и уровня их резистентности к антибактериальным препаратам у пациентов с осложненными инфекциями мочевыводящих путей в урологическом стационаре.

**Материалы и методы.** Проведен анализ результатов микробиологического исследования образцов мочи 1317 пациентов (795 мужчин и 522 женщины) с осложненной инфекцией мочевыводящих путей, находившихся на стационарном лечении в урологической клинике в период 2020–2021 гг.

**Результаты.** У 703 (53,4 %) пациентов выявлена грамотрицательная, у 531 (40,3 %) — грамположительная, и у 83 (6,3 %) — смешанная микрофлора. Среди грамотрицательных бактерий преобладали *Escherichia coli* (23,1 %) и *Klebsiella pneumoniae* (16,1 %), реже выявляли *Pseudomonas aeruginosa* (4,9 %) и *Proteus mirabilis* (2,8 %).

Отмечена высокая частота выявления грамположительной микрофлоры родов *Enterococcus* (21,4 %) и *Staphylococcus* (12,7 %). При сравнении с результатами аналогичного исследования 2018–2020 гг. отмечается снижение частоты выявления *E. coli* с 28,2 до 23,1 %. Антибиотикорезистентность госпитальных штаммов уропатогенов существенно варьирует для разных antimicrobных препаратов. Наиболее часто резистентность к представителям трех и более групп антибиотиков отмечали у *K. pneumoniae* (46,6 %), реже у *E. coli* (19,5 %) и редко у *Enterococcus* spp. (5,9 %).

**Выводы.** Микробиологический мониторинг позволяет оценить этиологическую структуру и уровень антибиотикорезистентности нозокомиальных инфекций мочевыводящих путей. Локальные данные чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам дают возможность рационально проводить периоперационную антибиотикопрофилактику и назначать эмпирическую терапию инфекциям мочевыводящих путей до получения результатов микробиологического исследования.

**Ключевые слова:** инфекция мочевыводящих путей; микробиологический мониторинг; антибиотикорезистентность; нозокомиальная инфекция; госпитальная инфекция.

## Как цитировать:

Слесаревская М.Н., Спиридонова А.А., Мкртчян А.С., Кручинова С.О., Петров С.Б., Аль-Шукри А.С., Кузьмин И.В., Пономарева Ю.А., Рева С.А., Горелов Д.С. Микробиологический мониторинг в урологическом стационаре как метод контроля антибиотикорезистентности уропатогенов // Урологические ведомости. 2023. Т. 13. № 3. С. 239–249. DOI: <https://doi.org/10.17816/uoved569178>

DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved569178>

Research Article

# Microbiological monitoring in a urological hospital as a method for control of antibiotic resistance of uropathogens

Margarita N. Slesarevskaya, Anna A. Spiridonova, Arsen S. Mkrtchyan, Sofya O. Kruchinova, Sergei B. Petrov, Adel S. Al-Shukri, Igor V. Kuzmin, Yulia A. Ponomareva, Sergei A. Reva, Dmitriy S. Gorelov

Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** A rational choice of antibacterial therapy for hospital infections is a condition for successful treatment of patients.

**AIM:** The aim of this study is a comparative assessment of the species composition of pathogens and the level of their resistance to antibacterial drugs in patients with complicated urinary tract infections in a urological hospital.

**MATERIALS AND METHODS:** An analysis of the results of microbiological examination of urine samples from 1317 patients (795 men and 522 women) with complicated urinary tract infection who were hospitalized in a urology clinic during the period 2020–2021 was carried out.

**RESULTS:** Gram-negative microflora was detected in 703 (53.4%) patients, gram-positive microflora in 531 (40.3%) patients and mixed microflora in 83 (6.3%) patients. Among gram-negative bacteria *Escherichia coli* (23.1%) and *Klebsiella pneumoniae* (16.1%) were predominate, *Pseudomonas aeruginosa* (4.9%) and *Proteus mirabilis* (2.8%) were less frequently detected. A high frequency of detection of gram-positive microflora of the genera *Enterococcus* (21.4%) and *Staphylococcus* (12.7%) was noted. When compared with the results of a similar study from 2018 to 2020 there is a decrease in the detection rate of *E. coli* from 28.2% to 23.1%. Antibiotic resistance of hospital strains of uropathogens varies significantly for different antimicrobial drugs. Most often resistance to representatives of three or more groups of antibiotics was observed in *K. pneumoniae* (46.6%), less commonly in *E. coli* (19.5%) and rarely in *Enterococcus spp.* (5.9%).

**CONCLUSIONS:** Microbiological monitoring allows us to assess the etiological structure and level of antibiotic resistance of nosocomial urinary tract infections. Local data on the sensitivity of microorganisms to antibacterial drugs make it possible to rationally carry out perioperative antibiotic prophylaxis and prescribe empirical therapy for urinary tract infections before obtaining the results of a microbiological study.

**Keywords:** urinary tract infection; microbiological monitoring; antibiotic resistance; nosocomial infection; hospital infection.

## To cite this article:

Slesarevskaya MN, Spiridonova AA, Mkrtchyan AS, Kruchinova SO, Petrov SB, Al-Shukri AS, Kuzmin IV, Ponomareva YuA, Reva SA, Gorelov DS. Microbiological monitoring in a urological hospital as a method for control of antibiotic resistance of uropathogens. *Urology reports (St. Petersburg)*. 2023;13(3):239–249. DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved569178>

Received: 08.09.2023

Accepted: 18.09.2023

Published: 29.09.2023

## АКТУАЛЬНОСТЬ

После начала широкого использования пенициллина в клинической практике в начале 1940-х годов уже через 10 лет появились сведения о резистентных к нему микроорганизмах [1]. В последующем аналогичные явления наблюдались при открытии каждого нового антибиотика. Увеличение антибиотикорезистентности микроорганизмов постепенно превратилось в глобальную проблему. В наше время каждый восьмой случай гибели пациентов связан с бактериальными инфекциями, что является второй по частоте причиной летальности после ишемической болезни сердца [2]. При этом только за один 2019 г. снижение чувствительности микроорганизмов к антибиотикам стало непосредственной причиной смерти по крайней мере 1,27 млн человек [2]. В мае 2015 г. Всемирная организация здравоохранения утвердила глобальный план действий по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам, включающий создание общемировой системы мониторинга антибиотикорезистентности [3].

В настоящее время снижение устойчивости инфекционных агентов к антибиотикам признается не только медицинской, но и важной социальной и государственной задачей. В Российской Федерации с 1990-х годов проводятся национальные исследования антибиотикорезистентности микроорганизмов — РЕЗОРТ, РЕВАНШ, МАРАФОН, Пегас, START, HOTA, MARS, STENT, SPARS, ДАРМИС, NPRS [4]. С 2011 г. в стационарных лечебных учреждениях России активно реализуется программа СКАТ (Стратегия контроля антимикробной терапии), целями которой являются рациональное использование антимикробных препаратов, сдерживание роста устойчивости к антибиотикам и развития нозокомиальных инфекций [5]. Начиная с 2017 г. доступен онлайн-ресурс «Карта антибиотикорезистентности России» AMRmap (<https://amrmap.ru>), информирующий врачей о результатах мониторинга антибиотикочувствительности микроорганизмов в России [6].

