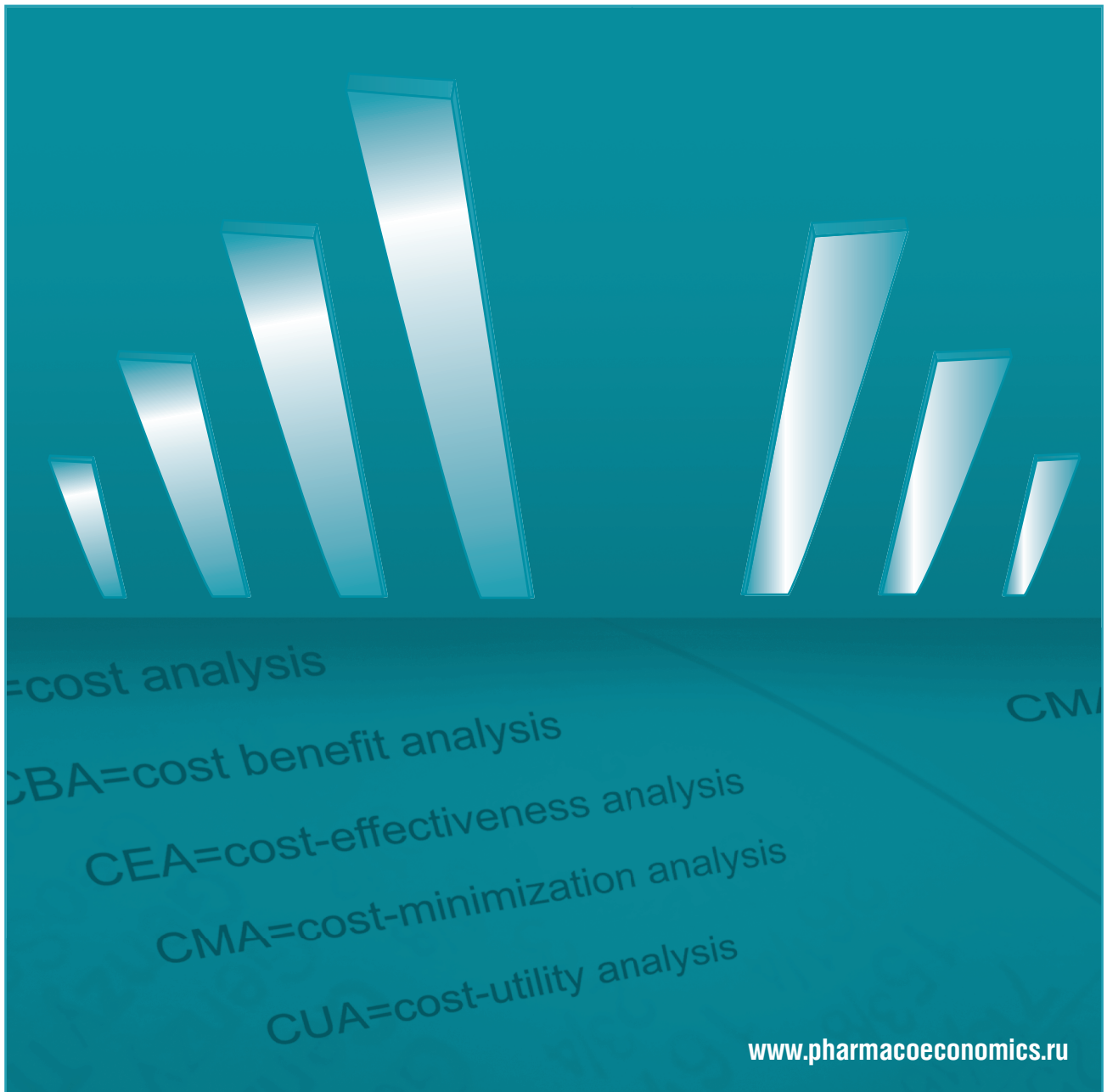


ISSN 2070-4909 (print)
ISSN 2070-4933 (online)

Фармакоэкономика

Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <https://www.pharmacoeconomics.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию об издании можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

Том 15

2022

FARMAKOEKONOMIKA
Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

2022 Vol. 15 No. 4

№4



<https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2022.134>

ISSN 2070-4909 (print)

ISSN 2070-4933 (online)

Антибиотикорезистентность уропатогенов у пациентов с нефролитиазом на фоне сопутствующей ишемической болезни сердца

Рюк Р.В.¹, Яровой С.К.², Шикина И.Б.³

¹ Филиал № 1 Федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь им. академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации (7-й Центральный военный клинический авиационный госпиталь) (Поперечный просек, д. 17, Москва 107014, Россия)

² Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (3-я Парковая ул., д. 51, Москва 105425, Россия)

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Добролюбова, д. 11, Москва 127254, Россия)

Для контактов: Шикина Ирина Борисовна, e-mail: shikina@mednet.ru

РЕЗЮМЕ

Цель: выявить основных возбудителей хронического калькулезного пиелонефрита и определить их антибиотикорезистентность у пациентов с нефролитиазом, сочетающимся с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материал и методы. Проведено ретроспективное эпидемиологическое исследование по типу «случай–контроль», в которое вошел 181 пациент в возрасте от 57 до 82 лет, пролеченный в урологическом центре филиала № 1 Главного военного клинического госпиталя им. академика Н.Н. Бурденко в 2014–2019 гг. Все больные длительно страдали мочекаменной болезнью (МКБ), осложненной хроническим калькулезным пиелонефритом, в сочетании с ИБС. Изучены клинически значимые результаты бактериологических анализов мочи ($\text{КОЕ} \geq 10^3$). Посев средней порции мочи выполняли секторным методом на агаре Эндо. Минимальную подавляющую концентрацию исследуемых антибактериальных препаратов для каждого из выявленных микроорганизмов определяли методом разведения на плотной питательной среде агара Мюллера–Хинтона (BVL, США). При статистической обработке результатов использовали критерии Шапиро–Уилка, Колмогорова–Смирнова и χ^2 Пирсона. Статистически значимыми считали значения $p \leq 0,05$.

Результаты. При посеве у пациентов выявлены: *Escherichia coli* – в 24,8% случаев, *Klebsiella pneumoniae* – в 18,3%, *Pseudomonas aeruginosa* – в 11%. Среди грамположительных возбудителей наибольшее значение имели *Staphylococcus spp.* и *Enterococcus spp.* (суммарно 26,6% случаев). Чувствительность обнаруженных инфекционных агентов к основным антибактериальным препаратам оказалась резко сниженной. Обращает на себя внимание тот факт, что к меропенему чувствительными были 65% штаммов *P. aeruginosa*.

Заключение. У пациентов с рецидивирующей МКБ в сочетании с ИБС на фоне калькулезного пиелонефрита увеличена доля грамположительных кокков с одновременным снижением доли полирезистентных грамотрицательных инфекционных агентов (нозокомиальные штаммы *E. coli* и *K. pneumoniae*).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Антибиотикорезистентность, инфекции мочевыводящих путей, ишемическая болезнь сердца, калькулезный пиелонефрит, нефролитиаз, мочекаменная болезнь.

