RUSSIAN CLINICAL LABORATORY DIAGNOSTICS. 2021; 66(4)
DOI: http://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-4-248-256

© КУЗНЕЦОВА М.В., ГИЗАТУЛЛИНА Ю.С., 2021

Кузнецова М.В., Гизатуллина Ю.С.

ХАРАКТЕРИСТИКА УРОПАТОГЕННЫХ ИЗОЛЯТОВ *ESCHERICHIA COLI*, ВЫДЕЛЕННЫХ В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРА

ФГБУ «Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН» – филиал ПФИЦ УрО РАН, 614000, г. Пермь, Россия

Цель исследования – оценить генетическое родство культур уропатогенной E. coli (UPEC) и определить основные типы β-лактамаз расширенного спектра (БЛРС), встречающиеся среди внутрибольничных изолятов. Проведено молекулярное типирование UPEC (n=93), выделенных от пациентов с инфекциями мочевыводящих путей (ИМВП), проходивших стационарное лечение в девяти медицинских организациях (МО) г. Перми. Определено, что 69,89% культур имели индивидуальные RAPD/ERIC-профили, остальные 30,10% распределились в 13 геномогрупп. Чаще всего, в моновариантe или в сочетании с другими генами β-лактамаз, детектирован $bla_{CTX-M-1}$ (n=23, 79,31% от БЛРС-позитивных по фенотипу изолятов), в 17 случаях (58,62%) выявлены гены bla_{TEM} и/или bla_{OXA}, фрагмент bla_{CMY} обнаружен только у 3 изолятов (10,34%), bla_{SHV} в данной выборке отсутствовал. Возбудителями инфекционного процесса в двух третях ситуаций являются представители эндогенной кишечной микробиоты пациентов, в остальных случаях происходит экзогенное инфицирование. Доля «циркулирующих» (возможно, госпитальных) изолятов в спектре ИМВП нарастала в ряду терапия→хирургия→ОРИТ. В многопрофильных стационарах имеются условия для перекрёстных заражений пациентов, но эпидемиологические цепочки эпизодов ИМВП короткие и непродолжительные. Выявлено, что шанс инфицироваться E. coli, продуцирующими CTX-M или OXA ферменты, в ОРИТ существенно выше, чем в хирургии или терапии. Полученные данные дополняют представления об ИМВП, вызванных E. coli, и могут служить инструментом в планировании и реализации методов профилактики и контроля нозокомиальных ИМВП.

Ключевые слова: *уропатогенная Escherichia coli (UPEC); нозокомиальная инфекция; молекулярное типирование; β-лактамазы расширенного спектра (БЛРС).*

Для цитирования: Кузнецова М.В., Гизатуллина Ю.С. Характеристика уропатогенных изолятов *Escherichia coli*, выделенных в условиях стационара. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2021; 66 (4): 248-256.
DOI: http://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-4-248-256

Kuznetsova M.V., Gizatullina J.S.

EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF UROPATOGENIC ISOLATES OF *ESCHERICHIA COLI* IN HOSPITALS

Institute of Ecology and Genetic of Microorganisms Ural Branch Russian Academy of Sciences, 614000, Perm, Russia

The aim of the study was to evaluate the genetic affinity of uropathogenic E. coli cultures (UPEC) and to identify the major types of extended spectrum beta-lactamases (ESBL) found among nosocomial isolates. A molecular typing of UPEC (n=93) isolated from patients with urinary tract infections (UTI) who were hospitalised in nine medical facilities (MO) in Perm was performed. It was found that 69.89% of the cultures had individual RAPD/ERIC profiles, the remaining 30.10% were distributed among 13 genome groups. Most frequently $bla_{CTX-M-1}$ was detected individually or in combination with other beta-lactamase genes (n=23, 79.31% of ESBL phenotype-positive isolates), genes were detected in seventeen cases (58.62%) bla_{TEM} and/or bla_{OXA}, the bla_{CMY} fragment was found in only three isolates (10.34%), bla_{SHV} was missing in this isolates. It was shown that in two thirds of the cases the pathogens of the infection process are representatives of the endogenous intestinal microbiota of the patients, in other cases an exogenous infection occurs. The proportion of "circulating" (possibly hospital) isolates in the spectrum of UTI increased in the series: therapy departments – surgery departments – intensive care units. In addition, in multidisciplinary hospitals there are conditions for cross-infections of patients, but the epidemiological chains of episodes of UTI are short and concise. It has been shown that the probability of infection with E. coli producing CTX-M or OXA enzymes is significantly higher in the intensive care unit than in surgery or therapy departments. The data obtained complement the understanding of the epidemiology of UTI caused by E. coli and can be used as an aid in the planning and implementation of methods for the prevention and control of nosocomial UTI.

Key words: *uropathogenic Escherichia coli (UPEC); nosocomial infection; molecular typing; extended-spectrum beta-lactamases (ESBL).*

For citation: Kuznetsova M.V., Gizatullina J.S. Epidemiological characteristics of uropatogenic isolates of *Escherichia coli* in hospitals. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics).* 2021; 66 (4): 248-256 (in Russ.). DOI: http://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-4-248-256

For correspondence: *Kuznetsova M.V.,* Dr. Sci. Med., lead researcher of the laboratory of molecular microbiology and biotechnology; e-mail: mar19719@yandex.ru

Для корреспонденции: *Кузнецова Марина Валентиновна*, д-р мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. мол. микробиологии и биотехнологии; e-mail: mar19719@yandex.ru

DOI: http://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-4-248-256

Information about authors:
Kuznetsova M.V., https://orcid.org/0000-0003-2448-4823;
Gizatullina J.S., https://orcid.org/0000-0001-9625-1151.
Conflict of interests. *The authors declare absence of conflict of interests.*
Acknowlegment. *This work was fulfilled under the State assignment (AAAA-A19-119112290009-1).*
Received 15.07.2020
Accepted 27.08.2020

Инфекции мочевыводящих путей (ИМВП) являются распространёнными заболеваниями в мире и, согласно оценкам экспертов, составляют до 40% всех инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП) [1-3]. По данным российского многоцентрового обсервационного исследования одного дня ЭРГИНИ (2013 г.), в структуре ИСМП они занимают второе место и составляют 19% [4]. В большинстве случаев в условиях стационара ИМВП регистрируют после оперативных вмешательств, инвазивных лечебных и диагностических процедур [2, 5-7]. Возбудителями инфекционного процесса часто являются представители эндогенной кишечной микробиоты пациентов, но, в ряде случаев, источником может выступать больничная среда и/или медицинский персонал [3, 8]. Оценка принадлежности изолируемого штамма к госпитальному играет важную роль для принятия решений по проведению эффективных противоэпидемических мероприятий в отделении и для выбора оптимального подхода к лечению пациента [9]. Госпитальные патогены имеют более высокую устойчивость к антимикробным препаратам (АМП) и/или большее разнообразие факторов вирулентности, чем представители аутомикробиоты пациентов, но в последнее время появляется все больше данных, ставящих под сомнение это положение [10, 11].

