

Динамический анализ антибиотикорезистентности штаммов *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus* у пациентов с инфекцией мочевыводящих путей специализированного психического стационара

Н. Н. МИТРОФАНОВА, *И. А. СОРОКИН

Пензенский государственный университет Медицинский институт, Пенза, Россия

Резюме

Инфекция мочевыводящих путей (ИМП) является одной из самых распространённых инфекций, приобретаемых в психиатрических стационарах. Целью данного исследования являлся анализ изменения активности антибиотиков в отношении *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus* и их концентрации у пациентов специализированного психиатрического стационара, необходимый для динамического анализа антибиотикорезистентности и предотвращения её развития в будущем. Ретроспективно проанализировано 144 результата (34 мужчины и 110 женщин) с выявленной ИМП за период с 2017 по 2019 и 2021 гг., возбудителями которой являлись казуативный патоген — *E. coli* ($n=82$) и представитель грамположительной флоры — *S. aureus* ($n=62$). Полученные результаты позволяют судить о том, что антибиотикорезистентность возбудителей ИМП может иметь отрицательный тренд на распространённость устойчивых штаммов. Ципрофлоксацин являлся наиболее активным антибиотиком в отношении ИМП, вызванной *E. coli*. *S. aureus* обладает большей резистентностью к антибиотикам и имеет большую предрасположенность к фиксации в мочевыводящих путях за счёт создания биоплёнок.

Ключевые слова: инфекция мочевыводящих путей, кишечная палочка, золотистый стафилококк, антибиотикорезистентность, психиатрические стационары.

Для цитирования: Митрофанова Н. Н., Сорокин И. А. Динамический анализ антибиотикорезистентности штаммов *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus* у пациентов с инфекцией мочевыводящих путей специализированного психического стационара. *Антибиотики и химиотерапия*. 2024; 69 (5–6): 48–54. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-5-6-48-54>. EDN: YWVRWZ.

Dynamic Analysis of Antibiotic Resistance of *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* Strains in Patients with Urinary Tract Infections in a Specialized Psychiatric Hospital

NATALIA N. MITROFANOVA, *ILYA A. SOROKIN

Medical Institute of Penza State University, Penza, Russia

Abstract

Urinary tract infection (UTI) is one of the most common infections acquired in psychiatric hospitals. The aim of this study was to analyze the change in antibiotic activity against *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* and their concentrations in patients at a specialized psychiatric hospital, which is necessary for the dynamic analysis of antibiotic resistance and to prevent its future development. The authors retrospectively analyzed 144 outcomes (34 men and 110 women) with an identified UTI, the causative pathogens of which were *E. coli* ($N=82$) and a representative of the gram-positive flora, *S. aureus* ($N=62$). The results suggest that antibiotic resistance of UTI pathogens may have a negative trend on the prevalence of resistant strains. Ciprofloxacin was the most active antibiotic against UTIs caused by *E. coli*. *S. aureus* is more resistant to antibiotics and has a greater predisposition to fixation in the urinary tract due to the creation of biofilms.

Keywords: urinary tract infection, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, antibiotic resistance, psychiatric hospitals.

For citation: Mitrofanova N. N., Sorokin I. A. Dynamic analysis of antibiotic resistance of *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* strains in patients with urinary tract infections in a specialized psychiatric hospital. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2024; 69 (5–6): 48–54. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-5-6-48-54>. EDN: YWVRWZ.

Введение

Инфекция мочевыводящих (ИМП) вызывается как грамотрицательными, так и грамположительными бактериями. Наиболее распространён-

ным возбудителем как неосложнённых, так и осложнённых ИМП является уропатогенная кишечная палочка (УРЕС) [1]. УРЕС отличается от других штаммов *Escherichia coli* наличием факто-

*Адрес для корреспонденции:
E-mail: iluh30072001@yandex.ru



*Correspondence to:
E-mail: iluh30072001@yandex.ru



EDN: YWVRWZ

ров патогенности, среди которых адгезины играют первостепенную роль. Однако, не смотря на связь ИМП с UPEC, обладающей повышенным сродством к IM-рецептору клеток эпителия мочевого пузыря, она может вызываться штаммом, фенотипически идентичным таковому у комменсальных кишечных изолятов [2, 3]. Отдельное место в структуре возбудителей ИМП занимает *Staphylococcus aureus*. Особое значение при этом имеет полирезистентный или метициллинорезистентный золотистый стафилококк (MRSA), появление которого напрямую связано с повсеместным применением и распространением антибиотиков [4, 5]. Возбудители из локальных очагов, например, мочевыводящих путей, обычно менее устойчивы к антибиотикам по сравнению с выделенными из крови штаммами MRSA [6].