Статья поступила: 08.02.2022 г.; в доработанном виде: 13.09.2022 г.; принята к печати: 10.10.2022 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия конфликта интересов в отношении данной публикации.

Вклад авторов

Рюк Р.В. – сбор, анализ и интерпретация данных;
Яровой С.К. – анализ и интерпретация данных, научное редактирование;
Шикина И.Б. – анализ и интерпретация данных, написание текста.

Для цитирования

Рюк Р.В., Яровой С.К., Шикина И.Б. Антибиотикорезистентность уропатогенов у пациентов с нефролитиазом на фоне сопутствующей ишемической болезни сердца. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2022; 15 (4): 453–462. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2022.134>.

Antibiotic resistance of uropathogens in patients with nephrolithiasis and concomitant coronary heart disease

Royuk R.V.¹, Yarovoy S.K.², Shikina I.B.³

¹ Burdenko Main Military Clinical Hospital, branch no. 1 (7th Central Military Clinical Aviation Hospital) (17 Poperechnyy Prosek, Moscow 107014, Russia)

² Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of National Medical Research Center of Radiology (51 3rd Parkovaya Str., Moscow 105425, Russia)

³ Central Research Institute of Healthcare Organization and Informatization (11 Dobrolyubov Str., Moscow 127254, Russia)

Corresponding author: Irina B. Shikina, e-mail: shikina@mednet.ru

SUMMARY

Objective: to identify the main causative agents of chronic calculous pyelonephritis and determine their antibiotic resistance in patients with nephrolithiasis combined with coronary heart disease (CHD).

Material and methods. A retrospective case-control study included 181 patients aged 57 to 82 years old who were treated at the urological center of branch no. 1 of Burdenko Main Military Clinical Hospital in 2014–2019. All patients long-term suffered from urolithiasis complicated by chronic calculous pyelonephritis in combination with CHD. Clinically significant results of bacteriological urine examinations (CFU \geq 10³) were analyzed. The midstream urine specimen cultivation was performed sectorally on Endo agar. The minimum suppressive concentration of the test antibacterial preparations for each of the detected microorganisms was determined by dilution on a dense Müller–Hinton agar culture medium (BBL, USA). The results were processed using the Shapiro–Wilk, Kolmogorov–Smirnov, and χ^2 Pearson criteria. The values of $p \leq 0,05$ were considered as statistically significant.

Results. Specimen culturing revealed *Escherichia coli* – 24.8%, *Klebsiella pneumoniae* – 18.3%, *Pseudomonas aeruginosa* – 11%. *Staphylococcus spp.*, and *Enterococcus spp.* were most important among gram-positive pathogens (total 26.6% of cases). The sensitivity of the detected infectious agents to basic antibacterial drugs turned out to be sharply reduced. It is noteworthy that 65% of *P. aeruginosa* strains were sensitive to meropenem.

Conclusion. In patients with recurrent urolithiasis combined with CHD, the proportion of gram-positive cocci was increased on the background of calculous pyelonephritis with a simultaneous decrease in the proportion of poly-resistant gram-negative infectious agents (nosocomial strains of *E. coli* and *K. pneumoniae*).

KEYWORDS

Antibiotic resistance, urinary tract infections, coronary heart disease, calculus pyelonephritis, nephrolithiasis, urolithiasis.

Received: 08.02.2022; **in the revised form:** 13.09.2022; **accepted:** 10.10.2022

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding the conflict of interests with respect to this manuscript.

Authors' contribution

Royuk R.V. – data collection, analysis and interpretation;
Yarovoy S.K. – data analysis and interpretation, scientific editing;
Shikina I.B. – data analysis and interpretation, text writing.

For citation

Royuk R.V., Yarovoy S.K., Shikina I.B. Antibiotic resistance of uropathogens in patients with nephrolithiasis and concomitant coronary heart disease. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoconomics and Pharmacoepidemiology*. 2022; 15 (4): 453–462 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2022.134>.

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Мочекаменная болезнь (МКБ) по распространенности занимает второе место в мире после неспецифических воспалительных заболеваний почек и мочевыводящих путей и встречается почти у 6% мирового населения, при этом в Азии – у 1–5%, в Европе – у 5–9%, в Северной Америке – до 13% [1]. В России прирост пациентов с этим заболеванием за последние 10 лет составил более

15% [2, 3]. По данным А.Д. Каприна и др. (2002 г.) [4] и О.И. Аполихина и др. (2014 г.) [5], заболеваемость МКБ в группе лиц 70 лет и старше в 10,5 раза выше по сравнению с группой 18–29 лет при постоянном росте показателей.

МКБ начинает проявляться у людей в трудоспособном возрасте от 20 до 50 лет с преобладанием встречаемости у мужчин. Гендерный коэффициент, т.е. соотношение количества заболевших мужчин и женщин, составляет 1,2–1,3 [6].

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Спектр инфекционных агентов, вызывающих хронический калькулезный пиелонефрит, различен при нозокомиальных и осложненных внебольничных инфекциях мочевых путей; наиболее часто встречающаяся в посевах мочи *E. coli* зафиксирована в 28,2% и 67,2% случаев соответственно
- ▶ Чувствительность *E. coli* к антибактериальным препаратам (ампициллин, амоксициллин/клавуланат, цефтазидим) при нозокомиальных и осложненных внебольничных инфекциях мочевых путей практически одинакова (30,6% и 42,3%, 77,2% и 57%, 63,4% и 76,1% соответственно)

Что нового дает статья?

- ▶ Впервые исследованы частота встречаемости и спектр чувствительности к противомикробным средствам основных возбудителей хронической мочевой инфекции в когорте коморбидных пациентов (рецидивирующий уролитиаз и ишемическая болезнь сердца (ИБС))
- ▶ У пациентов с рецидивирующей мочекаменной болезнью в сочетании с ИБС на фоне калькулезного пиелонефрита увеличена доля грамположительных кокков с одновременным снижением доли полирезистентных грамотрицательных инфекционных агентов (нозокомиальные штаммы *E. coli* и *K. pneumoniae*)

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Распределение возбудителей определяет выбор препарата для эмпирической антибактериальной терапии и профилактики. Повышенная частота встречаемости грамположительных возбудителей вынуждает чаще использовать препараты с высокой антиграмположительной активностью, в частности ингибиторозащищенные аминопенициллины

Highlights

What is already known about the subject?

- ▶ The spectrum of infectious agents causing chronic calculous pyelonephritis is different in nosocomial and complicated community-acquired urinary tract infections; the most common *E. coli* in urine cultures was recorded in 28.2% and 67.2% of cases, respectively
- ▶ Sensitivity of *E. coli* to antibacterial drugs (ampicillin, amoxicillin/clavulanate, ceftazidime) in nosocomial and complicated community-acquired urinary tract infections is almost the same (30.6% and 42.3%; 77.2% and 57%; 63.4% and 76.1%, respectively)

What are the new findings?