Особую проблему представляет нозокомиальная инфекция, причем от 20 до 40 % в ее объеме относится к инфекции мочевыводящих путей (ИМП). Среди госпитализированных в урологические отделения частота внутрибольничных инфекций достигает 70 % [7, 8]. Выбор рациональной антибактериальной терапии госпитальной инфекции определяет возможность излечения пациента. Необходимым условием оптимизации антибиотикопрофилактики и антибактериальной терапии является локальный микробиологический мониторинг, обеспечивающий повышение эффективности лечения и снижение фармакоэкономических затрат [9, 10].

*Цель исследования* — сравнительная оценка видового состава уропатогенов и уровня их резистентности к антибактериальным препаратам у пациентов с осложненными ИМП в урологическом стационаре.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В клинике урологии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова проведен анализ результатов микробиологического исследования образцов мочи 1317 пациентов (795 мужчин и 522 женщины), находившихся на стационарном лечении в период с 1 января 2020 г. по 31 декабря 2021 г. Возраст больных варьировал от 18 до 97 лет и в среднем составил  $59,2 \pm 15,1$  года. У всех пациентов была выявлена осложненная ИМП. Нозологическая структура основного урологического заболевания была следующей: мочекаменная болезнь — 438 (33,2 %), доброкачественная гиперплазия предстательной железы — 287 (21,8 %), стриктура уретры — 98 (7,4 %), стриктура мочеточника — 93 (7 %), киста почки — 81 (6,6 %), рак мочевого пузыря — 66 (5 %), хронический цистит — 63 (4,7 %), нейрогенная дисфункция нижних мочевыводящих путей — 56 (4,2 %), обструктивный пиелонефрит — 41 (3,1 %), рак почки — 35 (2,6 %), рак предстательной железы — 31 (2,3 %), недержание мочи — 28 (2,1 %) случаев.

Материалом для исследования при наличии самостоятельного мочеиспускания во всех случаях была средняя порция мочи. При наличии постоянного уретрального катетера или дренажа взятие биоматериала проводили после его замены. Забор и транспортировку биоматериала осуществляли в соответствии с правилами, изложенными в методических указаниях МУ 4.2.2039–05 «Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологической лаборатории» [11].

В настоящем исследовании помимо идентификации микроорганизмов и определения его чувствительности к антибактериальным препаратам производили подсчет числа микроорганизмов со множественной лекарственной устойчивостью. В качестве критерия положительного результата бактериологического исследования мочи использовали значение  $10^3$  КОЕ/мл и более. Идентификацию микроорганизмов осуществляли методом масс-спектрометрии, используя технологию времяпролетной матрично-активированной лазерной десорбции/ионизации (Time-of-Flight Matrix Activated laser desorption-ionization, MALDI-ToF) на масс-спектрометре VITEK MS (bioMérieux SA, Франция) [12]. Определение чувствительности выделенных культур к антибиотикам проводили диско-диффузионным методом на агаре Мюллера – Хинтона (готовая питательная среда, в чашках Петри, диаметром 90 мм, производство BioMedia, Россия) согласно критериям Европейского комитета по определению чувствительности к антибиотикам (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) [13]. Микробные изоляты, резистентные к трем и более классам антимикробных препаратов в соответствии с определением ECD (European Centre for Disease Prevention and Control), относили к уропатогенам со множественной лекарственной устойчивостью [14]. Полученные в настоящем исследовании данные сравнивали с результатами аналогичного

исследования, проведенного в клинике урологии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова в 2018–2020 гг. [15].

Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью компьютерной программы Statistica, 10 En (StatSoft, Inc.). Различия считали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ . Средние значения показателей указаны со средним квадратическим отклонением ( $M \pm \sigma$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При бактериологическом исследовании мочи у 703 (53,4 %) пациентов выявлена грамотрицательная, у 531 (40,3 %) грамположительная и у 83 (6,3 %) смешанная микрофлора. Среди выделенных грамотрицательных микроорганизмов преобладали *Escherichia coli* (23,1 %) и *Klebsiella pneumoniae* (16,1 %), значительно реже выявляли *Pseudomonas aeruginosa* (4,9 %) и *Proteus mirabilis* (2,8 %). Обращает на себя внимание высокая частота выявления грамположительной микрофлоры родов *Enterococcus* (21,4 %) и *Staphylococcus* (12,7 %). Энтерококки были представлены *Enterococcus faecalis* (20,1 %) и *Enterococcus faecium* (1,3 %). При сравнении с результатами аналогичного исследования мочи пациентов урологического стационара в 2018–2020 гг. [15] отмечается снижение доли *E. coli* с 28,2 до 23,1 %, в остальном существенной динамики не отмечено (табл. 1).

Для обеспечения высокой эффективности антибактериальной терапии больных урологического профиля первостепенное значение имеет контроль уровня резистентности возбудителей мочевой инфекции в конкретном урологическом стационаре. В табл. 2 приведены сводные данные об уровне резистентности основных уропатогенов в 2018–2020 [15] и 2021–2022 гг.

Антибиотикорезистентность госпитальных штаммов *E. coli* существенно варьирует для разных antimicrobных препаратов. Наибольшая резистентность отмечена для широко используемых цефалоспоринов II и III поколений. Так, 47,1 % штаммов *E. coli* оказались нечувствительными к цефуросиму, 45,8 % — к цефтриаксону,

32,7 % — к цефтазидиму. Высокая частота резистентности *E. coli* отмечена к антибактериальному препарату фторхинолонового ряда ципрофлоксацину (48,2 %), несколько меньшая — к комбинации  $\beta$ -лактаминового антибиотика амоксицилина и ингибитора  $\beta$ -лактамазы клавулановой кислоты (28,3 %). Сохраняется на высоком уровне чувствительность госпитальных штаммов *E. coli* к аминогликозидам III поколения (амикацин) — 98,3 %, и карбопенемам (меропинем) — 99,3 %. При сравнении полученных в настоящем исследовании данных с результатами аналогичного исследования 2018–2020 гг. существенных различий в отношении антибиотикорезистентности *E. coli* не получено, за исключением значимого снижения частоты резистентности данного микроорганизма к антибиотикам аминогликозидового ряда гентамицину (с 25,7 до 13,8 %;  $\chi^2 = 41,57$ ,  $p < 0,001$ ).