Ведущая роль в развитии ИМВП отводится уропатогенной *Escherichia coli* (UPEC), изолируемой как в монокультуре, так и в составе ассоциаций [12, 13]. В зависимости от нозологической формы инфекции доля UPEC может составлять от 30% до 85% [14–16]. В последние годы резистентность *E. coli* к b-лактамным антибиотикам значительно увеличилась, и эта тенденция характерна как для госпитальных, так и для внебольничных возбудителей ИМВП [17, 18]. Одним из основных механизмов устойчивости *E. coli* к данной группе АМП является продукция β-лактамаз – ферментов, способных расщеплять β-лактамное кольцо антибиотика. b-лактамазы расширенного спектра (БЛРС), гидролизующие оксиимино-β-лактамы (цефалоспорины широкого спектра действия и азтреонам), чаще всего кодируются генами, расположенными на плазмидах, что является серьёзной проблемой с эпидемиологической точки зрения. Продуценты БЛРС могут проявлять сочетанную устойчивость к триметоприму/сульфаметоксазолу, аминогликозидам, фторхинолонам [19]. У штаммов UPEC наиболее распространёнными типами БЛРС являются CTX-M, TEM, SHV, OXA [20]. Наличие у возбудителей генов данных ферментов может существенно затруднить лечение пациента и повлиять на исход инфекционного процесса [21, 22].

Ранее в сравнительном аспекте нами изучены филогенетическое разнообразие и чувствительность к АМП штаммов *E. coli*, изолированных от пациентов с ИМВП, проходивших лечение в поликлиниках и стационарах [23]. Если среди поликлинических изолятов обнаружены представители всех распознаваемых филогрупп, то почти 90% госпитальных культур принадлежали к филогруппе B2 и в большом проценте случаев продуцировали БЛРС. Сделано предположение, что в условиях стационара с высокой частотой происходит экзогенное инфицирование пациентов госпитальными штаммами UPEC.

Цель исследования – проанализировать генетическое родство UPEC, изолированных от пациентов с нозокомиальными ИМВП, оценить долю эндогенного и экзогенного инфицирования, определить основные типы БЛРС, встречающиеся среди госпитальных штаммов.

Материал и методы. Объектами изучения служили клинические изоляты *E. coli* (*n*=93), выделенные из материала (моча, катетеры) пациентов с ИМВП, находившихся на стационарном лечении (9 медицинских организаций, 23 отделения) в г. Перми в 2017 г. При анализе результатов учитывали специализацию отделений: отделения неотложной медицинской помощи (реанимации и интенсивной терапии, (ОРИТ), *n*=5), отделения хирургического (общая хирургия, урологическое, гинекологическое, отделение диализа, *n*=7) и терапевтического (терапевтическое, неврологическое, эндокринологическое, нефрологическое, педиатрическое, реабилитационное, *n*=11) профиля.

Генетическое типирование культур осуществляли в системе двойного контроля посредством RAPD-ПЦР с праймером M13 (5’-GAGGGTGGCGGTTCT) и rep-ПЦР с праймерами ERIC1R/ERIC2 (5’-CACTTAGGGGTCCTCGAATGTA/5’-AAGTAAGTGACTGGGGTGAGCG), используя соответствующие режимы реакций [24, 25]. Амплификацию проводили на термоциклере DNA Engine Dyad Thermal Cycler («Bio-Rad», США). Визуализацию полос и документирование данных осуществляли с помощью системы гельдокументации Gel-Doc XR («Bio-Rad», США). Анализ генетического родства штаммов проводили с применением компьютерного обеспечения Quantity One (версия 4.6.1, Bio-Rad Laboratories, США).

Чувствительность к АМП определяли диско-диффузионным методом (МАКМАХ, версия-2015-02). Продукцию БЛРС детектировали с помощью метода «двойных дисков», согласно методическим указаниям МУК 4.2.1890-04.

Присутствие генов bla_{TEM}, bla_{SHV}, bla_{OXA}, bla_{CTX-M}, bla_{CMY}, кодирующих наиболее распространённые типы БЛРС, определяли методом ПЦР, используя праймеры (ООО «Евроген», Москва) и протоколы, согласно рекомендациям авторов (табл. 1). Наличие интегронов 1 класса проверяли с помощью праймеров 5’CS/3’CS, комплементарных консервативным сегментам интегрона. Амплификацию, визуализацию полос, документирование данных осуществляли аналогично вышесказанному.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы STATISTICA v.10.

Таблица 1

Праймеры для детекции генов b-лактамаз и интегронов 1 класса

Ген	Праймер	Последовательность	Вес, п.н.	Ссылка
bla_{TEM}	TEM-C	5′-ATCAGCAATAAACCAGC-3′	516	
	TEM-H	5′-CCCCGAAGAACGTTTTC-3′		
bla_{SHV}	SHV-F	5′-AGGATTGACTGCCTTTTTG-3′	392	[26]
	SHV-R	5′-ATTTGCTGATTTCGCTCG-3′		
bla_{OXA}	OXA-F	5′-ATATCTCTACTGTTGCATCTCC-3′	619	
	OXA-R	5′-AAACCCTTCAAACCATCC-3′		
bla_{CTX-M} унив.	CTX-M-F	5′-CGCTTTGCGATGTGCAG-3′	551	[27]
	CTX-M-R	5′-ACCGCGATATCGTTGGT-3′		
bla_{CTX-M} group I[a]	CTX-M-I-F	5′-GACGATGTCACTGGCTGAGC-3′	499	
	CTX-M-I-R	5′-AGCCGCCGACGCTAATACA-3′		
bla_{CTX-M} group II[b]	CTX-M-II-F	5′-GCGACCTGGTTAACTACAATCC-3′	351	
	CTX-M-II-R	5′-CGGTAGTATTGCCCTTAAGCC-3′		
bla_{CTX-M} group III[c]	CTX-M-III-F	5′-CGCTTTGCCATGTGCAGCACC-3′	307	[28]
	CTX-M-III-R	5′-GCTCAGTACGATCGAGCC-3′		
bla_{CTX-M} group IV[d]	CTX-M-IV-F	5′-GCTGGAGAAAAGCAGCGGAG-3′	474	
	CTX-M-IV-R	5′-GTAAGCTGACGCAACGTCTG-3′		
bla_{CTX-M} group V[e]	CTX-M-V-F	5′-GCACGATGACATTCGGG-3′	327	
	CTX-M-V-R	5′-AACCCACGATGTGGGTAGC-3′		
bla_{CMY}	CMY-2-F	5′-GCAGGCYATTCCGGGTATG-3′	915	[29]
	CMY-2-R	5′-GCYACGTAGCTGCCAAAYCC-3′		
Интегроны 1 класса	5’CS	5′-GGCATCCAAGCAGCAAG-3′	-*	[30]
	3’CS	5′-AAGCAGACTTGACCTGA-3′		

Примечание. * продукт амплификации может быть представлен несколькими последовательностями разного размера; [a]CTX-M-1, -3, -10 до -12, -15, -22, -23, -28, -29, -30; [b]CTX-M-2, -4 до -7, -20; [c]CTX-M-8; [d]CTX-M-9, -13, -14, -16 до -19, -21, -27; [e]CTX-M-25 и -26.