- ▶ For the first time, the frequency of occurrence and the spectrum of sensitivity to antimicrobial agents of the main causative agents of chronic urinary infection in a cohort of comorbid patients (recurrent urolithiasis and coronary heart disease (CHD)) were investigated
- ▶ In patients with recurrent urolithiasis in combination with CHD, the proportion of gram-positive coccas was increased against the background of calculous pyelonephritis with a simultaneous decrease in the proportion of poly-resistant gram-negative infectious agents (nosocomial strains of *E. coli* and *K. pneumoniae*)

How might it impact the clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ The distribution of pathogens determines the choice of a drug for empirical antibacterial therapy and prevention. The increased frequency of gram-positive pathogens makes it necessary to use drugs with high anti-gram-positive activity more often, in particular inhibitor-protected aminopenicillins

Влияние возраста на развитие МКБ можно объяснить, в первую очередь, удлинением срока воздействия различных патогенетических факторов, а именно ухудшением обменных процессов в организме, нарушениями уродинамики, хроническими воспалительно-инфекционными процессами в мочевыводящих путях и клиническими проявлениями сопутствующей патологии. Многие авторы указывают на наличие корреляции между риском развития МКБ и метаболическим синдромом, а также на высокую социальную значимость этих заболеваний из-за их распространенности [2, 7–9].

Наиболее частым и серьезным осложнением МКБ являются различные формы пиелонефрита [8, 10]. Среди патологий, отягощающих течение калькулезного пиелонефрита, ведущее место занимает сахарный диабет, который ассоциируется со снижением иммунного ответа, ухудшением почечной гемодинамики, полинейропатией [3, 11].

Существуют значительные отличия в чувствительности уропатогенов к антибактериальным препаратам в зависимости от фоновых заболеваний, а также от региона одной страны [1, 7, 8, 12].

Сопутствующие заболевания могут значительно изменять распределение возбудителей по относительным частотам встречаемости, что имеет принципиальное практическое значение. Например, декомпенсированный сахарный диабет ассоциирован с повышенной частотой грамположительной мочевой инфекции [3]. При тяжелом иммунодефиците нередки атипичные, малохарактерные возбудители, однако первичное инфицирование полирезистентными штам-

мами при иммунодефиците случается настолько редко, что этот риск при выборе лекарственного препарата можно и не учитывать¹.

Очень частым, значимым для практической урологии, но сравнительно малоизученным, является сочетание нефролитиаза и ишемической болезни сердца (ИБС). По нашим собственным наблюдениям, доля таких пациентов в стационарах урологического профиля иногда превышает 30% от общего числа госпитализированных по поводу МКБ. Результаты лечения не всегда удовлетворительны, причем как с точки зрения хирургической составляющей, так и со стороны лекарственной терапии. Ранее проведенные исследования делают акцент главным образом на антиангинальной и антиаритмической терапиях в рамках подготовки к оперативному лечению или указывают на преимущества той или иной методики по сравнению с оперативным удалением камня, в частности дистанционной литотрипсии [13, 14]².

Поскольку исследований антибиотикорезистентности уропатогенов у данной категории больных не проводилось, представляется актуальным изучить спектр основных инфекционных агентов, вызывающих хронический калькулезный пиелонефрит у пациентов с нефролитиазом, страдающих сопутствующей ИБС, а также изучить их чувствительность к основным антибактериальным препаратам, что позволит делать более обоснованный выбор лекарственной терапии в зависимости от клинической ситуации.

Цель – выявить основных возбудителей хронического калькулезного пиелонефрита и определить их антибиотикорезистентность у пациентов с нефролитиазом, сочетающимся с ИБС.

¹ Ермишина В.И. Оценка клинико-биохимических и иммунологических показателей в диагностике осложненного хронического пиелонефрита. Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2014.

² Давыдова С.С. Профилактика осложнений хронических сердечно-сосудистых заболеваний раннего послеоперационного периода после оперативных вмешательств на органах мочеполовой системы у мужчин. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2012. Капсаргин Ф.П. Клиническое обоснование выбора метода хирургического лечения мочекаменной болезни. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Красноярск; 2010.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ / MATERIAL AND METHODS

Дизайн исследования / Study design

Проведено ретроспективное эпидемиологическое исследование по типу «случай–контроль» с участием 181 пациента в возрасте от 57 до 82 лет, получившего лечение в условиях стационара урологического центра филиала № 1 ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. академика Н.Н. Бурденко» Минобороны России в 2014–2019 гг. (основная группа).

В качестве групп сравнения были взяты результаты микробиологического мониторинга возбудителей нозокомиальной инфекции в урологической клинике ГОУ «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» (СПбГМУ) Минздрава России, проведенного в 2018–2020 гг. [15], многоцентрового эпидемиологического исследования динамики антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в различных субпопуляциях пациентов «ДАРМИС-2018» (2019 г.) [16], а также многоцентрового эпидемиологического исследования антибиотикорезистентности возбудителей нозокомиальных инфекций «МАРАФОН» (2013–2014 гг.) [17].

Критерии включения и исключения / Inclusion and exclusion criteria

Критерий включения – наличие у пациента сочетанной патологии МКБ и ИБС (независимо от функционального класса стенокардии, наличия или отсутствия недостаточности кровообращения).

Критерии исключения:

- симптоматический нефролитиаз (гиперпаратиреоз, дисфункции почечных канальцев любого генеза, стриктура мочеточника, хроническая гемолитическая анемия, псориаз и т.д.);
- сопутствующие хронические инфекционные процессы другой локализации в стадии обострения;
- иммунодефицитные состояния (декомпенсированный сахарный диабет, злокачественные новообразования любой локализации и др.);
- тяжелая почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации менее 40 мл/мин);
- печеночная недостаточность;
- онкологические заболевания;
- возраст младше 18 лет.

Лабораторный анализ / Laboratory analysis

Проанализированы клинически значимые результаты бактериологических анализов мочи ($\text{КОЕ} \geq 10^3$)³. Отбор проб биологического материала осуществляли в соответствии с правилами, изложенными в методических указаниях МУ 4.2.2039-05 «Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории» [18].

Для выявления микроорганизмов среднюю порцию мочи, полученную в стерильных условиях в утреннее время, сеяли секторным методом Гоулда на агаре Эндо. Для дифференциальной диагностики, в частности энзимидентификации энтеробактерий по 20 биохимическим признакам, использовали пластину биохимическую, дифференцирующую энтеробактерии. В дальнейшем минимальную подавляющую концентрацию антибактериальных препаратов для выявленного микроорганизма определяли методом разведения на плотной питательной среде агара Мюллера–Хинтона (BBL, США). Результаты заносили в учетную книгу в виде антибиотикограмм.

³ КОЕ – колониеобразующая единица.

Статистический анализ / Statistical analysis

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировку, систематизацию исходной информации и визуализацию полученных результатов осуществляли в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft, США). Статистический анализ проводили с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США).

Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова–Смирнова (при числе исследуемых более 50). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывали с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Для описания категориальных данных указывали абсолютные значения и процентные доли. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполняли с использованием критерия χ^2 Пирсона. Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Этические аспекты / Ethical aspects

Изучались результаты исследований, ретроспективно выкопированные из первичной медицинской документации пациентов, которые были обезличены с начального этапа работы. Поэтому подписания информированного согласия не требовалось.

РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

Распределение возбудителей по относительной частоте встречаемости / Distribution of pathogens by relative frequency of occurrence

В группе пациентов, страдающих нефролитиазом на фоне сопутствующей ИБС, *Escherichia coli* была выявлена примерно в 1/4 случаев (24,8%) (табл. 1).

При микробиологическом мониторинге возбудителей нозокомиальной инфекции в урологической клинике СПбГМУ этот возбудитель выявлен у 28,2% пациентов. В исследовании «ДАРМИС-2018», отражающем распределение возбудителей при осложненных внебольничных инфекциях мочевых путей, частота обнаружения *E. coli* была значительно выше – 67,2%.

Proteus mirabilis встречался существенно реже – у 5% пациентов с МКБ на фоне ИБС, что несколько отличалось от данных урологической клиники СПбГМУ (2,9%) и почти полностью совпало с результатами исследования «ДАРМИС-2018» (4,6%).

Klebsiella pneumoniae выявлена у 18,3% больных основной группы в нашем исследовании, у 14,1% – в урологической клинике СПбГМУ, у 12,7% – в исследовании «ДАРМИС-2018».

Pseudomonas aeruginosa – неферментирующая грамотрицательная палочка, нередко являющаяся возбудителем нозокомиального пиелонефрита, простатита, особенно у оперированных пациентов. В нашем исследовании она встречалась у 11% больных, имеющих нефролитиаз и сопутствующую ИБС. В урологической клинике СПбГМУ и в исследовании «ДАРМИС-2018» показатели относительной частоты встречаемости *P. aeruginosa* составили 4,8% и 1,7% соответственно. Другие грамотрицательные палочки отмечены у 14,3% пациентов, страдающих нефролитиазом и ИБС.

Среди грамположительных возбудителей наибольшее значение имеют *Staphylococcus spp.* и *Enterococcus spp.* [19]. У пациентов основной группы встречаемость этих возбудителей составила

Таблица 1. Распределение возбудителей по относительной частоте встречаемости, %

Table 1. The distribution of causative agents by the relative occurrence rate, %

Возбудитель / Causative agent	Основная группа, n (%) / Main group, n (%) (n=181)	СПбГМУ, % / SPSMU, % (n=1022) [15]	ДАРМИС-2018, % / DARMIS-2018, % (n=734) [16]
<i>E. coli</i>	45 (24,8)*	28,2	67,2
<i>K. pneumoniae</i>	33 (18,3)	14,1	12,7
<i>P. aeruginosa</i>	20 (11,0)*	4,8	1,7
<i>P. mirabilis</i>	9 (5)	2,9	4,6
<i>Staphylococcus spp.</i>	19 (10,6)*	11,6	1,2
<i>Enterococcus spp.</i>	29 (16,0)*	20,9	8,0
Другие грамотрицательные возбудители суммарно / Other gram-negative causative agents	26 (14,3)*	17,5	4,6

Примечание. * Различия статистически достоверны ($p \leq 0,05$) между основной группой и результатами исследования «ДАРМИС-2018».

Note. * The differences are statistically significant ($p \leq 0.05$) between the main group and the results of the DARMIS-2018 study.

10,6% и 16% соответственно. В урологической клинике СПбГМУ грамположительные возбудители мочевой инфекции отмечались еще чаще – *Staphylococcus spp.* в 11,6% случаев, *Enterococcus spp.* в 20,9%; в исследовании «ДАРМИС-2018» – 1,2% и 8,0% соответственно.

Чувствительность уропатогенов к основным антибактериальным препаратам / Sensitivity of uropathogens to the main antibacterial drugs

E. coli

Чувствительность *E. coli* к аминопенициллинам, в т.ч. и ингибиторозащищенным, в настоящее время находится на низком уровне. Чувствительны не более 40% штаммов, выделенных у пациентов, страдающих нефролитиазом на фоне сопутствующей ИБС, и не более 57% штаммов, выделенных у больных с осложненной инфекцией мочевых путей по результатам исследования «ДАРМИС-2018» (табл. 2).

При микробиологическом мониторинге возбудителей нозокомиальной инфекции в урологической клинике СПбГМУ *E. coli* продемонстрировала несколько большую чувствительность как

к ингибиторозащищенному, так и к незащищенному ампициллину – 30,6% и 77,2% соответственно.

Неантисинегнойные цефалоспорины III поколения, в частности, цефотаксим, продемонстрировали более высокую активность в отношении *E. coli*, по крайней мере ее диких (негоспитальных) штаммов. Чувствительными к этому антибиотику оказались 75% штаммов, выделенных у пациентов с осложненной негоспитальной инфекцией мочевых путей («ДАРМИС-2018»), и лишь 48,8% штаммов, выделенных у больных нефролитиазом на фоне ИБС. В урологической клинике СПбГМУ чувствительность к цефотаксиму показали 61,4% штаммов *E. coli*.

Антисинегнойные цефалоспорины – цефтазидим (III поколение) и цефепим (IV поколение) ожидаемо оказались более эффективными в отношении негоспитальных штаммов: 76,1% и 76,5% соответственно («ДАРМИС-2018»). Однако госпитальные штаммы *E. coli*, для подавления которых эти препараты и предназначены, продемонстрировали соизмеримую устойчивость: чувствительны 63,4% и 78,8% штаммов соответственно (урологическая клиника СПбГМУ).

Пациенты, страдающие нефролитиазом на фоне ИБС, оказались носителями штаммов *E. coli*, обладающих высокой резистентностью

Таблица 2. Чувствительность к антибактериальным препаратам штаммов *E. coli*, выделенных у больных с различными видами инфекций мочевых путей, %Table 2. Sensitivity of *E. coli* strains, isolated from patients with various types of urinary tract infections, to antibacterial agents, %

Антибиотик / Antibacterial agent	Основная группа / Main group (n=45)	СПбГМУ / SPSMU (n=288) [15]	ДАРМИС-2018 / DARMIS-2018 (n=523) [16]
Ампициллин / Ampicillin	13,3*	30,6	42,3
Амоксициллин/клавуланат // Amoxicillin/clavunate	40,0*	77,2	57
Цефепим / Cefepime	51,1*	78,8	76,5
Цефотаксим / Cefotaxime	48,8**	61,4	75,0
Цефтазидим / Ceftazidime	33,3*	63,4	76,1
Ципрофлоксацин / Ciprofloxacin	42,2	47,5	60,6
Амикацин / Amikacin	95,5	93,1	98,4
Меропенем / Meropenem	97,7	99,3	99,4
Фосфомицин / Fosfomicin	97,7	–	97,7

Примечание. * Различия статистически достоверны ($p \leq 0,05$) между основной группой и результатами исследования «ДАРМИС-2018», а также данными урологической клиники СПбГМУ. ** Различия статистически достоверны ($p \leq 0,05$) между основной группой и данными урологической клиники СПбГМУ.

Note. * The differences are statistically significant ($p \leq 0.05$) between the main group and the results of the DARMIS-2018 study as well as data obtained by the SPSMU urologic clinic.