В этиологической структуре нозокомиальных ИМП *K. pneumoniae* занимает второе место. Полученные нами данные свидетельствуют о высоком уровне резистентности *K. pneumoniae* к защищенным аминопенициллинам (амоксицилина клавуланат) — 64,9 %, цефалоспорином II и III поколений (к цефуросиму — 68,1 %, цефтриаксону — 61,2 %, цефтазидиму — 59,2 %), к ципрофлоксацину — 71,2 %. Свою активность в отношении *K. pneumoniae* сохраняют аминогликозиды и карбопенемы. При сравнении результатов исследований 2018–2020 и 2021–2022 гг. отмечено значимое повышение степени резистентности изолятов *K. pneumoniae* к цефуросиму (с 57,3 до 68,1 %;  $\chi^2 = 5,13$ ,  $p = 0,024$ ) при снижении уровня резистентности к гентамицину (с 50 до 37,7 %;  $\chi^2 = 6,27$ ,  $p = 0,013$ ), амикацину (с 48,7 до 17,8 %;  $\chi^2 = 43,99$ ,  $p < 0,001$ ) и меропенему (с 28,2 до 10,5 %;  $\chi^2 = 20,69$ ,  $p < 0,001$ ).

Третье место в структуре грамотрицательных уропатогенов занимает *P. aeruginosa*. Чувствительность синегнойной палочки к цефтазидиму значительно выше, чем у *E. coli* и особенно *K. pneumoniae*. В то же время чувствительность к антибиотикам фторхинолонового ряда низкая и продолжает снижаться. Так, частота выявления резистентных штаммов *P. aeruginosa* к ципрофлоксацину увеличилась на 18,4 % (с 36,1 % до 54,5 %;

**Таблица 1.** Результаты микробиологического исследования мочи пациентов урологического стационара 2018–2020 и 2021–2022 гг.

**Table 1.** Results of microbiological examination of urine of urological hospital patients in 2018–2020 and 2021–2022

Микроорганизм	2018–2020 гг.	2021–2022 гг.
<i>Escherichia coli</i> , %	28,2	23,1
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , %	14,1	16,1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , %	4,8	4,9
<i>Proteus mirabilis</i> , %	2,9	2,8
<i>Acinobacter</i> spp., %	2,4	1,9
<i>Enterococcus</i> spp., %	20,9	21,4
<i>Staphylococcus</i> spp., %	11,6	12,7
Другие микроорганизмы, %	15,1	17,1

**Таблица 2.** Частота резистентности этиологически значимых возбудителей нозокомиальной инфекции к антимикробным препаратам**Table 2.** Frequency of resistance of etiologically significant pathogens of nosocomial infections to antimicrobial drugs

Препарат	Частота антибиотикорезистентности микроорганизмов, %									
	<i>Escherichia coli</i>		<i>Klebsiella pneumoniae</i>		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		<i>Proteus mirabilis</i>		<i>Enterococcus faecalis</i>	
	2018/2020 (n = 288)	2021/2022 (n = 297)	2018/2020 (n = 237)	2021/2022 (n = 191)	2018/2020 (n = 49)	2021/2022 (n = 55)	2018/2020 (n = 30)	2021/2022 (n = 37)	2018/2020 (n = 214)	2021/2022 (n = 264)
Ампициллин	69,4	–	89,5	–	–	–	51,7	–	28,3	5,7* (–22,6)
Амоксициллин/Клавулановая кислота	22,8	28,3 (+5,5)	59,7	64,9 (+5,2)	39,8	–	43,2	27,0 (–16,2)	7,5	–
Цефуроксим	41,6	47,1 (+5,5)	57,3	68,1** (+10,8)	–	–	28,6	18,9 (–9,7)	–	–
Цефтазидим	36,6	32,7 (–3,9)	63,9	59,2 (–4,7)	31,4	19,1 (–12,3)	21,7	10,8 (–10,9)	–	–
Цефтриаксон	38,6	45,8 (+7,2)	65,3	61,2 (–4,1)	–	–	24,3	16,2 (–8,1)	–	–
Ципрофлоксацин	52,5	48,2 (–4,3)	69,4	71,2 (+1,8)	36,1	54,5* (+18,4)	52,9	54,1 (+1,2)	53,1	–
Левифлоксацин	–	–	47,3	–	33,3	54,5** (+21,2)	–	–	49,6	–
Гентамицин	25,7	13,8* (–11,9)	50,0	37,7** (–12,3)	63,9	–	21,4	35,1 (+13,7)	43,7	45,6 (+1,9)
Амикацин	6,9	1,7 (–5,2)	48,7	17,8* (–30,9)	35,3	20,0 (–15,3)	7,1	10,8 (+3,7)	31,6	–
Меропенем	0,7	0,70	28,2	10,5* (–17,7)	44,8	31,8 (–13,0)	–	–	–	–
Ванкомицин	–	–	–	–	–	–	–	–	2	0,8 (–1,2)
Нитрофурантоин	5,9	–	–	–	–	–	–	–	3,2	0 (–3,2)

\* $p < 0,001$  по сравнению с показателем 2019–2020 гг.; \*\* $p < 0,05$  по сравнению с показателем 2019–2020 гг.

$\chi^2 = 4,12$ ,  $p = 0,043$ ), к левифлоксацину — на 21,2 % (с 33,3 до 54,5 %;  $\chi^2 = 5,04$ ,  $p = 0,025$ ). При этом отмечена тенденция к снижению резистентности к амикацину и меропенему.

*Proteus mirabilis* в 67,6 % случаев выявляли при микробиологическом исследовании мочи пациентов с мочекаменной болезнью. Исследованные штаммы данного микроорганизма сохраняли свою чувствительность к защищенным аминопенициллинам, цефалоспорином III поколения, причем отмечена динамика снижения уровня резистентности к антибиотикам данных классов. Одновременно с этим у выделенных изолятов *P. mirabilis* отмечена тенденция к увеличению резистентности к ципрофлоксацину, гентамицину и амикацину.

У пациентов с ИМП из представителей *Enterococcus* spp. наиболее часто выявляли *E. faecalis*, значительно реже *E. faecium*. Отмечено значимое снижение уровня резистентности *E. faecalis* к ампициллину — на 22,6 % (с 28,3 до 5,7 %;  $p < 0,001$ ,  $\chi^2 = 44,65$ ). Энтерококки природно

устойчивы к аминогликозидам, уровень резистентности к гентамицину составил 45,6 %. Ванкомицин как антибиотик резерва для лечения энтерококковых инфекций, вызываемых штаммами микроорганизмов, устойчивых к  $\beta$ -лактамам антибиотикам, проявлял высокую эффективность в отношении большинства штаммов *E. faecalis*. Было выявлено лишь 2 изолята *E. faecalis* резистентных к ванкомицину.