На развитие ИМП, помимо возраста, влияют такие факторы, как диабет, травмы спинного мозга, длительная катетеризация [7]. Пожилые люди с психическими заболеваниями чаще испытывают местные симптомы ИМП, в отличие от психически здоровых людей, что однако не исключает вероятность инфицирования последних [8]. Иногда при ИМП возможно развитие септического состояния с последующим развитием вторичных инфекционных очагов. Возможен также гематогенный и лимфогенный путь инфицирования самой мочевыводящей системы.

Одним из предрасполагающих факторов развития вторичной ИМП является бактериальная пневмония (БП), нередко ассоциируемая с вирусной инфекцией [9]. Частым возбудителем как ИМП, так и БП с экзогенным или эндогенным источником инфицирования является *Klebsiella pneumoniae* [10, 11]. Психические заболевания и пневмония могут являться сопутствующими звеньями при развитии ИМП. Совокупность патологических процессов свидетельствует об исходном глубоком поражении головного мозга, что является фактором неблагоприятного исхода при пневмонии, которая ассоциируется с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря и последующим возникновением цистита [12–16].

Развитию рецидивирующих инфекционных процессов и суперинфекций также может способствовать приём нейролептиков, обладающих миелотоксическим побочным действием [10]. Одним из предрасполагающих факторов развития ИМП являются почечные камни, в особенности коралловидный нефролитиаз. В 49–68% случаев они прямо ассоциированы с ИМП, вызванной микроорганизмами, продуцирующими уреазу [17, 18]. Доказано тератогенное отягощение ИМП, что может быть актуально для фертильных женщин, имеющих расстройства психики. Так, у 81,9% беременных пациенток отмечалась угроза выкидыша, у 73,4% — анемия, у 25,5% — развитие ге-

стоза, в 30% случаев наблюдались нарушения функционального состояния плода. Наиболее частыми возбудителями ИМП у беременных являлись *E. coli* (60,6%), *K. pneumoniae* (13,8%) и *Enterococcus saprophyticus* (10,6%). Во избежание развития осложнений со стороны матери и плода, при подозрении на ИМП, рекомендуется наряду с рутинными методами диагностики проводить бактериологическое исследование мочи [19, 20].

Опасность вышеперечисленных инфекционных процессов заключается в сложности их лечения, особенно при наличии нозокомиального источника. Проблема рациональной антибиотикотерапии (АТ) является одной из наиболее актуальных в современной медицине. Даже мощный арсенал антибактериальных средств зачастую не гарантирует благоприятный исход и отсутствие риска развития осложнений [21].

Лечение ИМП антибиотиками приводит не только к более быстрому разрешению симптомов, но и способствует формированию устойчивых уропатогенных и комменсальных бактерий, а также отрицательно влияет на эубиоз. Ещё в 2006 г. сравнительный фармакоэкономический анализ так называемой «нестандартной» терапии антибиотиками при ИМП, которая проводилась с соблюдением рекомендаций по эмпирическому выбору противомикробного средства, и терапии с выполнением микробиологической диагностики показал явные преимущества последней [22]. Поскольку уропатогены становятся всё более устойчивыми к доступным антибиотикам, изучаются альтернативные стратегии лечения ИМП [1].

Так, обучение медсестёр и медицинских работников в сочетании с использованием разработанного протокола ASM/UTI может значительно сократить назначение антибиотиков при ИМП в учреждениях долгосрочного ухода [15]. Несоблюдение же стандартов, рекомендаций в терапии и диагностике определяет низкую результативность лечения и перерасход ресурсов здравоохранения [22]. Экономические потери в мире, ассоциируемые с мероприятиями, направленными на диагностику и лечение ИМП, составляют от 100 до 200 млн евро ежегодно. Только в США затраты на лечение ИМП составляют порядка 2 млн долларов в год при регистрации 8,6 млн обращений в медицинские учреждения [23, 24].

Однако сложность состоит не только в своевременной и специфической АТ, но и в правильной комбинации антибиотиков, знания «антибиотического анамнеза» и вида возбудителя. Например, было выявлено, что при первоначальном добавлении бета-лактамов антибиотиков и последующем применении аминогликозидов у *Pseudomonas aeruginosa* развивается множественная устойчивость. Если же сначала использовать аминогликозиды с последующим добавлением в среду бета-

лактамов, то культура приобретёт чувствительность к антибиотикам аминогликозидного ряда. Приобретение гиперчувствительности к одному виду антибиотиков в процессе развития резистентности к другому получило название коллатеральной чувствительности [25]. Следствием течения и хронизации инфекционных процессов при совокупности всех сопутствующих обстоятельств является рост среди показателя «потерянные годы потенциальной жизни» (ПППЖ), иными словами, происходит избыточная смертность среди пациентов с психическими расстройствами и гнойно-септическими заболеваниями [26].