** The differences are statistically significant ($p \leq 0.05$) between the main group and data obtained by the SPSMU urologic clinic.

к антисинегнойным цефалоспорином (к цефтазидиму и цефепиму чувствительны 33,3% и 51,1% штаммов соответственно).

Фторхинолоны, в частности ципрофлоксацин, в настоящее время прогрессивно снижает свою эффективность даже в отношении негоспитальной *E. coli*: чувствительны 60,6% штаммов («ДАРМИС-2018»). Среди нозокомиальных штаммов чувствительными к ципрофлоксацину оказались менее половины – 47,5%. Соизмеримую чувствительность к данному препарату продемонстрировали штаммы *E. coli*, выделенные у пациентов, имеющих нефролитиаз и сопутствующую ИБС, – 42,2%.

К аминогликозиду III поколения амикацину были чувствительны более 90% штаммов *E. coli* в исследовании «ДАРМИС-2018» и в урологической клинике СПбГМУ. Среди штаммов *E. coli*, выделенных у пациентов основной группы нашего исследования, чувствительность к амикацину составила 95,5%.

В изучаемой группе пациентов, а также в многоцентровом исследовании «ДАРМИС-2018» и урологической клинике СПбГМУ *E. coli* оказалась высокочувствительной к меропенему (более 97% штаммов).

Фосфомицин в отношении *E. coli* продемонстрировал активность, соизмеримую с меропенемом, причем независимо от наличия осложняющих факторов (чувствительны более 97% штаммов).

K. pneumoniae

В урологической клинике *K. pneumoniae* в большинстве случаев выступает возбудителем нозокомиальных инфекционно-воспалительных процессов, поэтому в качестве группы сравнения целесообразно взять результаты микробиологического мониторинга возбудителей нозокомиальной инфекции в урологической клинике СПбГМУ.

K. pneumoniae, выделенная у пациентов, страдающих нефролитиазом на фоне ИБС, обладает очень низкой чувствительностью к нерезервным антибактериальным препаратам – цефотаксиму и ципрофлоксацину (24,2% и 3,0% соответственно) и даже цефтазидиму (51,5%) (табл. 3).

Условно приемлемую активность показали только препараты антисинегнойного резерва – амикацин и имипенем (60,6% и 75,7% соответственно). В урологической клинике СПбГМУ нерезервные цефотаксим и ципрофлоксацин оказались более эффективными по отношению к *K. pneumoniae* (33,3% и 30,6% соответственно). Чувствительность *K. pneumoniae* к цефтазидиму была соизмерима с цефотаксимом (36,1% и 33,3% соответственно). Амикацин и меропенем оказались несколько более эффективными (51,3% и 71,8% соответственно).

P. aeruginosa

P. aeruginosa считается типичным возбудителем нозокомиальных воспалительных процессов в урологической клинике. Чувствительность штаммов *P. aeruginosa*, выделенных у пациентов основной группы, оказалась низкой к ципрофлоксацину (15,3%) и антисинегнойным цефалоспорином – цефтазидиму и цефепиму (30% и 40% соответственно) (табл. 4).

Более высокую антисинегнойную активность продемонстрировали амикацин (60%), а также меропенем (65%). В урологической клинике СПбГМУ штаммы *P. aeruginosa*, выделенные у пациентов с нозокомиальной осложненной инфекцией мочевых путей, также обладали множественной лекарственной устойчивостью. В частности, ни к одному из препаратов, обладающих антисинегнойной активностью, не были чувствительны даже 70% штаммов данного возбудителя. Наилучшие результаты в этом исследовании показал

Таблица 3. Чувствительность к антибактериальным препаратам штаммов *K. pneumoniae*, выделенных у больных с различными видами инфекций мочевых путей, %

Table 3. Sensitivity of *K. pneumoniae* strains, isolated from patients with various types of urinary tract infections, to antibacterial agents, %

Антибиотик / Antibacterial agent	Основная группа / Main group (n=33)	СПбГМУ / SPSMU (n=144) [15]
Цефотаксим / Cefotaxime	24,2	33,3
Цефтазидим / Ceftazidime	51,5	36,1
Ципрофлоксацин / Ciprofloxacin	3,0*	30,6
Амикацин / Amikacin	60,6	51,3
Меропенем / Meropenem	–	71,8
Имипенем / Imipenem	75,7	–

Примечание. * Различия статистически достоверны ($p \leq 0,05$).

Note. * The differences are statistically significant ($p \leq 0,05$).

Таблица 4. Чувствительность к антибактериальным препаратам штаммов *P. aeruginosa*, выделенных у больных с различными видами инфекций мочевых путей, %

Table 4. Sensitivity of *P. aeruginosa* strains, isolated from patients with various types of urinary tract infections, to antibacterial agents, %

Антибиотик / Antibacterial agent	Основная группа / Main group (n=20)	СПбГМУ / SPSMU (n=49) [15]
Цефотаксим / Cefotaxime	30*	68,6
Цефтазидим / Ceftazidime	40	57,1
Ципрофлоксацин / Ciprofloxacin	15*	63,9
Амикацин / Amikacin	60	64,3
Гентамицин / Gentamicin	20	36,1
Меропенем / Meropenem	65	55,2

Примечание. * Различия статистически достоверны ($p \leq 0,05$).

Note. * The differences are statistically significant ($p \leq 0,05$).

цефтазидим, чувствительность к которому продемонстрировали 68,6% штаммов *P. aeruginosa*. Антисептическая активность меропенема оказалась неожиданно низкой – чувствительны были лишь 55,2% штаммов.

Staphylococcus spp.

Этот микроорганизм никогда не занимал лидирующих позиций по частоте встречаемости среди возбудителей неспецифических инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочеполовой системы. Общеизвестным маркером «госпитальности» *Staphylococcus spp.* служит его отношение к метициллину (оксациллину). Среди штаммов *Staphylococcus spp.*, выделенных у пациентов основной группы, устойчивыми к оксациллину были 78,9% (табл. 5), что соизмеримо с суммарной частотой встречаемости метициллин-резистентных *S. aureus* и *S. epidermidis*, выявленных по результатам исследования «МАРАФОН» (75,1%).

Препараты антиграмположительного резерва (ванкомицин, линезолид) оказались высокоэффективными в отношении *Staphylococcus spp.* как в основной группе пациентов, так и в исследовании «МАРАФОН» (89,5–100%). Ванкомицин-резистентный *Staphylococcus spp.* выделен у единичных больных с длительным анамнезом нефролитиаза, имеющих сопутствующую ИБС. Штаммов *Staphylococcus spp.*, устойчивых к линезолиду, не наблюдалось.

Enterococcus spp.

В урологической практике *Enterococcus spp.* сравнительно редко выступает в роли «первичного», изначального возбудителя инфекционного процесса. Более часто этот микроорганизм оказывается в роли суперинфекции после массивной антибактериальной терапии, особенно препаратами антиграмотрицательного резерва. По аналогии с чувствительностью *Staphylococcus spp.* к метициллину (оксациллину) ключевым маркером полирезистентности, «госпитальности», служит его отношение к аминопенициллинам, в частности к ампициллину.