Для выявления статистически значимых различий определяли χ^2 (с поправкой Йейтса) или точный критерий Фишера (*F*-test). Для оценки значимости признака вычисляли отношение шансов (OR) с определением 95%-го доверительного интервала.

Результаты. Проведено молекулярное типирование культур UPEC, выделенных от пациентов, проходивших стационарное лечение в медицинских организациях (МО) г. Перми. Определено, что 65 изолятов (69,89%) имели индивидуальные RAPD/ERIC-профили, остальные 28 культур (30,10%) распределились в 13 геномогрупп (рис. 1).

В большинстве хирургических и соматических отделений возбудители ИМВП имели гетерогенный характер. Из 6 отделений, в том числе терапевтических, получены изоляты, выделенные от разных пациентов, но с идентичными RAPD-профилями. В МО № 8, откуда поступали как уринарные, так и катетер-ассоциированные культуры *E. coli*, большая часть изолятов имела схожий генотип в пределах отделения, а индивидуальные геномовариванты представлены несколькими штаммами. В двух других многопрофильных стационарах обнаружены генотипически сходные культуры из разных подразделений. В обоих случаях циркуляция штаммов происходила между хирургией и терапией. Для МО № 2 короткие эпидемиологические цепочки (урология-нефрология; урология-диализ) прослеживались 4 раза. Что касается периода циркуляции штамма, то в основном он ограничивался 2-5 сут, и только в 4 случаях продолжительность персистирования была в пределах 10-20 дней. В 5 отделениях отмечены единичные случаи выделения UPEC, в исследовании данные штаммы (*n*=5) включены в группу с индивидуальным геномопрофилем.

Для дальнейшего анализа выделены две группы сравнения: изоляты (*n*=65), имеющие уникальный генетический профиль, обозначены как «индивидуальные», вторую группу – «циркулирующие», составили изоляты (*n*=28), попавшие в одну из геномогрупп. Такое распределение соответствует случаям ИМВП, вызванным индигенными либо экзогенными штаммами *E. coli*. Госпитальные культуры *E. coli* в 100% случаев принадлежали к филогруппе B2, индивидуальные – в 75,39%. UPEC «циркулирующей» группы чаще обнаруживались в ОРИТ, чем в отделениях хирургического (статистически недостоверно) или терапевтического (*F*-test: *p*=0,0051) профилей. Их доля в структуре ИМВП пациентов ОРИТ была больше по сравнению с индивидуальными культурами: 54,55% против 45,45%. В хирургии экзогенное происхождение изолята констатировали у ⅓ пациентов, в терапевтических отделениях – не более, чем в 20% случаях (рис. 2).

Ранее проведённое фенотипическое исследование показало, что среди 93 изученных госпитальных изолятов UPEC фенотип продукции БЛРС имели 29 (31,18%) культур [23]. В анализ по встречаемости и генетическому разнообразию БЛРС взяты все изоляты без учёта их уникальности, так как задачи исследования предполагали оценку инфицированности пациентов БЛРС-продуцирующими *E. coli* и выявление особенностей их циркуляции в различных отделениях МО.

Чаще всего (*n*=23), в моноварианте или в сочетании с другими генами β-лактамаз, детектирован bla_{CTX-M} (79,31% от БЛРС-позитивных по фенотипу; 24,73% от всех UPEC), у 17 культур (58,62% и 18,28%) выявлены гены bla_{TEM} и/или bla_{OXA}, фрагмент bla_{CMY} обнаружен только в 3 случаях (10,34% и 3,23%), bla_{SHV} в данной вы-