Важной проблемой антибиотикорезистентности является появление мульти- и панрезистентных микроорганизмов [16, 17]. Одна из задач нашего исследования заключалась в оценке количества полирезистентных штаммов основных уропатогенов. Наиболее часто, почти в половине случаев, резистентность к представителям трех и более групп антибиотиков отмечали у *K. pneumoniae* — 96 (46,6 %) из 206 выделенных штаммов, более чем в два раза реже у *E. coli* — 58 (19,5 %) из 297 выделенных штаммов, и крайне редко у *Enterococcus* spp. — только 16 (5,9 %) из 272 штаммов.



## ОБСУЖДЕНИЕ

Этиологическая структура осложненных ИМП чаще всего представлена микроорганизмами семейств *Enterobacteriaceae* и *Enterococcaceae*. По сравнению с неосложненными формами ИМП для осложненных характерна меньшая частота выявления *E. coli*, увеличение количества грамотрицательных неферментирующих бактерий (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*), а также полирезистентность уропатогенов [6, 10]. Наше исследование подтверждает эти данные. Прослеживается также еще одна тенденция, на которую ранее обратили внимание другие исследователи — повышение частоты выявления грамположительных микроорганизмов в урологических стационарах [18, 19]. По данным исследования С.В. Котова и соавт. [19] *E. faecalis* был выявлен в 34 % случаев осложненных ИМП. В нашем исследовании в 2021–2022 гг. в урологической клинике доля *Enterococcus* spp. составила хотя и меньшую, но также весьма значительную величину — 21,4 %. Долгое время энтерококки считали патогенами с низкой вирулентностью. Но уже с конца XX в. энтерококки, резистентные к антибиотикам, все чаще стали рассматривать в качестве причины развития осложненных ИМП [20]. Длительный и бесконтрольный прием антибиотиков, особенно из группы резерва, создает предпосылки для активного размножения грамположительных возбудителей, прежде всего *Enterococcus* spp. Из известных видов энтерококков большинство ИМП вызывают *E. faecalis* и *E. faecium*, которые имеют множество механизмов, повышающих их патогенность, в том числе и образование биопленок [21]. Биопленки создают дополнительные трудности в лечении, поскольку они способствуют колонизации мочевыводящих путей микроорганизмами других видов, прежде всего *E. coli*, которую часто обнаруживают в посевах мочи пациентов с ИМП совместно с *E. faecalis* [22]. В нашем исследовании среди смешанной флоры ассоциация *Enterococcus* spp. и *E. coli* встречалась наиболее часто — в 24,5 % случаев. В исследовании В. Тien и соавт. [23] было показано, что *E. faecalis* способен нарушать рекрутирование и активацию иммунных клеток, в частности, макрофагов, что также увеличивает патогенные свойства данного микроорганизма [23]. Особую проблему представляют ИМП, вызванные ванкомицин-резистентными энтерококками (vancomycin-resistant enterococci, VRE). С 2000 по 2006 г. количество случаев заражения VRE увеличилось примерно с 10 000 до 21 000 [24]. В стационарах Российской Федерации штаммы VRE достаточно редки по сравнению с зарубежными странами, в частности, Северной Америкой и Западной Европой. В нашем исследовании VRE были выявлены только в 2 (0,8 %) случаях. Мы получили также весьма обнадеживающие данные о высокой чувствительности *E. faecalis* к ампициллину и аминогликозидам.

Препаратами выбора для лечения пациентов с осложненными ИМП, вызванными энтеробактериями, являются

бета-лактамы антибиотиков. Вместе с тем в последние годы эффективность этих препаратов существенно снизилась из-за широкого распространения резистентных к ним штаммов. В клинической практике распространение получили энтеробактерии, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС), они локализуются на плазмидах и разрушают большинство бета-лактамов антибиотиков (пенициллины, цефалоспорины всех поколений и азтреонам). Кроме того, микроорганизмы, продуцирующие БЛРС, часто устойчивы к другим классам антибиотиков, включая аминогликозиды и фторхинолоны. Таким образом, энтеробактерии, продуцирующие БЛРС, можно отнести к полирезистентным бактериям. Продуцентами БЛРС могут быть различные энтеробактерии, но наиболее часто они определяются у *Klebsiella* spp., *E. coli*, *P. mirabilis*. Так, согласно результатам исследования MYSTIC, в Европе частота БЛРС среди *Klebsiella* spp. достигает 32,8 %, а среди *E. coli* — 14,4 %. В странах Восточной Европы, в том числе в Российской Федерации, отмечается высокая частота выявления БЛРС-продуцирующих штаммов бактерий [25]. По данным исследования С.В. Котова и соавт. [19], у пациентов с осложненными ИМП доля БЛРС-продуцирующих штаммов у *E. coli* составила 24,5 %, а у *K. pneumoniae* — 40,8 % [19]. Стандартные методы оценки антибиотикочувствительности часто не выявляют этот механизм резистентности. В качестве косвенного признака продукции БЛРС энтеробактериями (прежде всего *Klebsiella* spp. или *E. coli*) рассматривают резистентность *in vitro* по крайней мере к одному из цефалоспоринов III поколения [26]. Необходимо отметить, что у штаммов *Klebsiella* spp. или *E. coli*, продуцирующих БЛРС, устойчивость к цефалоспорином III поколения часто ассоциируется с резистентностью к фторхинолонам и гентамицину, а иногда и к амикацину. Активность *in vitro* и клиническую эффективность в отношении этих микроорганизмов могут сохранять ингибитор-защищенные бета-лактамы (пиперациллин/тазобактам, цефоперазон/сульбактам), однако самыми эффективными антибиотиками являются карбапенемы [27, 28]. Рациональное использование антибиотиков и микробиологический контроль способствуют уменьшению числа резистентных штаммов *E. coli* и *Klebsiella* spp. к цефалоспорином III поколения.

В настоящем исследовании доля резистентных штаммов *K. pneumoniae* к меропенему в 2021–2022 гг. составила 10,5 %. Устойчивые к карбапенемам энтеробактерии (carbapenem-resistant enterobacteriaceae, CRE) представляют собой значимую угрозу здоровью человека. CRE часто несут в себе множественные гены устойчивости, которые снижают эффективность лечения и требуют более длительных и дорогостоящих курсов терапии [29]. Механизмы устойчивости *Enterobacterales* к карбапенемам можно разделить на две группы — связанные и не связанные с продукцией карбапенемаз. Карбапенемазы представляют собой семейство  $\beta$ -лактамаз, которые обладают

способностью гидролизовать и инактивировать различные антибиотики, включая пенициллины, цефалоспорины, монобактамы и карбапенемы [30]. По данным глобального исследования 2021 г., карбапенемазы обнаруживают примерно в 85 % штаммах CRE, при этом имеются значительные региональные различия — от 76 % в Латинской Америке до 90 % на Ближнем Востоке и в Африке [31]. Наиболее распространены карбапенемазы *K. pneumoniae* (KPCs), относящиеся к карбапенемазам класса A. Данный фермент обычно продуцируется энтеробактериями, но не является для них исключительным и может быть идентифицирован у *P. aeruginosa* или *A. baumannii* [32]. Возможности терапии CRE ограничены, в России пока не зарегистрированы новые эффективные препараты для их лечения (меропенем-ваборбактам, имипенем-релабактам, плазомидин, цефидрикол, эрава-циклин и азтреонам-авибактам). В этой связи при выявлении CRE рекомендуют использовать аминогликозиды, полимиксины, глицилциклин и фосфомицин [33].