Ампициллин-резистентный *Enterococcus spp.* встречался часто. Среди его штаммов, выделенных у пациентов основной группы, чувствительной к ампициллину оказалась половина (табл. 6). В урологической клинике СПбГМУ этот показатель был ниже – 28,3% (чувствительны 71,7% штаммов *Enterococcus spp.*).

Препараты антиграмположительного резерва, в частности ванкомицин, проявили высокую активность в отношении подавляющего большинства штаммов *Enterococcus spp.* (98–100%). Ванкомицин-резистентные штаммы *Enterococcus spp.* встречались единично и эпидемиологическую обстановку не определяли.

ОБСУЖДЕНИЕ / DISCUSSION

Распределение возбудителей неспецифических инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочеполовой системы побуждает к дискуссии. Обращает на себя внимание неожиданно низкая относительная частота встречаемости *E. coli* у пациентов с нефролитиазом на фоне сопутствующей ИБС – всего 24,8%. Тенденция к снижению этого показателя отмечена не только в нашем исследовании, но и в урологической клинике СПбГМУ (28,2%), где объектом изучения были наиболее тяжелые пациенты с осложненной нозокомиальной инфекцией мочевых путей [15]. В исследовании осложненной, но внебольничной инфекции мочевых путей «ДАРМИС-2018» доля *E. coli* составила 67,2% [16].

В группе пациентов с нефролитиазом на фоне ИБС снижение относительной частоты встречаемости *E. coli* сопровождалось повышением доли грамположительных кокков – суммарно 26,6%. В исследовании нозокомиальной осложненной инфекции мочевых путей, проведенном на базе урологической клиники СПбГМУ, наблюдалась та же тенденция [15]. Суммарная частота выявления грамположительных возбудителей составила 32,5%.

Увеличение доли грамположительных кокков за счет уменьшения относительной частоты встречаемости *E. coli*, на наш взгляд, является важной особенностью пациентов с нефролитиазом, рецидивирующим калькулезным пиелонефритом на фоне сопут-

Таблица 5. Чувствительность к антибактериальным препаратам штаммов *Staphylococcus spp.*, выделенных у больных с различными видами инфекций мочевых путей, %

Table 5. Sensitivity of *Staphylococcus spp.* strains, isolated from patients with various types of urinary tract infections, to antibacterial agents, %

Антибиотик / Antibacterial agent	Основная группа / Main group (n=19)	МАРАФОН* / MARATHON* (n=418) [17]
Оксациллин / Oxacillin	78,9	75,1
Эритромицин / Erythromycin	52,6**	71,5
Ванкомицин / Vancomycin	89,5	100,0
Цефтриаксон / Ceftriaxone	78,9	–
Линезолид / Linezolid	100,0	100,0

Примечание. * Осложненные нозокомиальные инфекции. ** Различие статистически достоверно ($p \leq 0,05$).

Note. * Complicated nosocomial infections. ** The difference is statistically significant ($p \leq 0,05$).

Таблица 6. Чувствительность к антибактериальным препаратам штаммов *Enterococcus spp.*, выделенных у больных с различными видами инфекций мочевых путей, %

Table 6. Sensitivity of *Enterococcus spp.* strains, isolated from patients with various types of urinary tract infections, to antibacterial agents, %

Антибиотик / Antibacterial agent	Основная группа / Main group (n=12)	СПбГМУ / SPSMU (n=1022) [15]
Ампициллин / Ampicillin	50,0	71,7
Ванкомицин / Vancomycin	100,0	98,0
Ципрофлоксацин / Ciprofloxacin	33,3	46,9
Гентамицин / Gentamicin	33,3	56,3

ствующей ИБС. Подобное явление отмечается и при осложненной нозокомиальной мочевиной инфекции, но там причина происходящего достаточно очевидна. Частое и длительное применение антибиотиков антиграммотрицательного резерва, например карбапенемов и антисинегнойных цефалоспоринов, создает предпосылки для активного размножения грамположительных возбудителей. Наиболее частым и характерным из них в данной ситуации является *Enterococcus spp.*, имеющий природную резистентность к карбапенемам и цефалоспоринам.

Пациенты с нефролитиазом и сопутствующими хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями массово не получают сверхагрессивную антибактериальную терапию, тем более резервными препаратами. Поэтому о частой суперинфекции *Enterococcus spp.* или метициллин-резистентных *S. aureus* в этой группе говорить не приходится. Следовательно, причина в другом. В настоящее время мы затрудняемся дать обоснованную трактовку, однако можно предположить взаимосвязь с нарушениями почечной гемодинамики, снижением местного иммунитета на фоне хронической недостаточности кровообращения и т.д.

По чувствительности к антибактериальным препаратам *E. coli*, выявленная у пациентов с нефролитиазом и ИБС, может рассматриваться как полирезистентная, нозокомиальная, очень сходная со штаммами этого возбудителя, выделенными в ходе микробиологического мониторинга возбудителей нозокомиальной инфекции в урологической клинике СПбГМУ [15]. Достаточную для эмпирического применения эффективность продемонстрировали лишь карбапенемы (меропенем), амикацин и фосфомидин. Антисинегнойные цефалоспорины, вплоть до недавнего времени выступавшие в качестве препаратов первой линии антиграммотрицательного резерва, постепенно утрачивают эту роль. Как ни странно, цефтазидим у пациентов с нефролитиазом и сопутствующей ИБС в отношении *E. coli* оказался менее действенным по сравнению с цефотаксимом, цiproфлоксацином и даже амоксициллином/клавуланатом. По всей видимости, утрата цефтазидимом своих позиций связана с чрезмерно широким, а иногда и стартовым назначением этого препарата при лечении пиелонефрита в различных стационарах.

Ситуация с *K. pneumoniae* у пациентов в нашем исследовании в целом напоминает положение с *E. coli*. Так же низка чувствительность возбудителя к цефалоспоринам (в т.ч. и антисинегнойным), а также фторхинолонам. Приемлемую (хотя и формально недостаточную для эмпирического применения) чувствительность продемонстрировали лишь амикацин и карбапенемы. В урологической клинике СПбГМУ *K. pneumoniae* также была в основном полирезистентной, однако частота встречаемости штаммов, устойчивых к амикацину и цефтазидиму, была на 11–14% ниже [15].

Чувствительность *P. aeruginosa* к антибактериальным препаратам как в нашей группе пациентов, так и в урологической клинике СПбГМУ [15] крайне низка. Ни один из антибиотиков не продемонстрировал формально достаточной для эмпирического применения (более 80% чувствительных штаммов) антисинегнойной активности. Тем не менее в группе больных, страдающих нефролитиазом на фоне ИБС, ситуация немного лучше по сравнению с упомянутой выборкой нозокомиальных возбудителей мочевиной инфекции – к меропенему были чувствительны 65% и 55,2% штаммов *P. aeruginosa* соответственно.