DOI: http://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-4-248-256

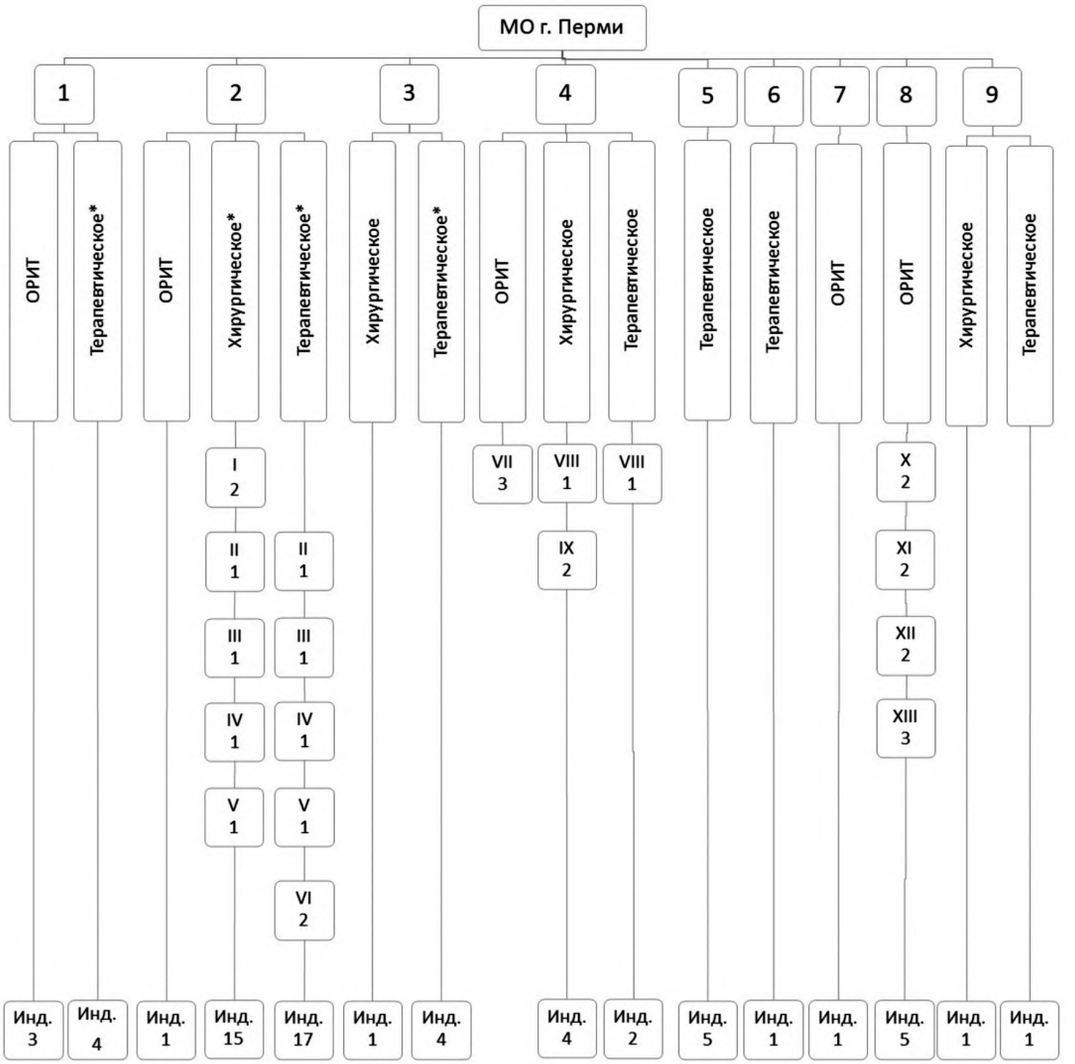

Рис. 1. Генетическое разнообразие изолятов UPEC, выделенных от пациентов с ИМВП, проходивших лечение в стационарах г. Перми.

* объединены отделения разных специализаций, инд. – индивидуальный геномопрофиль, I-XIII – номера геномогрупп.

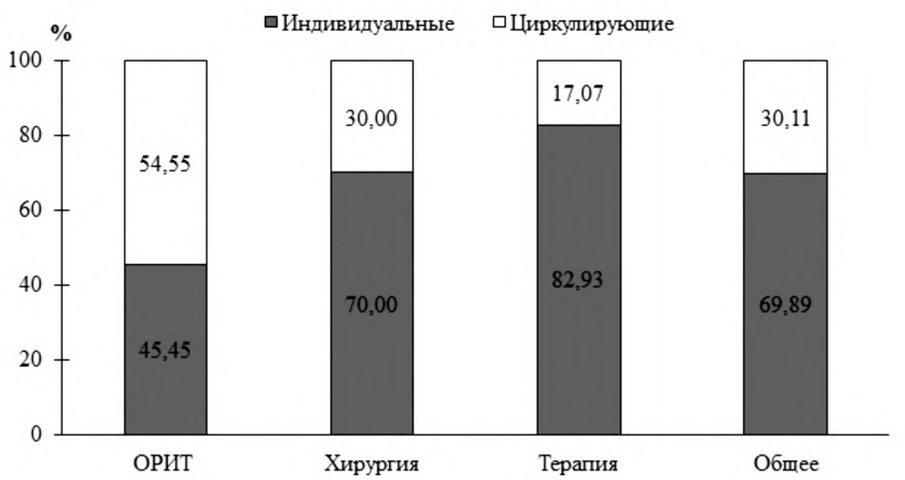

Рис. 2. Доля случаев ИМВП, вызванных «индивидуальными» и «циркулирующими» изолятами у пациентов ОРИТ, хирургических и терапевтических отделений (объединены соответствующие отделения всех МО).

Таблица 2

Встречаемость БЛРС-генов и интегронов 1 класса у госпитальных изолятов UPEC с учётом профиля отделения

БЛРС-генотип, интегрон	Число штаммов, *n*			
	ОРИТ (*n*=22)	Хирургия (*n*=31)	Терапия (*n*=40)	Общее (*n*=93)
bla_{TEM}	0	0	2	2
bla_{CTX-M}	2	1	0	3
bla_{OXA}	0	1	0	1
bla_{TEM}+bla_{CTX-M}	1	1	1	3
bla_{CTX-M}+bla_{OXA}	3	2	0	5
bla_{TEM}+bla_{CTX-M}+bla_{OXA}	3	2	4	9
bla_{TEM}+ bla_{CTX-M}+bla_{CMY}	1	0	0	1
bla_{TEM}+bla_{CTX-M}+bla_{OXA}+bla_{CMY}	2	0	0	2
БЛРС-позитивный генотип	12	7	7	26
Неизвестный генотип	1	2	0	3
БЛРС-позитивный фенотип	13	9	7	29
Интегроны 1 класса	10	6	5	21

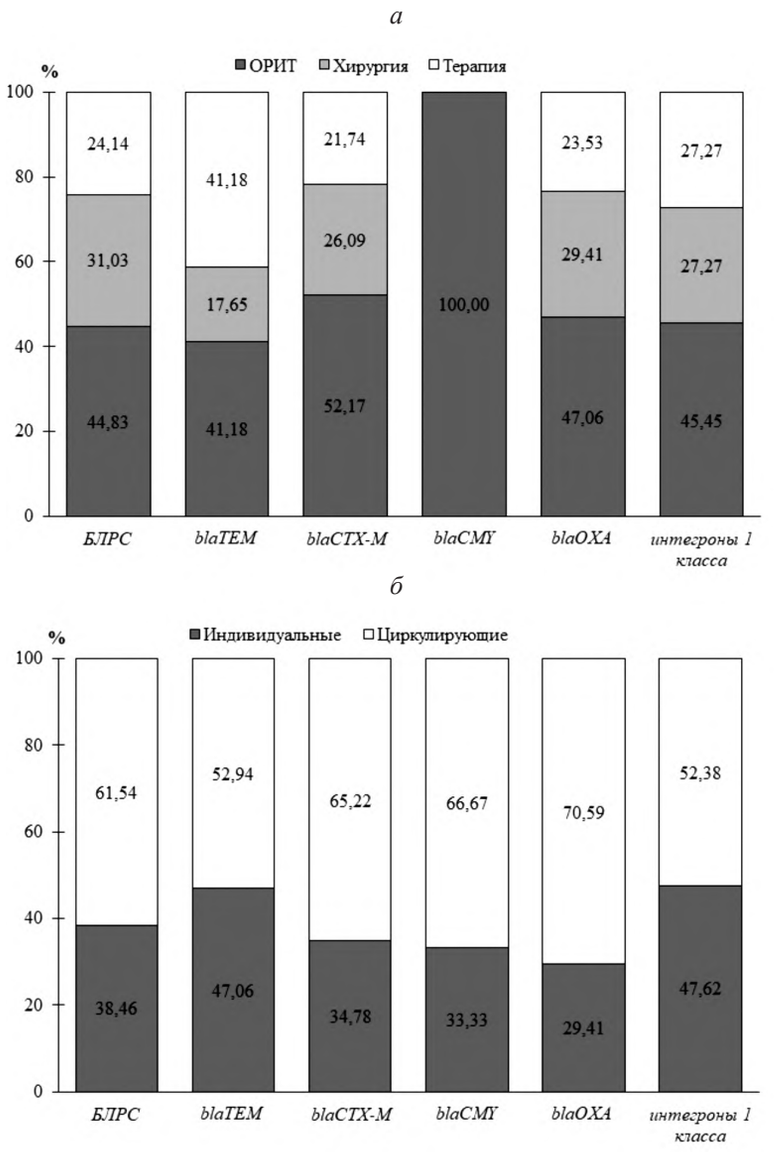

Рис. 3. Распределение БЛРС-продуцирующих нозокомиальных изолятов, выделенных от пациентов ОРИТ, хирургических и терапевтических отделениях (объединены соответствующие отделения всех МО) (*а*); с учетом источника происхождения (*б*).