Неферментирующие грамотрицательные микроорганизмы (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.) традиционно характеризуются полирезистентностью. Вследствие наличия у *P. aeruginosa* различных факторов вирулентности синегнойная инфекция потенциально опасна и обычно характеризуется тяжелым, иногда молниеносным течением. Без соответствующего микробиологического контроля лечение инфекций, вызванных *P. aeruginosa*, чаще всего неэффективно. Для *P. aeruginosa* свойственно быстрое формирование устойчивости к антибиотикам, что обуславливает необходимость комбинации антимикробных препаратов в высоких дозах. Природную активность в отношении синегнойной палочки проявляют многие антибиотики: пенициллины (пиперациллин/тазобактам), цефалоспорины (цефтазидим, цефепим), карбапенемы (дорипенем, меропенем, имипенем), аминогликозиды (амикацин, гентамицин, тобрамицин, нетилимицин), полимиксин В. Из фторхинолонов клинически значимой активностью в отношении *P. aeruginosa* обладают два препарата — цiproфлоксацин и левофлоксацин, при этом природная активность цiproфлоксацина немного выше по сравнению с левофлоксацином. Активность цефепима и цефтазидима примерно одинакова [27, 28, 33]. Одним из наиболее эффективных препаратов для лечения инфекций, вызванных *P. aeruginosa*, является полимиксин [34], но из-за высокой нефротоксичности этот антибиотик служит препаратом резерва. При выявлении у пациентов с осложненными ИМП *P. aeruginosa* антибиотики следует использовать в максимально разрешенной дозе, а при наличии полирезистентных штаммов требуется комбинированная терапия. При сохранении чувствительности синегнойной палочки к антибиотикам разных групп лечение целесообразно проводить антипсевдомонадным цефалоспорином или пенициллином, а карбапенемы и фторхинолоны резервировать как средства 2-й линии [27, 28, 33]. Карбапенемы не рекомендуют назначать,

если *P. aeruginosa* проявляет чувствительность к антибиотикам других групп из-за риска селекции полирезистентных штаммов [27, 28, 33].

Развитие бактериальной антибиотикорезистентности значительно ускоряет необоснованное и нерациональное использование антимикробных препаратов. Установлена четкая связь между увеличением назначения антибиотиков и ростом резистентности возбудителей инфекции. Изначально антибиотикочувствительные микроорганизмы становятся монорезистентными, далее полирезистентными, а затем и панрезистентными. По данным Всемирной организации здравоохранения, основной вклад в развитие антибиотикорезистентности вносят шесть микроорганизмов (*E. coli*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *A. baumannii* и *P. aeruginosa*) [2], три из которых относятся также и к ведущим уропатогенам. Выделяют три уровня резистентности микроорганизмов к антибиотикам — глобальный, региональный и локальный. При всей важности учета глобальной картины при планировании политики антимикробной терапии более рационально опираться на региональные данные. Локальный контроль проводится непосредственно в стационарах и отделениях, в каждом из которых необходим постоянный надзор за уровнем резистентности возбудителей. В первую очередь это относится к отделениям с высокой частотой использования антимикробных препаратов: реанимации и интенсивной терапии, ожоговым, урологическим и др. Изучение резистентности патогенов необходимо приводить отдельно для каждого отделения. На основании данных локального микробиологического мониторинга создаются формуляры антимикробных препаратов.

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о важности локального микробиологического мониторинга в урологическом стационаре. Не рекомендуется при проведении эмпирической антибактериальной терапии и периоперационной антибиотикопрофилактики назначать антимикробные препараты с высокой резистентностью к основным уропатогенам.

## ВЫВОДЫ

Микробиологический мониторинг позволяет оценить этиологическую структуру и уровень антибиотикорезистентности нозокомиальных инфекций мочевых путей. Локальные данные чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам дают возможность рационально проводить периоперационную антибиотикопрофилактику и назначать эмпирическую терапию до получения результатов микробиологического исследования.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку

статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Личный вклад каждого автора: М.Н. Слесаревская — сбор материала, анализ полученных данных, написание текста рукописи; А.А. Спиридонова — выполнение микробиологических исследований, анализ полученных данных; А.С. Мкртчян, С.О. Кручинова — сбор материала, оформление рукописи; С.Б. Петров — разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, редактирование текста рукописи; А.С. Аль-Шукри, И.В. Кузьмин, Ю.А. Пономарева, С.А. Рева, Д.С. Горелов — анализ полученных данных, редактирование текста рукописи.

**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.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Spellberg B., Gilbert D.N. The future of antibiotics and resistance: a tribute to a career of leadership by John Bartlett // *Clin Infect Dis*. 2014. Vol. 59, No. S2. P. S71–S75. DOI: 10.1093/cid/ciu392
2. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis // *Lancet*. 2022. Vol. 399, No. 10325. P. 629–655. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0
3. Всемирная организация здравоохранения. Глобальный план действий по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам. ВОЗ, 2016. 40 с.
4. Кузьменков А.Ю., Виноградова А.Г. Мониторинг антибиотикорезистентности: обзор информационных ресурсов // *Бюллетень сибирской медицины*. 2020. Т. 19, № 2. С. 163–170. DOI: 10.20538/1682-0363-2020-2-163-170
5. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: Российские клинические рекомендации / под ред. С.В. Яковлева, Н.И. Брико, С.В. Сидоренко, Д.Н. Проценко. Москва: Перо, 2018. 156 с.
6. Кузьменков А.Ю., Виноградова А.Г., Трушин И.В., и др. AMRmap — система мониторинга антибиотикорезистентности в России // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2021. Т. 23, № 2. С. 198–204. DOI: 10.36488/смас.2021.2.198-204
7. Medina-Polo J., Naber K.G., Bjerklund Johansen T.E. Healthcare-associated urinary tract infections in urology // *GMS Infect Dis*. 2021. Vol. 9. ID Doc05. DOI: 10.3205/id000074
8. Борисов В.В. Диагностика и терапия инфекций мочевыводящих путей. О чем следует помнить всегда (клиническая лекция). Часть 2 // *Урологические ведомости*. 2017. Т. 7, № 4. С. 60–66. DOI: 10.17816/uroved7460-66
9. Роюк Р.В., Яровой С.К., Шикина И.Б. Антибиотикорезистентность уропатогенов у пациентов с нефролитиазом на фоне сопутствующей ишемической болезни

## ADDITIONAL INFORMATION

**Authors' 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. Personal contribution of each author: M.N. Slesarevskaya — collection of material, analysis of the data obtained, writing the text of the manuscript; A.A. Spiridonova — performing microbiological studies, analysis of the data obtained; A.S. Mkrtychyan, S.O. Kruchinova — collection of material, manuscript design; S.B. Petrov — development of the design of the study, analysis of the data obtained, editing the text of the manuscript; A.S. Al-Shukri, I.V. Kuzmin, Yu.A. Ponomareva, S.A. Reva, D.S. Gorelov — analysis of the data obtained, editing the text of the manuscript.