В настоящее время на отечественном рынке появились препараты полимиксинов для системного применения. Это одни из самых активных антисинегнойных средств, поэтому можно ожидать некоторых позитивных подвижек в проблеме лекарственной терапии нозокомиальных грамотрицательных инфекций. Существенным

лимитирующим фактором, особенно в урологии и нефрологии, является высокая нефротоксичность всех полимиксинов, соизмеримая с полиенами. Профиль безопасности амфотерицина В (препарата из группы полиенов) удалось довести до приемлемого уровня лишь посредством разработки микросомальных форм. Не исключено, что развитие фармакологической группы полимиксинов пойдет в аналогичном направлении.

Другим путем преодоления резистентности грамотрицательных нозокомиальных штаммов является дальнейшее совершенствование фармакологической группы ингибиторозащищенных β-лактамов. Наряду с широко известным и в целом хорошо себя зарекомендовавшим цефоперазоном/сульбактамом в клинической практике появились и активно применяются цефепим/сульбактам, цефтазидим/авибактам. Опыт их использования в урологии пока ограничен [6, 14].

Таким образом, распределение грамотрицательных возбудителей в группе больных, страдающих нефролитиазом, хроническим obstructивным пиелонефритом на фоне сопутствующей ИБС, сходно с таковым у пациентов с неосложненными инфекционно-воспалительными заболеваниями органов мочеполовой системы, а чувствительность грамотрицательных палочек – с показателями больных, имеющих нозокомиальные инфекции мочевых путей.

Staphylococcus spp. и *Enterococcus spp.* никогда не определяли эпидемиологическую обстановку в урологической клинике. Грамположительные возбудители обычно выступают в роли суперинфекции у тяжелых, в т.ч. и коморбидных, пациентов. Кроме того, грамположительные кокки могут быть первичной инфекцией у больных с иммунодефицитом. Терапия таких пациентов осложняется необходимостью четкой диагностики возбудителя, т.к. большинство серийно применяемых в урологической практике антибактериальных препаратов, включая резервные, не способны подавлять госпитальные штаммы *Staphylococcus spp.*, у них отсутствует антиэнтерококковая активность.

Полирезистентных штаммов *Staphylococcus spp.* и *Enterococcus spp.* выявлено много как в нашем исследовании, так и в ходе микробиологического мониторинга возбудителей нозокомиальной инфекции в урологической клинике СПбГМУ [15]. Если с распространением метициллин-резистентных *S. aureus* и *S. epidermidis* в сложившейся ситуации что-либо сделать затруднительно (для этого нужно значительно сократить применение карбапенемов и других антибиотиков резерва в отделениях урологии и интенсивной терапии, что возможно только немедицинскими методами – нормированием потребления или административным запретом на их назначение в определенных ситуациях), то с распространением ампициллин-резистентного *Enterococcus spp.* можно реально побороться. По крайней мере локально – на уровне урологического стационара. Необходимо отказаться от использования ингибиторозащищенных аминопенициллинов по всем показаниям, кроме энтерококковой суперинфекции (выявленной бактериологически или лишь предполагаемой эмпирически), и не применять эти препараты для эмпирической антибактериальной профилактики при оперативных вмешательствах на органах мочеполовой системы.

Случай рецидивирующего нефролитиаза в сочетании с ИБС – именно та, в целом нечастая, ситуация, когда представляется оправданным эмпирическое применение ингибиторозащищенных аминопенициллинов для подавления мочевиной инфекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

У пациентов с рецидивирующей МКБ в сочетании с ИБС на фоне калькулезного пиелонефрита увеличена доля грамположительных

кокков с одновременным снижением доли полирезистентных граммотрицательных инфекционных агентов (нозокомиальные штаммы *E. coli* и *K. pneumoniae*).

Распределение возбудителей определяет выбор препарата для эмпирической антибактериальной терапии и профилактики. По-

вышенная частота встречаемости грамположительной мочевой инфекции у коморбидных больных, страдающих нефролитиазом с сопутствующей ИБС, вынуждает чаще использовать препараты с высокой антиграмположительной активностью, в частности ингибиторозащищенные аминопенициллины.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Marien T., Mass A.Y., Shah O. Antimicrobial resistance patterns in cases of obstructive pyelonephritis secondary to stones. *Urology*. 2015; 85 (1): 64–8. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2014.10.007>.
2. Kulchenko N.G., Chibisov S.M., Eremina I.Z., et al. Dinamic changes of the microflora sensitivity to antibiotics in patients with chronic calculous pyelonephritis. *Res J Pharm Technol*. 2017; 10 (3): 683–6. <https://doi.org/10.5958/0974-360X.2017.00127.5>.
3. Петров В.И., Винаров А.З., Векильян М.А., Кульченко Н.Г. Изменение структуры возбудителей калькулезного пиелонефрита, осложненного сахарным диабетом 2 типа, в урологическом стационаре Волгограда. *Урология*. 2016; 4: 58–62.
4. Каприн А.Д., Гафанов Р.А., Миленин К.Н. Пиелонефрит: клиника, диагностика и лечение. *Лечащий врач*. 2002; 11: 16–9.
5. Аполихин О.И., Сивков А.В., Москалева Н.Г. и др. Анализ уронефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации за десятилетний период (2002–2012 гг.) по данным официальной статистики. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2014; 2: 4–13.
6. EAU. Guidelines. Urological infections. URL: <https://uroweb.org/guidelines/urological-infections/chapter/the-guideline> (дата обращения 12.08.2022).
7. Круглыкова Л.В., Величко Д.Н., Сулима М.В. и др. Осложнения антибактериальной терапии инфекционных заболеваний мочеполовых органов. В кн.: Актуальные вопросы урологии. Материалы XI научно-практической конференции урологов Дальнего Востока. Благовещенск–Хэйхе (КНР), 19–21 сентября 2013 г. Благовещенск; 2013: 81–8.
8. Кульченко Н.Г., Векильян М.А. Анализ антибактериальной чувствительности *E. coli* у пациентов с хроническим калькулезным пиелонефритом. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. 2016; 3: 125–31.
9. Шикина И.Б. Обеспечение безопасности пациентов пожилого и старческого возраста в условиях стационара. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2007; 6: 44–45.
10. Hamasuna R., Takahashi S., Nagae H., et al. Obstructive pyelonephritis as a result of urolithiasis in Japan: diagnosis, treatment and prognosis. *Int J Urol*. 2015; 22 (3): 294–300. <https://doi.org/10.1111/iju.12666>.
11. Гаджиева З.К. Особенности подхода к диагностике и лечению

- рецидивирующих инфекций нижних мочевыводящих путей. *Урология*. 2013; 3: 84–91.
12. Галкин В.В., Малев И.В., Довгань Е.В. и др. Эффективность и безопасность цефиксима и ципрофлоксацина при остром цистите (многоцентровое рандомизированное исследование). *Урология*. 2011; 1: 13–6.
13. 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; 16 (1): 39–56.
14. Перепанова Т.С. Федеральные клинические рекомендации «Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов – 2015 г.». *Терапевтический архив*. 2016; 88 (4): 100–4. <https://doi.org/10.17116/terarkh2016884100-104>.
15. Слесаревская М.Н., Спиридонова А.А., Краснова М.В. и др. Микробиологический мониторинг возбудителей нозокомиальной инфекции в урологической клинике. *Урологические ведомости*. 2020; 10 (4): 293–300. <https://doi.org/10.17816/uroved54607>.
16. Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В. и др. Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты многоцентрового исследования «ДАРМИС-2018». *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2019; 21 (2): 134–46. <https://doi.org/10.36488/stac.2019.2.134-146>.
17. Романов А.В., Дехнич А.В., Сухорукова М.В. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Staphylococcus aureus* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» 2013–2014. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2017; 19 (1): 57–62.
18. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. МУ 4.2.2039—05 «Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории». URL: https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=4750 (дата обращения 12.08.2022).
19. Сычева М.В., Карташова О.Л., Щепитова Н.Е., Сафронов А.А. Антибиотикорезистентность бактерий рода *Enterococcus*, выделенных из организма человека в норме и при патологии. *Антибиотики и химиотерапия*. 2016; 61 (7-8): 27–32.