До сих пор остаётся не ясной причина роста клинической значимости ИМП. Вероятно, это может быть связано с изжившей себя, но всё ещё поддерживающейся среди урологов и микробиологов догмой о стерильности мочи. Данный стереотип повлёк за собой невключение анализа микробиома органов мочевой системы в таких фундаментальных исследованиях, как «Human microbiome project». Только начиная с 2004 г. в первую очередь с отечественных работ начался постепенный пересмотр взглядов, связанный с накоплением прямых и косвенных экономических, статистических данных, доказывающих ошибочность предположения об асептичности урины [27].

Так же росту заболеваемости могла способствовать этиологическая структура патогенов. На протяжении долгого времени в работах, в том числе и зарубежных авторов, указывалось на то, что единственным возможным возбудителем практически во всех случаях ИМП является стандартный патоген *E. coli*, поэтому методики лечения были сосредоточены на АТ против семейства Enterobacteriaceae и, в редких случаях, включали возможность использования терапии против иных форм уропатогенов. Сейчас данное семейство по-прежнему занимает лидирующую позицию в структуре этиологии ИМП, однако в последние годы сформировался большой пласт медленно растущих, анаэробных микроорганизмов, которые не могут быть обнаружены при бактериологическом исследовании на наличие других возбудителей. Не последнюю роль в увеличении значимости нетипичных для ИМП инфекционных агентов и резистентности типичных штаммов, как было указано выше, сыграло повсеместное назначение эмпирической АТ до получения результата бактериологического исследования.

В рекомендации от European Association of Urology (EAU) долгое время была указана терапия, нацеленная, в первую очередь, на казуальные патогены. Таким образом, помимо аэробных микроорганизмов существует обширный пласт трудно культивируемых, в том числе анаэробных возбудителей ИМП, антибиотикорезистентность которых практически не изучена [7, 27].

Цель исследования — динамическое изучение изменения активности антибиотиков в отношении *E. coli* и *S. aureus* и их концентрации у пациентов специализированного психиатрического стационара.

Материал и методы

Ретроспективно было проанализировано 144 результата анализа мочи на антибиотикорезистентность с выявленной ИМП, которая обнаруживалась как у мужского ($n=34$), так и у женского пола ($n=110$). Этиологическими агентами являлись казуальный патоген *E. coli* ($n=82$) и представитель грамположительной флоры *S. aureus* ($n=62$). Данные микроорганизмы являлись этиологической основой нашего исследования, поскольку именно они в подавляющем большинстве случаев являлись возбудителями ИМП у пациентов специализированного психиатрического стационара. Активность антибиотиков в отношении *E. coli* и *S. aureus* рассматривалась за период 2017–2019 гг. и 2021 г. Выборке подвергались препараты, наиболее часто применяемые для оценки эффективности АТ. Исследование включало определение концентрации КОЕ ($n=89$) рассматриваемых возбудителей. 2020 г. и 2021 г. у *S. aureus* был исключён из выборки из-за малого количества анализов.

Статистическая обработка данных проводилась в пакете программ Microsoft Office 2020. Активность антибиотиков определялась путём расчёта процентных отношений между «устойчивым» и «чувствительным» результатом. «Малочувствительная» реакция микроорганизма относилась к первой группе. Данные по активности для каждого препарата представлялись в виде среднего значения и стандартного отклонения процента за весь период наблюдения ($M\pm m$). Зависимость полученных результатов оценивалась с использованием коэффициента Пирсона, значимость которого оценивалась с применением обратного распределения критерия Стьюдента (t -критерия). Для оценки степени соответствия изменения чувствительности антибиотиков относительно логарифмической трендовой модели использовался коэффициент достоверности аппроксимации (R^2).

Результаты исследования

Среди пациентов с инфекциями мочевыводящих путей специализированного психиатрического стационара доля мужчин составила 31%, а доля женщин — 69%. При этом обнаружилось, что ИМП, вызванной *E. coli*, страдает 32% мужчин и 68% женщин, в то время как ИМП, вызванной *S. aureus*, только 21% лиц мужского пола и 79% женского пола, по данным за 2017–2019 гг.

Цефтриаксон обладал наибольшей и стабильной активностью ($45,1\pm 6,3$) в отношении *E. coli*, что характеризуется низким значением коэффициента аппроксимации ($R^2=0,12$) и относительно небольшим стандартным отклонением от процентного отношения эффективности АТ. Гентамицин и амикацин обладали меньшей активностью в отношении *E. coli*, чем цефтриаксон в 2017–2019 гг., однако в 2021 г. смогли её превзойти. При этом амикацин в 2021 г. продемонстрировал наилучшую эффективность среди всех препаратов за весь период наблюдения (57,1%). И гентамицин, и амикацин, несмотря на крайне низкую эффективность в 2017 г., смогликратно её увеличить, на что

Таблица 1. Оценка динамики эффективности гентамицина, амикацина, цефтриаксона, левофлоксацина в отношении *E. coli* (%)**Table 1.** Assessment of the effectiveness dynamics of gentamicin, amikacin, ceftriaxone, levofloxacin against *E. coli* (%)

Антибиотики	Эффективность АТ за год, %				Средняя эффективность АТ, %	Коэффициент аппроксимации (R ²)
	2017 (n=37)	2018 (n=103)	2019 (n=78)	2021 (n=61)		
Гентамицин	6,6	13,6	23,8	47,6	22,9±17,9	0,79
Амикацин	0	7,1	25	57,1	22,3±22,3	0,78
Цефтриаксон	—	50	38	47,4	45,1±6,3	0,12
Левофлоксацин	37,5	11,8	15	—	21,4±14,0	0,78

Примечание. Здесь и в табл. 2: АТ — антибиотикотерапия.