борке отсутствовал. В моноварианте любой из представленных генов встречался у 6 изолятов (20,69% и 6,45%), 8 культур (27,59% и 8,60%) имели 2 гена, десять культур (34,48% и 9,68%) – 3 гена, 2 культуры (6,90% и 2,15%) – 4 гена одновременно. Самым распространённым генотипом оказался вариант bla_{TEM}+bla_{CTX-M}+bla_{OXA}, который встречался у 9 (31,04% и 9,68%) UPEC. Анализ выборки CTX^+ изолятов с использованием специфичных праймеров выявил наличие представителей только I группы. Фрагменты исследуемых генов не обнаружены у 3 фенотипически БЛРС-позитивных изолятов, что, по-видимому, может быть связано с наличием у них других специфических редких генов БЛРС, таких как, bla_{VEB} [31], bla_{GES} и др., не определяемых в данном исследовании. Участки интегронов 1 класса с молекулярным весом от 800 п.н. до 1250 п.н. выявлены у двадцати одного изолята (72,41% и 22,58%). Все варианты БЛРС-генотипов и интегроны, обнаруженные у госпитальных UPEC, представлены в табл. 2.

Распределение изолятов показало, что почти половина из них выделена от пациентов ОРИТ, чуть больше ⅓ – из хирургии, на терапию пришлось только четверть всех культур (рис. 3, *а*). БЛРС-продуцирующие изоляты достоверно чаще встречались в ОРИТ, чем в хирургии (*F*-test: p=0,0179) или терапии (*F*-test: p=0,0033). При качественном анализе генетических детерминант оказалось, что *E. coli* с bla_{TEM} в равной степени выделены от пациентов терапевтических отделений и ОРИТ, тогда как носители bla_{CTX-M} и bla_{OXA} представлены, в основном, культурами из ОРИТ или хирургии. Ген CMY встречался только у изолятов, выделенных от пациентов с ИМВП в ОРИТ. Участки интегронов 1 класса чаще обнаруживались у изолятов из ОРИТ, чем из хирургии (*F*-test: p=0,0216) или терапии (*F*-test: p=0,0110).

Анализ генетического разнообразия БЛРС, встречающихся в разных по происхождению группах UPEC, показал, что количественный и качественный состав генетических детерминант в субпопуляциях различался. В группе

«циркулирующих» культур БЛРС-продуцирующие изоляты (согласно генотипу) составили 57,14% – 16 из 28 изолятов, среди «индивидуальных» штаммов – 15,38% (10 из 65), различия статистически достоверны (*F*-test: *p*=0,00001). Несмотря на то, что число культур в «циркулирующей» группе в 2,3 раза меньше, чем в «индивидуальной», их доля среди БЛРС-продуцирующих изолятов больше (61,54% и 38,46% соответственно) (рис. 3, *б*). Среди «циркулирующей» группы самым распространённым типом БЛРС был CTX-M фермент (93,75% БЛРС-положительных изолятов и 53,57% от всех «циркулирующих» изолятов), следующим – OXA (75,0% и 42,86%), TEM встречался в 56,25% и 32,14%, CMY – в 12,5% и 7,14% соответственно. Во второй группе с одинаковой частотой 61,54% от БЛРС-положительных и 12,31% от общего числа встречались типы CTX-M и TEM, фермент OXA обнаружен у 38,46% и 7,69% изолятов, CMY – у 7,69% и 1,54% соответственно. Интегроны детектированы у 39,29% «циркулирующих» культур, у «индивидуальных» – в 16,92% (*F*-test: *p*=0,0216). Сравнение доли носителей генов БЛРС от общего числа изолятов в группе показало, что у «циркулирующих» чаще, чем у «индивидуальных» могут быть обнаружены $bla_{\text{CTX-M}}$ (*F*-test: *p*=0,0001), bla_{TEM} (*F*-test: *p*=0,0322), bla_{OXA} (*F*-test: *p*=0,0002).

Анализ частоты встречаемости продуцентов БЛРС по отделениям показал, что в ОРИТ шанс инфицирования *E. coli*, продуцирующей CTX-M фермент, в 5,5 раз выше, чем в хирургии (OR=5,556), и почти в 10 раз выше по сравнению с терапевтическим отделением (OR=9,600). БЛРС OXA типа чаще обнаруживался у *E. coli*, изолированных от пациентов ОРИТ, чем хирургии и терапии (OR=3,200 и OR=5,629). Изоляты *E. coli* из ОРИТ с большей частотой имели интегроны 1 класса в отличие от изолятов, выделенных в хирургических или терапевтических отделениях МО (OR=3,788 и OR=5,303).

Обсуждение. По данным международных и российских исследований, за последние годы удельный вес *E. coli* в этиологии нозокомиальных ИМВП несколько снизился, тем не менее, он стабильно составляет 30-50% [4, 16, 32]. Различия в представительстве возбудителя могут быть связаны, в том числе, с профилизацией стационаров (ОРИТ, урология, хирургия, соматические отделения), в которых проводилось исследование, с нозологической структурой ИМВП. Ранее нами изучены филогенетическое разнообразие и биологические свойства штаммов UPEC, выделенных от у амбулаторных и стационарных пациентов. Получены результаты, указывающие на возможность концентрирования в стационаре в условиях иммунокомпрометированного хозяина представителей филогруппы B2 с высоким вирулентным потенциалом [4]. Продолжением работы является настоящее исследование, в котором предполагается оценить уровень экзогенного и эндогенного инфицирования пациентов с ИМВП *E. coli* в различных по профилю стационарах (отделениях), а также определить частоту встречаемости и доминирующие типы БЛРС среди госпитальных изолятов UPEC.