REFERENCES:

1. Marien T., Mass A.Y., Shah O. Antimicrobial resistance patterns in cases of obstructive pyelonephritis secondary to stones. *Urology*. 2015; 85 (1): 64–8. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2014.10.007>.
2. Kulchenko N.G., Chibisov S.M., Eremina I.Z., et al. Dinamic changes of the microflora sensitivity to antibiotics in patients with chronic calculous pyelonephritis. *Res J Pharm Technol*. 2017; 10 (3): 683–6. <https://doi.org/10.5958/0974-360X.2017.00127.5>.
3. Petrov V.I., Vinarov A.Z., Vekilyan M.A., Kulchenko N.G. Changes in the structure of pathogens of calculous pyelonephritis complicated with diabetes mellitus type II, in the hospital urology of the city of Volgograd. *Urologiya*. 2016; 4: 58–62 (in Russ.).
4. Kaprin A.D. Gafanov R.A. Milenin K.N. Pyelonephritis: clinics, diagnosis and treatment. *Lechaschi vrach*. 2002; 11: 16–9 (in Russ.).

5. Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Moskaleva N.G., et al. Analysis of the urological morbidity and mortality in the Russian Federation during the 10-year period (2002–2012) according to the official statistics. *Experimental & Clinical Urology*. 2014; 2: 4–13 (in Russ.).
6. EAU. Guidelines. Urological infections. Available at: <https://uroweb.org/guidelines/urological-infections/chapter/the-guideline> (accessed 12.08.2022).
7. Kruglyakova L.V., Velichko D.N., Sulima M.V., et al. Complications of antibacterial therapy of genitourinary organs infectious diseases. In: Topical issues of urology. Materials of the Scientific and Practical Conference of Urologists of the Far East. Blagoveshchensk–Heihe (China), September 19-21, 2013. Blagoveshchensk; 2013: 81–8 (in Russ.).

8. Kulchenko N.G., Vekilyan M.A. Analysis of antibiotic sensitivity of *E. coli* in patients with chronic calculous pyelonephritis. *RUDN Journal of Medicine*. 2016; 3: 125–31 (in Russ.).
9. Shikina I.B. Ensuring the safety of elderly and senile patients in a hospital setting. *Problems of Social Hygiene, Public Health and History of Medicine, Russian Journal*. 2007; 6: 44–45 (in Russ.).
10. Hamasuna R., Takahashi S., Nagae H., et al. Obstructive pyelonephritis as a result of urolithiasis in Japan: diagnosis, treatment and prognosis. *Int J Urol*. 2015; 22 (3): 294–300. <https://doi.org/10.1111/iju.12666>.
11. Gadzhieva Z.K. Features of the approach to the diagnosis and treatment of recurrent infections of the lower urinary tract. *Urologiia*. 2013; 3: 84–91 (in Russ.).
12. Galkin V.V., Malev I.V., Dovgan E.V., et al. Efficacy and safety of cefixim and ciprofloxacin in acute cystitis (a multicenter randomized trial). *Urologiia*. 2011; 1: 13–6 (in Russ.).
13. Palagin I.S., Sukhorukova M.V., Dekhnich A.V., 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.).
14. Perepanova T.S. The 2015 Federal Clinical Guidelines for antimicrobial therapy and prevention of infections of the kidney, urinary tract, and male genitals. *Terapevticheskii arkhiv*. 2016; 88 (4): 100–4 (in Russ.). <https://doi.org/10.17116/terarkh2016884100-104>.
15. Slesarevskaya M.N., Spiridonova A.A., Krasnova M.V., 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.). <https://doi.org/10.17816/uroved54607>.
16. Palagin I.S., Sukhorukova M.V., Dekhnich A.V., et al. Antimicrobial resistance of pathogens causing community-acquired urinary tract infections in Russia: results of the multicenter study “DARMIS-2018”. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2019; 21 (2): 134–46 (in Russ.). <https://doi.org/10.36488/cmasc.2019.2.134-146>.
17. Romanov A.V., Dekhnich A.V., Sukhorukova M.V., et al. Antimicrobial resistance of nosocomial *Staphylococcus aureus* isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study “MARATHON” 2013–2014. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2017; 19 (1): 57–62 (in Russ.).
18. Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being. MU 4.2.2039—05 “Technique of collecting and transporting biomaterials to microbiological laboratories”. Available at: https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=4750 (in Russ.) (accessed 12.08.2022).
19. Sycheva M.V., Kartashova O.L., Shchepitova N.E., Safronov A.I.A. Antibiotic resistance of *Enterococci* isolated from healthy humans and patients with various pathologies. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2016; 61 (7-8): 27–32 (in Russ.).

Сведения об авторах

Рюк Руслан Валерьевич – к.м.н., начальник урологического отделения филиала № 1 ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. академика Н.Н. Бурденко» Минобороны России (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8335-030X>; РИНЦ SPIN-код: 5478-9593.

Яровой Сергей Константинович – д.м.н., главный научный сотрудник, врач – клинический фармаколог Научно-исследовательского института урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4543-1480>; РИНЦ SPIN-код: 2848-7750.

Шикина Ирина Борисовна – д.м.н., доцент, главный научный сотрудник отделения научных основ организации здравоохранения ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1744-9528>; Scopus Author ID: 6602992806; РИНЦ SPIN-код: 1177-5340. E-mail: shikina@mednet.ru.

About the authors

Ruslan V. Royuk – MD, PhD, Head of Urological Department, branch no. 1 of Burdenko Main Military Clinical Hospital (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8335-030X>; RSCI SPIN-code: 5478-9593.

Sergey K. Yarovoy – Dr. Med. Sc., Chief Researcher, Clinical Pharmacologist, Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of National Medical Research Center of Radiology (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4543-1480>; RSCI SPIN-code: 2848-7750.

Irina B. Shikina – Dr. Med. Sc., Associate Professor, Chief Researcher, Department of Scientific Foundations of Health Organization, Central Research Institute of Healthcare Organization and Informatization (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1744-9528>; Scopus Author ID: 6602992806; RSCI SPIN-code: 1177-5340. E-mail: shikina@mednet.ru.