Note. Here and table 2: АТ — antibiotic therapy.

Таблица 2. Оценка динамики эффективности ципрофлоксацина, гентамицина, клиндамицина, левофлоксацина в отношении *S. aureus* (%)**Table 2.** Assessment of the effectiveness dynamics of ciprofloxacin, gentamicin, clindamycin, levofloxacin against *S. aureus* (%)

Антибиотики	Эффективность АТ за год, %			Средняя эффективность АТ, %	Коэффициент аппроксимации (R ²)
	2017 (n=70)	2018 (n=56)	2019 (n=52)		
Ципрофлоксацин	5,5	10,5	18,8	11,6±6,7	0,92
Гентамицин	61,1	11,1	16,6	29,6±27,4	0,79
Клиндамицин	11,8	5,9	11,1	9,6±3,2	0,07
Левофлоксацин	5,9	6,6	13,3	8,6±4,0	0,69

Таблица 3. Корреляционные отношения между различными антибиотиками в зависимости от этиологии ИМТ

Сравнение антибиотиков/Корреляционные отношения	Аминогликозиды: гентамицин и амикацин (<i>E. coli</i>)	Фторхинолоны: ципрофлоксацин и левофлоксацин (<i>S. aureus</i>) за 2017–2019 гг.	Левофлоксацин у <i>E. coli</i> и <i>S. aureus</i> за 2017–2019 гг.	Гентамицин у <i>E. coli</i> и <i>S. aureus</i> за 2017–2019 гг.
	2017–2019, 2021 гг.	(<i>S. aureus</i>) за 2017–2019 гг.	за 2017–2019 гг.	2017–2019 гг.
Коэффициент Пирсона (<i>r</i>)	0,99	0,95	-0,475	-0,74
Значимость	$p < 0,01$ ($p = 0,001745$)	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
Характер корреляции	Очень сильная прямая значимая	Очень сильная прямая незначимая	Слабая обратная незначимая	Умеренная обратная незначимая

указывает высокое значение коэффициента аппроксимации. Активность левофлоксацина в отношении *E. coli*, напротив, имела тенденцию к снижению ($R^2=0,78$). Все препараты, за исключением цефтриаксона, характеризовались высоким разбросом эффективности относительно среднего значения за наблюдаемый период (табл. 1.).

Наибольшей средней эффективностью в отношении *S. aureus* обладал гентамицин (29,6±27,4), демонстрируя трендом на развитие антибиотикорезистентности ($R^2=0,79$). Ципрофлоксацин и левофлоксацин обладали меньшей активностью в сравнении с гентамицином, однако имели тенденцию к росту эффективности. Наиболее стабильным, но слабо эффективным антибиотиком являлся клиндамицин. Все исследуемые препараты, используемые для АТ при ИМП, вызванной *S. aureus*, характеризовались высоким разбросом эффективности относительно среднего значения за наблюдаемый период (табл. 2).

Антибиотики из группы аминогликозидов и фторхинолонов, имели очень сильную прямую

корреляционную взаимосвязь в отношении *E. coli* и *S. aureus*, соответственно. Значимая зависимость наблюдалась внутри группы аминогликозидов, между гентамицином и амикацином ($p < 0,01$). Отсутствие значимой зависимости внутри группы фторхинолонов, между ципрофлоксацином и левофлоксацином, при наличии схожей взаимосвязи, может объясняться невключением в расчёт значений за 2021 г. по вышеуказанным причинам. Активность левофлоксацина и гентамицина в отношении *E. coli* и *S. aureus* не обладала значимой взаимосвязью и носила, соответственно, умеренный и высокий обратный характер (табл. 3).

Анализ изменения роста обнаруженной микрофлоры демонстрировал преобладание результатов с $10^{2,3,4}$ КОЭ у *S. aureus*, в то время как у *E. coli* — при 10^5 КОЭ и 10^7 КОЭ. Наибольшее количество *S. aureus* и *E. coli* приходилось на концентрацию 10^5 КОЭ (рисунок).