Молекулярно-генетические методы широко используются для субвидового типирования и анализа родства (клональности) выделенных изолятов микроорганизмов, что особенно важно при проведении эпидемиологических исследований. ПЦР методы, основанные на амплификации повторяющихся последовательностей (RAPD-ПЦР, Rep-ПЦР и др.), могут быть выполнены как с единственной последовательностью, так и с двумя праймерами. При RAPD-ПЦР (Random Amplified Polymorphic DNA) используются короткие произвольные последовательности (чаще всего консенсусный праймер M13), которые гибридизуются с ДНК-мишенью при низкой температуре отжига [25]. ERIC-ПЦР (Enterobacterial Repetitive Intergenic Consensus sequences) позволяет амплифицировать энтеробактериальные повторяющиеся внутригенные последовательности, впервые описанные у представителей семейства *Enterobacteriaceae* [24]. Показана высокая разрешающая способность данного метода при дифференцировке госпитальных изолятов *E. coli,* выделенных из различного клинического материала пациентов [33, 34]. Он успешно применяется для молекулярного типирования штаммов, выделенных от пациентов с ИСМП [35]. Оценив ERIC-типирование в отношении *E. coli*, сделан вывод, что в случае большого количества образцов из разных источников для определения сходства изолятов следует использовать более одного метода [36]. Методы ERIC-ПЦР и RAPD-ПЦР с праймером M13 в качестве арбитражного успешно задействованы для оценки распространённости циркулирующих в российских стационарах штаммов *E. coli* и *Klebsiella pneumoniae*, продуцирующих β-лактамазы CTX типа [37]. В нашем исследовании на основании ERIC- и RAPD-генотипов UPEC выявлено, что большинство изолятов, возбудителей ИМВП у пациентов хирургических и терапевтических отделений, имели уникальный генетический профиль, то есть с большой долей вероятности были эндогенного происхождения. Результаты согласуются с данными ряда исследований, в которых представлено высокое генетическое разнообразие UPEC, изолированных от пациентов стационаров, что указывает на низкий уровень инфицирования госпитальными штаммами [33, 35]. Катетеризация мочевыводящих путей является наиболее значимым предиктором возникновения ИСМП [7]. Доля экзогенного инфицирования может составлять более 30% при катетер-ассоциированных ИМВП в результате перекрёстной передачи микроорганизмов через руки медицинского персонала [8]. Если обнаружение *Serratia marcescens* и *Pseudomonas cepacia* практически всегда свидетельствует о том, что они получены из экзогенного источника, поскольку обычно эти микроорганизмы не являются частью постоянной кишечной микробиоты [38], то в отношении *E. coli*, напротив, эта ситуация редкая. Случаи внутрибольничного инфицирования пациентов, вызванные *E. coli*, продемонстрированы в работе Асланова Б.И. и соавт. [39]. Авторы констатировали, что в стационаре имеются условия для перекрёстных заражений урологических пациентов различными штаммами микроорганизмов через медицинский инструментарий и руки персонала при проведении диагностических и лечебных процедур [39]. Учитывая, что в установке катетера нуждаются чаще всего пациенты ОРИТ, уровень экзогенного инфицирования в них может быть более высоким, чем в других отделениях МО. Наши данные согласуются с этим положением: во-первых, доля «циркулирующих» культур в спектре ИМВП нарастала в ряду терапия→хирургия→ОРИТ, и в последнем случае их количество превалировало по сравнению с индивидуальными штаммами. Во-вторых, из 20 изолятов, выделенных с поверхности катетеров, 12 (60%) отнесены к «циркулирующей» группе. Следует отметить факт обнаружения близкородственных изолятов у пациентов

разных отделений многопрофильных стационаров, что указывает на циркуляцию возбудителя в замкнутом контуре «урология-нефрология-отделение диализа». Можно полагать, что инфицирование людей в этих отделениях происходит, в том числе и госпитальными штаммами, через медицинский персонал или диагностическое/лечебное оборудование. Представленная оценка принадлежности изолируемого штамма к госпитальному не бесспорна, так как культуры от медицинского персонала или объектов внутрибольничной среды не исследованы.

Лечение ИМВП становится более сложным из-за широкого распространения штаммов уропатогенных микроорганизмов с различными механизмами устойчивости к АМП [40, 41]. Ферментная инактивация АМП является одним из наиболее значимых механизмов резистентности *E. coli* [42, 43]. Среди госпитальных культур широко распространены такие БЛРС, как цефотаксимазы (CTX-M), оксациллиназы (OXA), β-лактамазы AmpC типа, хотя превалирующий тип может отличаться в разных регионах [9, 19, 20, 22, 27]. Количество случаев ИМВП, вызванных БЛРС-продуцирующими *E. coli*, постоянно увеличивается. В нашем исследовании мы проанализировали встречаемость генов, связанных с устойчивостью бактерий к β-лактамным АМП, принадлежащим к пяти различным типам β-лактамаз: TEM, SHV, CTX-M (класс A), OXA (класс D), CMY-2, отнесённому к небольшому семейству плазмид-опосредованных AmpC-подобных ферментов. Анализ результатов детекции фрагментов генов показал, что генотип продукции БЛРС имели чуть менее 30% изолятов UPEC, при этом большинство из них обладали более чем одним *bla*-геном. Всего обнаружены 8 различных паттернов генотипов БЛРС среди исследованных госпитальных UPEC. Тип CTX-M наиболее распространён – его ген несли около 80% БЛРС-позитивных изолятов, в том числе, в пяти комбинациях с другими генами, что составило почти 25% всех госпитальных UPEC. Около 18% штаммов продуцировали b-лактамазы TEM и OXA типа, bla_{CMY} детектировали менее чем у 5% культур. Распространённость штаммов, экспрессирующих БЛРС фенотип, варьируется в разных географических регионах. По данным ранее проведённых многоцентровых российских исследований, в 1997-98 гг. выявлено 15,8% госпитальных изолятов *E. coli* с фенотипом БЛРС, в 2006-2008 гг. их доля возросла до 76,6% и стабильно поддерживается на этом уровне [19, 37]. Оба исследования проведены в ОРИТ медицинских организаций, и изучались культуры *E. coli*, изолированные при различных формах ИСМП. В Европе распространённость БЛРС-продуцентов, в том числе и среди UPEC, существенно ниже. В многоцентровом исследовании (Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial, T.E.S.T.), проведённом в 2004-2010 гг. в 42 центрах Восточной Европы, БЛРС-позитивные изоляты *E. coli* зафиксированы во всех странах, участвовавших в проекте, их доля, в среднем, составила 15% [43]. В ретроспективном исследовании, провёденном в лаборатории мочевых инфекций клинического центра университета Сараево (Босния и Герцеговина) в период 2018 г., показано, что БЛРС культуры из общего числа изолятов *E. coli* составили только 6,8% [32]. Изучив распределение культур, продуцирующих b-лактамазы, в различных по профилю отделениях, авторы констатируют наибольшую их распространённость в нефрологии и детских отделениях: 15,2% и 12,7% изолятов соответственно. Среди многих вариантов β-лактамаз CTX-M, о встречаемости которых в UPEC неоднократно сообщалось, $bla_{CTX\text{-}M\text{-}15}$ и $bla_{CTX\text{-}M\text{-}14}$, ферменты из групп CTX-M-1 и CTX-M-9, соответственно, наиболее часто идентифицируются в мире, что определяется их эффективной передачей с различными генетическими элементами [28, 42, 43]. При анализе 120 культур UPEC, продуцирующих БЛРС, изолированных от длительно госпитализированных пациентов в больнице Университета Сучжоу (Китай), показано, что гены ферментов CTX-M, TEM, SHV, OXA идентифицированы в 90,8%, 40,0%, 10,8% и 10,0% случаях соответственно, большинство изолятов обладали более чем одним геном БЛРС, всего идентифицировано 9 различных паттернов генотипа БЛРС [20]. В исследовании, проведённом в пяти больницах общего профиля в 2012-13 гг., 96,9% БЛРС-продуцирующих изолятов несли $bla_{CTX\text{-}M}$ и 84,6% – bla_{TEM} [28]. Распространённость CTX-M (93,94%) среди *bla*-позитивных UPEC показана в работе A. Alqasim и соавт. [44], проанализировавших образцы мочи пациентов, госпитализированных в третичный центр здравоохранения в Эр-Рияде (Саудовская Аравия), CTX-M-15 обнаружен у всех изолятов, несущих CTX-M ген [44].