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

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

сердца // *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2022. Т. 15, № 4. С. 453–462. DOI: 10.17749/2070-4909/armakoeconomika.2022.134

10. Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В., и др. Осложненные внебольничные инфекции мочевых путей у взрослых пациентов в России // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2014. Т. 16, № 1. С. 39–56.

11. Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории: Методические указания / под ред. К.И. Савицкой, Е.Е. Круглова, В.В. Кутырева, и др. Москва: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2006. 126 с.

12. Чеботарь И.В., Поликарпова С.В., Бочарова Ю.А., Маянский Н.А. Использование времяпролетной масс-спектрометрии с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией (MALDI-TOF MS) для идентификации бактериальных и грибковых возбудителей III–IV групп патогенности // *Лабораторная служба*. 2018. Т. 7, № 2. С. 78–86. DOI: 10.17116/labs20187278-86

13. EUCAST. Area of Technical Uncertainty (ATU) in antimicrobial susceptibility testing (15 January, 2022). EUCAST Guidance Documents. 3 p.

14. Magiorakos A.P., Srinivasan A., Carey R.B., 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. Vol. 18, No. 3. P. 268–281. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x

15. Слесаревская М.Н., Спиридонова А.А., Краснова М.В., и др. Микробиологический мониторинг возбудителей нозокомиальной инфекции в урологической клинике // *Урологические ведомости*. 2020. Т. 10, № 4. С. 293–300. DOI: 10.17816/uroved54607

16. Учваткин Г.В., Гайворонский Е.А., Слесаревская М.Н. Уросепсис. Патогенез, диагностика и лечение // *Урологические ведомости*. 2020. Т. 10, № 1. С. 81–91. DOI: 10.17816/uroved10181-91



17. Exner M., Bhattacharya S., Christiansen B., et al. Antibiotic resistance: What is so special about multidrug-resistant Gram-negative bacteria? // *GMS Hyg Infect Control*. 2017. Vol. 12. ID Doc05. DOI: 10.3205/dgkh000290
18. Писаненко Д.В., Гасраталиев В.Э., Горшкова Т.Н., и др. Микробиологический анализ как эффективный инструмент оптимизации стартовой эмпирической антибактериальной терапии в урологической клинике // *Урология*. 2018. № 6. С. 45–51. DOI: 10.18565/urology.2018.6.45-51
19. Котов С.В., Пульбере С.А., Беломытцев С.В., и др. Антибиотикорезистентность — новый вызов современной урологии // *Экспериментальная и клиническая урология*. 2020. Т. 13, № 5. С. 113–119. DOI: 10.29188/2222-8543-2020-13-5-113-119
20. Codelia-Anjum A., Lerner L.B., Elterman D., et al. Enterococcal urinary tract infections: A review of the pathogenicity, epidemiology, and treatment // *Antibiotics (Basel)*. 2023. Vol. 12, No. 4. ID 778. DOI: 10.3390/antibiotics12040778
21. Dunny G.M., Hancock L.E., Shankar N. Enterococcal biofilm structure and role in colonization and disease. 2014 Feb 14. Enterococci: from commensals to leading causes of drug resistant infection / M.S. Gilmore, D.B. Clewell, Y. Ike, N. Shankar, editors. Boston: Massachusetts Eye and Ear Infirmary, 2014.
22. Ch'ng J.-H., Chong K.K.L., Lam L.N., et al. Biofilm-associated infection by enterococci // *Nat Rev Microbiol*. 2019. Vol. 17, No. 2. P. 82–94. DOI: 10.1038/s41579-018-0107-z
23. Tien B.Y.Q., Goh H.M.S., Chong K.K.L., et al. *Enterococcus faecalis* promotes innate immune suppression and polymicrobial catheter-associated urinary tract Infection // *Infect Immun*. 2017. Vol. 85, No. 12. ID e00378-17. DOI: 10.1128/IAI.00378-17
24. Arias C.A., Murray B.E. The rise of the Enterococcus: beyond vancomycin resistance // *Nat Rev Microbiol*. 2012. Vol. 10, No. 4. P. 266–278. DOI: 10.1038/nrmicro2761
25. Jones R.N., Pfaller M.A. Antimicrobial activity against strains of *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. with resistance phenotypes consistent with an extended-spectrum beta-lactamase in Europe // *Clin Microbiol Infect*. 2003. Vol. 9, No. 7. P. 708–712. DOI: 10.1046/j.1469-0691.2003.00555.x
26. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). M 100. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 31<sup>st</sup> edition. USA: Laboratory Standards Institute, 2021. 351 p.
27. Яковлев С.В., Суворова М.П. Нозокомиальные инфекции мочевыводящих путей // *Урология*. 2016. № 3-53. С. 45–64.
28. Белобородов В.Б., Голощапов О.В., Гусаров В.Г., и др. Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов. Методические рекомендации. 2022.
29. Tompkins K., van Duin D. Treatment for carbapenem-resistant Enterobacterales infections: recent advances and future directions // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021. Vol. 40, No. 10. P. 2053–2068. DOI: 10.1007/s10096-021-04296-1
30. Bush K., Bradford P.A. Epidemiology of  $\beta$ -lactamase-producing pathogens // *Clin Microbiol Rev*. 2020. Vol. 33, No. 2. ID e00047-19. DOI: 10.1128/CMR.00047-19
31. Kazmierczak K.M., Karlowsky J.A., de Jonge B.L.M., et al. Epidemiology of carbapenem resistance determinants identified in meropenem-nonsusceptible enterobacterales collected as part of a global surveillance program, 2012 to 2017 // *Antimicrob Agents Chemother*. 2021. Vol. 65, No. 7. ID e0200020. DOI: 10.1128/AAC.02000-20
32. Tamma P.D., Simner P.J. Phenotypic detection of carbapenemase-producing organisms from clinical isolates // *J Clin Microbiol*. 2018. Vol. 56, No. 11. ID e01140-18. DOI: 10.1128/JCM.01140-18
33. Перепанова Т.С., Козлов Р.С., Руднов В.А., и др. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Федеральные клинические рекомендации / под ред. Ю.Г. Аляева, О.И. Аполихина, Д.Ю. Пушкаря и др. Москва, 2022. 126 с.
34. Gutu A.D., Sgambati N., Strasbourger P., et al. Polymyxin resistance of *Pseudomonas aeruginosa* phoQ mutants is dependent on additional two-component regulatory systems // *Antimicrob Agents Chemother*. 2013. Vol. 57, No. 5. P. 2204–2215. DOI: 10.1128/AAC.02353-12