Обсуждение

Исходя из результатов исследования, можно подтвердить, что ИМП встречается на порядок чаще у женщин, чем у мужчин, что может объясняться анатомическим различием строения мочеиспускательного канала [9]. Уретра женщин имеет больший диаметр и располагается достаточно близко от анального отверстия, что в значительно большей степени детерминирует возможность проникновение патогенной микрофлоры из пищеварительной системы и влагалища в систему мочевыводящих путей. Вероятно, также существуют определённые гормональные детерминанты, которые влияют на предрасположенность к конкретному возбудителю ИМП, поскольку *S. aureus* был более специфичен к женскому полу, чем *E. coli*. В будущем это может потребовать изменения подхода к использованию антибиотиков в зависимости от пола пациента.

Наибольшей активностью в отношении *E. coli* обладал цефтриаксон, без тренда на изменение ($R^2=0,12$), что может указывать на высокую устойчивость к возникновению резистентности к данному препарату. Эффективность левофлоксацина не была высокой и снижалась со временем. Активность гентамицина и амикацина в отношении *E. coli*, напротив, увеличивалась. Полученные данные тенденций, свидетельствующие о росте эффективности препаратов, в совокупности со значимой ($r=0,99$; $p<0,01$) высокой прямой корреляцией при лечении ИМП, вызванной *E. coli*, свидетельствуют о высокой вероятности формирования устойчивых ко всем аминогликозидам штаммов, при развитии резистентности хотя бы к одному препарату из группы.

Несмотря на то, что в 2017 г. наблюдалась высокая эффективность гентамицина в отношении *S. aureus* (61,1%), в последствии она значительно снизилась ($R^2=0,79$). Рост восприимчивости *S. aureus* к фторхинолонам II и III поколения имел прямую очень сильную корреляционную взаимосвязь ($r=0,95$), что может быть связано со сходным химическим строением и механизмом действия. Полученные данные в совокупности с трендом на рост эффективности цiproфлоксацина ($R^2=0,92$) и левофлоксацина ($R^2=0,69$) также указывают на формирование устойчивости ко всем фторхинолонам, при развитии резистентности хотя бы к одному препарату из данной группы, что схоже с изменениями активности аминогликозидов при лечении ИМП, вызванной *E. coli*, описанных ранее. Экстраполирование по-

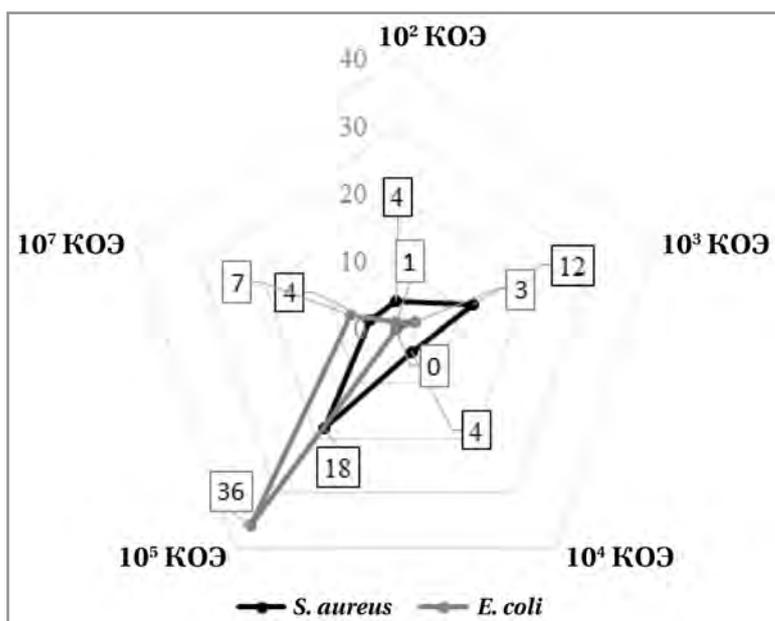


Диаграмма различной концентрации *E. coli* и *S. aureus* за период 2017–2019 гг.

Diagram of different concentrations in *E. coli* and *S. aureus* medium for the period of 2017–2019

добных изменений позволяет судить о развитии резистентности среди различных штаммов микроорганизмов при использовании препаратов из одной группы, что характерно для многих антибиотиков. Полученные результаты в будущем могут быть полезны медицинским работникам для предиктирования использования определённой АТ. Активность клиндамицина практически не изменялась и оставалась достаточно низкой в отношении *S. aureus* ($9,6\pm 3,2$), как и среди других вышеописанных препаратов, что указывает на более худший ответ на АТ у данного возбудителя ИМП по сравнению с *E. coli*.

Выбранные антибиотики чаще всего используются для обнаружения наиболее резистентных штаммов *S. aureus*, в том числе MRSA, поскольку их применение ограничено использованием на первых этапах развития инфекции препаратов широкого спектра действия, в том числе пенициллинов [4, 5, 22]. Однако, как показало наше исследование, при грамотном подходе к АТ и формированию приверженности к использованию протоколов существуют механизмы, позволяющие если не искоренить, то значительно снизить остроту проблемы формирования антибиотикорезистентности среди микроорганизмов [15, 25, 27].