Полученные нами результаты по целому ряду позиций совпадают с общемировыми и российскими наблюдениями, характеризующими распространённость и уровень антибиотикочувствительности *E. coli*, выделенной при нозокомиальной ИМВП. Молекулярное типирование изолятов UPEC показало, что возбудители имели гетерогенный генетический профиль, что свидетельствует о преимущественно эндогенном характере инфицирования мочевыводящих путей пациентов с различной первичной патологией. «Циркулирующие» культуры практически все принадлежат к филогруппе B2 и чаще продуцируют БЛРС, чем «индивидуальные» штаммы. В первой группе БЛРС-продуцирующие изоляты составили почти 60%, тогда как среди «индивидуальных» штаммов таких оказалось 20%, последнее может свидетельствовать об увеличении антибиотикоустойчивости аутомикробиоты. Среди многих типов БЛРС наиболее часто распространены CTX-M ферменты (CTX-M-1 группы), что определяется их эффективной передачей с различными генетическими элементами.

Заключение. Определение встречаемости эпидемически значимых госпитальных штаммов микроорганизмов, мониторинг их резервуаров и механизмов передачи является императивом, ограничивающим распространение резистентности и обеспечивающим сохранение эффективности применения АМП в МО. Поскольку у представителей семейства *Enterobacteriaceae* наличие гена $bla_{CTX\text{-}M}$ свидетельствует о высоком эпидемическом потенциале и коррелирует с множественной устойчивостью к АМП, при мониторинге возбудителей ИСМП желательно проводить скрининг на продукцию БЛРС CTX-M типа.

Возбудителями инфекционного процесса в ⅔ случаев являются представители эндогенной кишечной микробиоты самих пациентов, в остальных случаях происходит экзогенное инфицирование. В различных отделениях МО, в первую очередь ОРИТ, формируется специфическая среда, определяющая степень эндогенного и экзогенного инфицирования, распространённость антибиотикоустойчивых штаммов UPEC, продуцирующих БЛРС, что связано с особенностями контингента больных, набором лекарственных средств и методов лечебного пособия. В отделениях ОРИТ, часто

при катетеризации, с высокой вероятностью происходит инфицирование «циркулирующими» (возможно, госпитальными) резистентными штаммами. В многопрофильных стационарах имеются условия для перекрестных заражений пациентов, хотя эпидемиологические цепочки эпизодов ИМВП с участием госпитальных штаммов короткие и непродолжительные. Шанс инфицироваться *E. coli*, продуцирующей CTX-M или OXA ферменты, в ОРИТ существенно выше, чем в хирургии или терапии. Полученные данные дополняют представления об эпидемиологии ИМВП, вызванных *E. coli*. Они могут служить инструментом в планировании и реализации методов профилактики и контроля ИМВП, иметь решающее значение в руководстве эмпирического лечения ИМВП в регионе.

Финансирование. Работа выполнена по Государственному заданию (АААА-А19-119112290009-1).

Конфликт интересов. *Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

ЛИТЕРАТУРА (пп. 3, 5-8, 10-18, 20-22, 24-38, 40-44 см. REFERENCES)

1. Покровский В.И., Акимкин В.Г., Брико Н.И., Брусина Е.Б., Зуева Л.П., Ковалишена О.В. и др. Национальная концепция профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и информационный материал по ее положениям. Н. Новгород: Ремедиум Приволжье; 2012.
2. Яковлев С.В., Суворова М.П. Нозокомиальные инфекции мочевыводящих путей. *Урология*. 2016; 3: 45-64.
4. Яковлев С.В., Суворова М.П., Белобородов В.Б., Басин Е.Е., Елисеева Е.В., Ковеленов С.В. и др. Распространенность и клиническое значение нозокомиальных инфекций в лечебных учреждениях России: исследование ЭРГИНИ. *Антибиотики и химиотерапия*. 2016; 61(5-6): 33-42.
9. Гриценко В.А., Шагинян И.А. Нозокомиальные инфекции: 1. Известные и новые подходы к классификации. *Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН*. 2013; 4: 1-17.
19. Рябкова Е.Л., Иванчик Н.В. Сухорукова М.В., Щебников А.Г., Решедько Г.К., Туркутюков В.Б. и др. Резистентность нозокомиальных штаммов в стационарах России. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2009; 11(2): 161-9.
23. Кузнецова М.В., Проворова С.В., Кубарев О.Г., Юдин Д.С., Каримова Н.В., Баяндина Н.В. и др. Сравнительная характеристика штаммов уропатогенной *Escherichia coli*, выделенных в условиях поликлиники и стационара. *Урология*. 2018; 6: 37-44.
39. Асланов Б.И., Долгий А.А., Гончаров А.Е., Архангельский А.И. Эпидемиологические особенности формирования патогенных свойств *E. coli* в урологическом стационаре. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2012; 1(42): 117-21.