## REFERENCES

1. Spellberg B, Gilbert DN. The future of antibiotics and resistance: a tribute to a career of leadership by John Bartlett. *Clin Infect Dis*. 2014;59(S2): S71–S75. DOI: 10.1093/cid/ciu392
2. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022;399(10325):629–655. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0
3. Vsemirnaya organizatsiya zdavookhraneniya. *Globalnyi plan deistvii po borbe s ustoiichivostyu k protivomikrobnym preparatam*. VOZ, 2016. 40 p. (In Russ.)
4. Kuzmenkov AYu, Vinogradova AG. Antimicrobial resistance monitoring: a review of information resources. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020;19(2):163–170. (In Russ.) DOI: 10.20538/1682-0363-2020-2-163-170
5. Yakovlev SV, Briko NI, Sidorenko SV, Protsenko DN, editors. *Programma SKAT (Strategiya Kontrolya Antimikrobnoi Terapii) pri okazanii statsionarnoi meditsinskoi pomoshchi: Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii*. Moscow: Pero, 2018. 156 p. (In Russ.)
6. Kuzmenkov AYu, Vinogradova AG, Trushin IV, et al. AMRmap — antibiotic resistance surveillance system in Russia. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2021;23(2):198–204. (In Russ.) DOI: 10.36488/cmacc.2021.2.198-204
7. Medina-Polo J, Naber KG, Bjerklund Johansen TE. Healthcare-associated urinary tract infections in urology. *GMS Infect Dis*. 2021;9: Doc05. DOI: 10.3205/id000074
8. Borisov VV. Diagnosis and therapy of urinary infections. What should always remember (clinical lecture). Part 2. *Urology reports (St. Petersburg)*. 2017;7(4):60–66. (In Russ.) DOI: 10.17816/uroved7460-66
9. Royuk RV, Yarovoy SK, Shikina IB. Antibiotic resistance of uropathogens in patients with nephrolithiasis and concomitant coronary heart disease. *Farmakoekonomika. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2022;15(4):453–462. (In Russ.) DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2022.134
10. Palagin IS, Sukhorukova MV, Dekhnich AV, et al. Complicated community-acquired urinary tract infections in adult patients in

Russia. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2014;16(1):39–56. (In Russ.)

11. Savitskaya KI, Kutyrev VV, et al editors. *Tekhnika sbora i transportirovaniya biomaterialov v mikrobiologicheskie laboratorii: Metodicheskie ukazaniya*. Moscow: Federalnyi tsentr gigieny i ehpidemiologii Rospotrebnadzora, 2006. 126 p. (In Russ.)

12. Chebotar IV, Polikarpova SV, Bocharova YuA, Mayansky NA. Use of matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) for identification of bacteria and fungi of the pathogenicity group III and IV. *Laboratory Service*. 2018;7(2):78–86. (In Russ.) DOI: 10.17116/labs20187278-86

13. EUCAST. *Area of Technical Uncertainty (ATU) in antimicrobial susceptibility testing (15 January, 2022)*. EUCAST Guidance Documents. 3 p.

14. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, 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):268–281. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x

15. Slesarevskaya MN, Spiridonova AA, Krasnova MV, et al. Microbiological monitoring of causative agents of nosocomial infection in the urological clinic. *Urology reports (St. Petersburg)*. 2020;10(4):293–300. (In Russ.) DOI: 10.17816/uroved54607

16. Uchvatkin GV, Gaivoronskiy EA, Slesarevskaya MN. Urosepsis. Pathogenesis, diagnosis and treatment. *Urology reports (St. Petersburg)*. 2020;10(1):81–91. (In Russ.) DOI: 10.17816/uroved10181-91

17. Exner M, Bhattacharya S, Christiansen B, et al. Antibiotic resistance: What is so special about multidrug-resistant Gram-negative bacteria? *GMS Hyg Infect Control*. 2017;12:Doc05. DOI: 10.3205/dgkh000290

18. Pisanenko DN, Gasrataliev VE, Gorshkova TN, et al. Microbiological analysis as effective tool for optimization of empirical antibiotic therapy in the urological clinic. *Urologiya*. 2018;(6):45–51. (In Russ.) DOI: 10.18565/urology.2018.6.45-51

19. Kotov SV, Pulbere SA, Belomyttsev SV, et al. Antibiotic resistance — a new challenge of modern urology. *Experimental and Clinical Urology*. 2020;13(5):113–119. (In Russ.) DOI: 10.29188/2222-8543-2020-13-5-113-119

20. Codelia-Anjum A, Lerner LB, Elterman D, et al. Enterococcal urinary tract infections: A review of the pathogenicity, epidemiology, and treatment. *Antibiotics (Basel)*. 2023;12(4):778. DOI: 10.3390/antibiotics12040778

21. Dunny GM, Hancock LE, Shankar N. Enterococcal biofilm structure and role in colonization and disease. 2014 Feb 14. Gilmore MS, Clewell DB, Ike Y, Shankar N, editors. *Enterococci: from commensals to leading causes of drug resistant infection*. Boston: Massachusetts Eye and Ear Infirmary, 2014.

22. Ch'ng J-H, Chong KKL, Lam LN, et al. Biofilm-associated infection by enterococci. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17(2):82–94. DOI: 10.1038/s41579-018-0107-z

23. Tien BYQ, Goh HMS, Chong KKL, et al. *Enterococcus faecalis* promotes innate immune suppression and polymicrobial catheter-associated urinary tract Infection. *Infect Immun*. 2017;85(12):e00378–17. DOI: 10.1128/IAI.00378-17

24. Arias CA, Murray BE. The rise of the Enterococcus: beyond vancomycin resistance. *Nat Rev Microbiol*. 2012;10(4):266–278. DOI: 10.1038/nrmicro2761

25. Jones RN, Pfaller MA. Antimicrobial activity against strains of *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. with resistance phenotypes consistent with an extended-spectrum beta-lactamase in Europe. *Clin Microbiol Infect*. 2003;9(7):708–712. DOI: 10.1046/j.1469-0691.2003.00555.x

26. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *M 100. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 31<sup>st</sup> edition*. USA: Laboratory Standards Institute, 2021. 351 p.

27. Yakovlev SV, Suvorova MP. Nosocomial urinary tract infections. *Urologiya*. 2016;(3-S3):45–64. (In Russ.)

28. Beloborodov VB, Goloshchapov OV, Gusarov VG, et al. *Diagnostika i antimikrobnaya terapiya infektsii, vyzvannykh polirezistentnymi shtammami mikroorganizmov. Metodicheskie rekomendatsii*. 2022. (In Russ.)