Отрицательный характер умеренной и высокой взаимосвязи между применением, соответственно, левофлоксацина и гентамицина при ИМП, вызванной *E. coli* и *S. aureus*, требует дальнейшего изучения и может быть связан с совпадением периодов назначения препаратов при по-

явлении к ним чувствительности со стороны микроорганизмов.

При исследовании концентрации микроорганизмов обнаружилось, что *S. aureus* в меньшем количестве, чем *E. coli* обнаруживался в исследуемой моче. Данная особенность может объясняться меньшей предрасположенностью к созданию биоплёнок и неспособностью *E. coli* удерживаться на поверхности эпителия в условиях потока жидкости в сравнении с *S. aureus*, даже при высокой специфичности к M1 рецепторам эпителия мочевого пузыря, свойственной штаммам UPEC [2].

Заключение

Таким образом, полученные результаты и данные обзора литературы позволяют сделать вывод о том, что проблема антибиотикорезистентности возбудителей ИМП может иметь тенденцию как к распространению устойчивых

штаммов, так и к их снижению, на что указывало повышение активности аминокликозидов и фторхинолонов в отношении *E. coli* и *S. aureus*. Ципрофлоксацин являлся наиболее активным и стабильным антибиотиком при ИМП, вызванной *E. coli*. Существование отрицательной взаимосвязи между левофлоксацином и гентамицином при ИМП, вызванной *E. coli* и *S. aureus*, требует дальнейшего изучения. *S. aureus* выделялся в меньшей концентрации с мочой, чем *E. coli*, что может указывать на предрасположенность к лучшей фиксации в мочевыводящих путях за счёт создания биоплёнок. В совокупности с более низкой чувствительностью микроорганизма к антибиотикам создаются предпосылки к более сложному лечению ИМП, вызванной *S. aureus*.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

There is no conflict of interests.