29. Tompkins K, van Duin D. Treatment for carbapenem-resistant Enterobacterales infections: recent advances and future directions. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021;40(10):2053–2068. DOI: 10.1007/s10096-021-04296-1

30. Bush K, Bradford PA. Epidemiology of  $\beta$ -lactamase-producing pathogens. *Clin Microbiol Rev*. 2020;33(2):e00047–19. DOI: 10.1128/CMR.00047-19

31. Kazmierczak KM, Karlowsky JA, de Jonge BLM, et al. Epidemiology of carbapenem resistance determinants identified in meropenem-nonsusceptible enterobacterales collected as part of a global surveillance program, 2012 to 2017. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021;65(7):e0200020. DOI: 10.1128/AAC.02000-20

32. Tamma PD, Simner PJ. Phenotypic detection of carbapenemase-producing organisms from clinical isolates. *J Clin Microbiol*. 2018;56(11):e01140–18. DOI: 10.1128/JCM.01140-18

33. Perepanova TS, Kozlov RS, Rudnov VA, et al. *Antimikrobnaya terapiya i profilaktika infektsii pochek, mochevyvodyashchikh putei i muzhskikh polovykh organov. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii*. Alyaev YuG, Apolikhin OI, Pushkar' DYu, et al editors. Moscow, 2022. 126 p. (In Russ.)

34. Gutu AD, Sgambati N, Strasbourger P, et al. Polymyxin resistance of *Pseudomonas aeruginosa* phoQ mutants is dependent on additional two-component regulatory systems. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(5):2204–2215. DOI: 10.1128/AAC.02353-12

## ОБ АВТОРАХ

\***Мargarita Николаевна Слесаревская**, канд. мед. наук; старший научный сотрудник НИЦ урологии НИИ хирургии и неотложной медицины; адрес: Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID: 0000-0002-4911-6018; Scopus Author ID: 57196117211; eLibrary SPIN: 9602-7775; e-mail: mns-1971@yandex.ru

## AUTHORS' INFO

\***Margarita N. Slesarevskaya**, Cand. Sci. (Med.); Senior Research Fellow, Research Center of Urology of the Research Institute of Surgery and Emergency Medicine; address: 6–8 Lva Tolstogo st., Saint Petersburg, 197022, Russia; ORCID: 0000-0002-4911-6018; Scopus Author ID: 57196117211; eLibrary SPIN: 9602-7775; e-mail: mns-1971@yandex.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## ОБ АВТОРАХ

**Анна Анатольевна Спиридонова**, врач-бактериолог, заведующая лабораторией бактериологических и микологических исследований отделения клинической микробиологии; e-mail: annaasbac@mail.ru

**Арсен Семенович Мкртчян**, врач-уролог, урологическая клиника; e-mail: mkrarsensem@mail.ru

**Софья Олеговна Кручинова**, студент; ORCID: 0009-0000-8706-9219; e-mail: kru4sof@gmail.com

**Сергей Борисович Петров**, д-р мед. наук, профессор, руководитель Научно-исследовательского центра урологии НИИ хирургии и неотложной медицины; ORCID: 0000-0003-3460-3427; Scopus Author ID: 7201794299; e-mail: petrov-uro@yandex.ru

**Адель Сальманович Аль-Шукри**, д-р мед. наук, профессор, руководитель урологического отделения Научно-исследовательского центра урологии НИИ хирургии и неотложной медицины; ORCID: 0000-0001-6543-8589; Scopus Author ID: 28367540300; eLibrary SPIN: 5024-2184; e-mail: ad330@mail.ru

**Игорь Валентинович Кузьмин**, д-р мед. наук, профессор кафедры урологии; ORCID: 0000-0002-7724-7832; Scopus Author ID: 56878681300; eLibrary SPIN: 2684-4070; e-mail: kuzminigor@mail.ru

**Юлия Анатольевна Пономарева**, канд. мед. наук, заведующая урологическим отделением Научно-исследовательского центра урологии НИИ хирургии и неотложной медицины; e-mail: uaponomareva@mail.ru

**Сергей Александрович Рева**, канд. мед. наук, заведующий онкоурологическим отделением Научно-исследовательского центра урологии НИИ хирургии и неотложной медицины; ORCID: 0000-0001-5183-5153; eLibrary SPIN: 8021-1510; e-mail: sgreva79@mail.ru

**Дмитрий Сергеевич Горелов**, врач-уролог урологического отделения № 2 (дистанционной литотрипсии и эндовидеохирургии) Научно-исследовательского центра урологии НИИ хирургии и неотложной медицины; eLibrary SPIN: 3138-5214; e-mail: dsgorelov@mail.ru

## AUTHORS' INFO

**Anna A. Spiridonova**, bacteriologist, head of the Laboratory for Bacteriological and Mycological Research, Department of Clinical Microbiology; e-mail: annaasbac@mail.ru

**Arsen S. Mkrтчyan**, urologist, Urological Clinic; e-mail: mkrarsensem@mail.ru

**Sofya O. Kruchinova**, student; ORCID: 0009-0000-8706-9219; e-mail: kru4sof@gmail.com

**Sergei B. Petrov**, Dr. Sci. (Med.), professor, head of the Research Center of Urology of the Research Institute of Surgery and Emergency Medicine; ORCID: 0000-0003-3460-3427; Scopus Author ID: 7201794299; e-mail: petrov-uro@yandex.ru

**Adel S. Al-Shukri**, Dr. Sci. (Med.), professor, head of the Urological Division, Research Center of Urology, Research Institute of Surgery and Emergency Medicine; ORCID: 0000-0001-6543-8589; Scopus Author ID: 28367540300; eLibrary SPIN: 5024-2184; e-mail: ad330@mail.ru

**Igor V. Kuzmin**, Dr. Sci. (Med.), professor of the Department of Urology; ORCID: 0000-0002-7724-7832; Scopus Author ID: 56878681300; eLibrary SPIN: 2684-4070; e-mail: kuzminigor@mail.ru

**Yulia A. Ponomareva**, Cand. Sci. (Med.), chief of the Urological Division, Research Center of Urology, Research Institute of Surgery and Emergency Medicine; e-mail: uaponomareva@mail.ru

**Sergei A. Reva**, Cand. Sci. (Med.), head of Oncourological Division, Research Center of Urology, Research Institute of Surgery and Emergency Medicine; ORCID: 0000-0001-5183-5153; eLibrary SPIN: 8021-1510; e-mail: sgreva79@mail.ru

**Dmitriy S. Gorelov**, urologist, Urological Division No. 2 of the Urology Research Center, Research Institute of Surgery and Emergency Medicine; eLibrary SPIN: 3138-5214; e-mail: dsgorelov@mail.ru