Литература/References

1. Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infectious Disease Clinics*. 2014; 28 (1): 1–13. doi: 10.1016/j.idc.2013.09.003 Pmid: 24484571.
2. Бесхлебная В.А., Тринчина Е.В., Априкян П., Чеснокова В., Сокуренок Е. В. Молекулярно-генетический анализ адгезинов первого типа *Escherichia coli*. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2006; 141 (3): 315–319. [Beskhlebnaya V.A., Trinchina E.V., Aprikyan P., Chesnokova V., Sokurenko E. V. Molekulyarno-geneticheskij analiz adgezinov pervogo tipa *Escherichia coli*. Byulleten' Eksperimental'noj Biologii i Mediciny. 2006; 141 (3): 315–319. (in Russian)]
3. Бесхлебная В.А. Эволюционный и молекулярно-генетический анализ пилей первого типа *Escherichia coli*. Дис. Российский университет дружбы народов (РУДН), 2007. [Beskhlebnaya V.A. Evolyucionnyj i molekulyarno-geneticheskij analiz pilej pervogo tipa *Escherichia coli*. Dis. Rossijskij universitet družby narodov (RUDN), 2007. (in Russian)]
4. Klevens R.M., Morrison M.A., Nadle J. et al. Active Bacterial Core surveillance (ABCs) MRSA Investigators. Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States. *Jama*. 2007; 298 (15): 1763–1771. doi: 10.1001/jama.298.15.1763 Pmid: 17940231
5. Priscaari V., Berdeu I. Antimicrobial resistance in septic-purulent infections. *Revista medico-chirurgicala a Societati de Medici si Naturalisti din Iasi*. 2013; 117 (2): 457–464. Pmid: 24340531.
6. Givental N.I., Cherkasskaia R.S., Bogdanova L.D. et al. Antibiotic sensitivity of various *Staphylococcus* species isolated from newborn infants with purulent septic infections. *Antibiotiki*. 1983; 28 (6): 429–434. Pmid: 6881953.
7. Ronald A. The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens. *The American journal of medicine*. 2002; 113 (1): 14–19. doi: 10.1016/s0002-9343(02)01055-0 Pmid: 12113867.
8. Shimoni Z., Kasem A., Froom P. The influence of mental status on reported local urinary tract symptoms in patients with bacteraemic urinary tract infections. *International Journal of Clinical Practice*. 2021; 75 (4): e13741. doi: 10.1111/ijcp.13741 Pmid: 32991029
9. Flores-Mireles A.L., Walker J.N., Caparon M. et al. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nature reviews microbiology*. 2015; 13 (5): 269–284. doi: 10.1038/nrmicro3432 Pmid: 25853778; Pmcid: PMC4457377.
10. Шамина О.В., Крыжановская О.А., Лазарева А.В., Поликарпова С.В., Карасёва О.В., Чеботарь И.В., Маянский Н.А. Сравнение методов определения устойчивости к колистину у карбапенемрезистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae*. Клиническая лабораторная диагностика. 2018; 63 (10): 646–650. doi: https://doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-10-646-650. [Shamina O.V., Kryzhanovskaya O.A., Lazareva A.V., Polikarpova S.V., Karasyova O.V., Shebotar' I.V., Mayanskij N.A. Sravnenie metodov opredeleniya ustojchivosti k kolistinu u karbapenemrezistentnyh shtammov *Klebsiella pneumoniae*. Klinicheskaya La-
11. boratnaya Diagnostika. 2018; 63 (10): 646–650. doi: https://doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-10-646-650. (in Russian)]
11. Шамина О.В. Молекулярная характеристика и механизмы устойчивости к колистину карбапенемрезистентных *Klebsiella pneumoniae*. Дис. Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, 2021. [Shamina O.V. Molekulyarnaya harakteristika i mekhanizmy ustojchivosti k kolistinu karbapenemrezistentnyh *Klebsiella pneumoniae*. Dis. Nacional'nyj medicinskij issledovatel'skij centr zdorov'ya detej, 2021. (in Russian)]
12. Богданов Э.И. Дисфункции мочевого пузыря при органических заболеваниях нервной системы (патофизиология, клиника, лечение). *Неврологический вестник*. 1995; 27 (3–4): 28–34. [Bogdanov E.I. Disfunkcii mochevogo puzyru pri organicheskix zabollevaniyah nervnoj sistemy (patofiziologiya, klinika, lechenie). Nevrologicheskij Vestnik. 1995; 27 (3–4): 28–34. (in Russian)]
13. Stöhrer M., Blok B., Castro-Diaz D. et al. EAU guidelines on neurogenic lower urinary tract dysfunction. *European urology*. 2009; 56 (1): 81–88. doi: 10.1016/j.eururo.2009.04.028 Pmid: 19403235.
14. Metz L.M., McGuinness S.D., Harris C. Urinary tract infections may trigger relapse in multiple sclerosis. *Axone*. 1998; 19 (4): 67–70. Pmid: 9849133.
15. Dpew J., Dyer D., Dodds E.A. Impact of an Altered Mental Status (AMS)/Suspected Urinary Tract Infection (UTI) Protocol on Urine Culture Collection and Antibiotic Consumption in a Long-Term Care Facility. *Open Forum Infectious Diseases*. 2016; 3 (1): 1889. doi:10.1093/ofid/ofw172.1437.
16. Stantiford E., Echeverría Hernández N., Brasas F et al. 698–Urinary tract infection and mental illness. *European Psychiatry*. 2013; 28 (1): 1–1. doi: 10.1016/S0924-9338(13)75926-1.
17. Дутов В.В., Попов Д.М., Румянцев А.А., Подоиницын А.А., Буймистр С.Ю., Бондаренко В.И., Гончарук В.С., Дадашов М., Таги С. Физиологические основы литокинетической терапии. *Клиническая нефрология*. 2019; 11 (3): 63–69. doi: https://doi.org/10.18565/nephrology.2019.3.63-69. [Dutov V.V., Popov D.M., Rumyancev A.A., Podoinitsyn A.A., Bujmistr S.YU., Bondarenko V.I., Goncharuk V.S., Dadashov M., Tagi S. Fiziologicheskie osnovy litokinicheskoy terapii. Klinicheskaya nefrologiya. 2019; 11 (3): 63–69. doi: https://doi.org/10.18565/nephrology.2019.3.63-69. (in Russian)]
18. Буймистр С.Ю. Осложнения черескожной нефролитотрипсии у пациентов с коралловидным нефролитиазом. Дис. ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2020. [Bujmistr S.Yu. Oslozhneniya chereskozhoj nefrolitotripsii u pacientov s korallovidnym nefrolitiazom. Dis. FGBOU VO «Moskovskij gosudarstvennyj mediko-stomatologicheskij universitet imeni A. I. Evdookimova» Ministerstva zdavoohraneniya Rossijskoj Federacii, 2020. (in Russian)]
19. Никифоровский Н.К., Степанькова Е.А., Сухорукова А.О., Никифорова Е.Н. Фармакоэпидемиологическое исследование диагно-

- стики и лечение инфекций мочевыводящих путей у беременных. Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2020; 19 (4): 112–116. doi: <https://doi.org/10.37903/vsgma.2020.4.18>. [Nikiforovskij N.K., Stepan'kova E.A., Suhorukova A.O., Nikiforovskaya E.N. Farmakoepidemiologicheskoe issledovanie diagnostiki i lechenie infekcij mochevyvodyashchih putej u beremennyh. Vestnik Smolenskoj Gosudarstvennoj Medicinskoj Akademii. 2020; 19 (4): 112–116. doi: <https://doi.org/10.37903/vsgma.2020.4.18>. (in Russian)]
20. Никифоровская Е. Н. Эпидемиология, антибиотикорезистентность возбудителей и выбор антимикробной химиотерапии инфекций мочевыводящих путей у беременных. Дис. Смоленская государственная медицинская академия, 2005. [Nikiforovskaya E.N. Epidemiologiya, antibiotikorezistentnost' vozбудitelej i vybor antimikrobnaj himioterapii infekcij mochevyvodyashchih putej u beremennyh. Dis. Smolenskaya gosudarstvennaya medicinskaya akademiya, 2005. (in Russian)]
 21. Алексанян Л.А., Верткин А.Л., Шамуилова М.М. Принципы антибактериальной терапии пневмонии. Лечащий врач. 2001; 1: 20–24. [Aleksanyan L.A., Vertkin A.L., Shamuilova M.M. Principy antibakterial'noj terapii pnevmonii. Lechashchij Vrach. 2001; 1: 20–24. (in Russian)]
 22. Гриднев О.В. Клинико-фармакоэкономические аспекты рациональной антибиотикотерапии инфекций мочевыводящих путей. Дис. ГУ Научно-исследовательский институт фармакологии РАНН, 2006. [Gridnev O.V. Kliniko-farmakoeconomicheskie aspekty racional'noj antibiotikoterapii infekcij mochevyvodyashchih putej. Dis. GU Nauchno-issledovatel'skij institut farmakologii RAMN, 2006. (in Russian)]
 23. Набока Ю.Л., Гудима И.А., Джалагония К.Т., Черницкая М.Л., Иванов С.Н. Микробиота мочи и толстого кишечника у женщин с рецидивирующей неосложнённой инфекцией нижних мочевых путей. Вестник урологии. 2019; 7 (2): 59–65. doi: <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2019-7-2-59-65>. [Naboka YU.L., Gudima I.A., Dzhalogoniya K.T., Chernitskaya M.L., Ivanov S.N. Mikrobiota mochi i tolstogo kishechnika u zhenshchin s recidiviruyushchem neoslozhnennoj infekciei nizhnih mochevyh putej. Vestnik Urologii. 2019; 7 (2): 59–65. doi: <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2019-7-2-59-65>. (in Russian)]
 24. Джалагония К.Т. Фенотипические и генотипические характеристики микробиоты мочи при рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей. Дис. «Южно-уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2020. [Dzhalogoniya K.T. Fenotipicheskie i genotipicheskie karakteristiki mikrobioty mochi pri recidiviruyushchej infekcii nizhnih mochevyh putej. Dis. «Yuzhno-Ural'skij Gosudarstvennyj Medicinskij Universitet» Ministerstva zdavoohraneniya Rossijskoj Federacii, 2020. (in Russian)]
 25. Barbosa C., Römhild R., Rosenstiel P. et al. Evolutionary stability of collateral sensitivity to antibiotics in the model pathogen *Pseudomonas aeruginosa*. Elife. 2019; 29 (8): e51481. doi: 10.7554/eLife.51481 Pmid: 31658946; Pmcid: PMC6881144.
 26. Miller B.J., Paschall C.B., Svendsen D.P. Mortality and medical comorbidity among patients with serious mental illness. Psychiatric services. 2006; 57 (10): 1482–1487. doi: 10.1176/foc.6.2.foc239 Pmid: 17035569.
 27. Гудима И.А. Микробиота урогенитального тракта и кишечника у здоровых женщин и при инфекциях мочевыводящих путей. Дис. ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2019. [Gudima I.A. Mikrobiota urogenital'nogo trakta i kishechnika u zdorovyh zhenshchin i pri infekciyah mochevyvodyashchih putej. Dis. FGBOU VO «Yuzhno-Ural'skij Gosudarstvennyj Medicinskij Universitet» Ministerstva zdavoohraneniya Rossijskoj Federacii, 2019. (in Russian)]

Поступила / Received 11.11.2022

Доработана / Revised 10.04.2024

Принята в печать / Accepted 29.04.2024

Информация об авторах

Наталья Николаевна Митрофанова — старший преподаватель кафедры микробиологии, эпидемиологии и инфекционных болезней, Пензенский государственный университет Медицинский институт, Пенза, Россия. ORCID ID: 0000-0001-7101-4635

Илья Александрович Сорокин — студент, Пензенский государственный университет, Медицинский институт, Пенза, Россия. ORCID ID: 0000-0003-4206-0653.

About the authors

Natalia N. Mitrofanova — Senior lecturer of the Department of Microbiology, Epidemiology, and Infectious Diseases, Medical Institute of Penza State University, Penza, Russia. ORCID ID: 0000-0001-7101-4635

Ilya A. Sorokin — Student, Medical Institute of Penza State University, Penza, Russia. ORCID ID: 0000-0003-4206-0653