REFERENCES

1. Pokrovskiy V.I., Akimkin V.G., Briko N.I., Brusina E.B., Zueva L.P., Kovalishena O.V. et al. National concept for the prevention of infections associated with the provision of medical care and information material on its provisions. Nizhny Novgorod: Remedium Privolzh'e; 2012. (in Russian)
2. Yakovlev S.V., Suvorova M.P. Nosocomial urinary tract infections. *Urologiya*. 2016; 3: 45-64. (in Russian)
3. Iacovelli V., Gaziev G., Topazio L., Bove P., Vespasiani G., Finazzi Agrò E. Nosocomial urinary tract infections: A review. *Urologiya.* 2014; 81(4): 222-7. doi: 10.5301/uro.5000092. Epub 2014 Nov 12. Review.
4. Yakovlev S.V., Suvorova M.P., Beloborodov V.B., Basin E.E., Eliseeva E.V., Kovelenov S.V. et al. The prevalence and clinical significance of nosocomial infections in medical institutions in Russia: an ERGINI study. *Antibiotiki i khimioterapiya.* 2016; 61(5-6): 33-42. (in Russian)
5. Chenoweth C.E., Gould C.V., Saint S. Diagnosis, management, and prevention of catheter-associated urinary tract infections. *Infect. Dis. Clin. North. Am.* 2014; 28: 105-19. doi: 10.1016/j.idc.2013.09.002. Epub 2013 Dec 8.
6. Balasubramanian A., Chairman K., Ranjit Singh A.J., Alagumuthu G. Isolation and identification of microbes from biofilm of urinary catheters and antimicrobial susceptibility evaluation. *As. Pas. J. Trop. Biomed*. 2012; 8: 1780-3.
7. Kranz J., Schmidt S., Wagenlehner F., Schneidewind L. Catheter-associated urinary tract infections in adult patients. *Dtsch. Arztebl. Int*. 2020; 117(6): 83-8. doi: 10.3238/arztebl.2020.0083.
8. Chenoweth C.E., Saint S. Preventing catheter-associated urinary tract infections in the intensive care unit. *Crit. Care Clin*. 2013; 29: 19-32. doi: 10.1016/j.ccc.2012.10.005.
9. Gritsenko V.A., Shaginyan I.A. Nosocomial infections: 1. Known and new classification approaches. *Byulleten' Orenburgskogo nauchnogo tsentra UrO RAN*. 2013; 4: 1-17. (in Russian)
10. de Souza G.M., Neto E.R.D.S., da Silva A.M., de Souza Iacia M.V.M., Rodrigues M.V.P., Pereira V.C., Winkelstroter L.K. Comparative study of genetic diversity, virulence genotype, biofilm formation and antimicrobial resistance of uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC) isolated from nosocomial and community acquired urinary tract infection. *Infect. Drug Resist*. 2019;12: 3595-3606. doi: 10.2147/IDR.S228612.
11. Hassuna N.A., Khairalla A.S., Farahat E.M., Hammad A.M., Abdel-Fatta M. Molecular characterization of Extended-spectrum β lactamase producing *E. coli* recovered from community-acquired urinary tract infections in Upper Egypt. *Sci. Rep*. 2020; 10: 2772. doi: 10.1038/s41598-020-59772-z.
12. Moges A.F., Genetu A., Mengistu G. Antibiotic sensitivities of common bacterial pathogens in urinary tract infections at Gondar Hospital, Ethiopia. *East. Afr. Med. J.* 2002; 79: 140-2. doi: 10.4314/eamj.v79i3.8893.
13. Giray B., Ucar F.B., Aydemir S.S. Characterization of uropathogenic *Escherichia coli* strains obtained from urology outpatient clinic of Ege Medical Faculty in İzmir. *Turk. J. Med. Sci.* 2012; 42: 1328-37.
14. Kucheria R., Dasgupta P., Sacks S.H., Khan M.S., Sheerin N.S. Urinary tract infections: new insights into a common problem. *Postgrad. Med. J.* 2005; 81: 83-6. doi:10.1136/pgmj.2004.023036.
15. Foxman B. The epidemiology of urinary tract infection. *Nat. Rev. Urol*. 2010; 7: 653-60. doi: 10.1038/nrurol.2010.190.
16. Flores-Mireles A.L., Walker J.N., Caparon M., Hultgren S.J. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat. Rev. Microbiol*. 2015; 13(5): 269-84. doi: 10.1038/nrmicro3432.
17. Picozzi S., Ricci C., Gaeta M., Macchi A., Dinang E., Paola G. et al. Do we really know the prevalence of multi-drug resistant *Escherichia coli* in the territorial and nosocomial population? *Urol. Annals*. 2013; 5: 25-9. doi: 10.4103/0974-7796.106962.
18. Van der Steen M., Leenstra T., Kluytmans J.A.J.W., van der Bij A.K. Trends in expanded-spectrum cephalosporin resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* among dutch clinical isolates, from 2008 to 2012. *PLoS ONE*. 2015; 10(9): e0138088. doi:10.1371/journal. pone.0138088.
19. Ryabkova E.L., Ivanchik N.V. Sukhorukova M.V., Shchebnikov A.G., Reshed'ko G.K., Turkutyukov V.B. et al. Resistance of nosocomial strains in Russian hospitals. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2009; 11(2): 161-9. (in Russia)
20. Zhao R., Shi J., Shen Y., Li Y., Han Q., Zhang X. et al. Phylogenetic distribution of virulence genes among ESBL-producing uropathogenic *Escherichia coli* isolated from long-term hospitalized patients. *J. Clin. Diagn. Res*. 2015; 9(7): DC01-DC04. doi: 10.7860/JCDR/2015/13234.6157. Epub 2015 Jul 1.
21. Briongos-Figuero L.S., Gómez-Traveso T., Bachiller-Luque P., Domínguez-Gil González M., Gómez-Nieto A., Palacios-Martín T. et al. Epidemiology, risk factors and comorbidity for urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing enterobacteria. *Int. J. Clin. Pract*. 2012; 66: 891-6. doi: 10.1111/j.1742-1241.2012.02991.x.
22. Lu P.L., Liu Y.C., Toh H.S., Lee Y.L., Liu Y.M., Ho C.M. et al. Epidemiology and antimicrobial susceptibility profiles of Gram-negative bacteria causing urinary tract infections in the Asia-Pacific region: 2009-2010 results from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2012; 40: S3743. doi: 10.1016/S0924-8579(12)70008-0.

23. Kuznetsova M.V., Provorova S.V., Kubarev O.G., Yudin D.C., Karimova N.V., Bayandina N.V. et al. Comparative characteristics of uropathogenic *Escherichia coli* strains isolated in a clinic and hospital. *Urologia*. 2018; 6: 37-44. (in Russian)
24. Versalovic J., Koeuth T., Lupski J.R. Distribution of repetitive DNA sequences in eubacteria and application to fingerprinting of bacterial genomes. *Nucleic Acids Res*. 1991; 19(24): 6823-6831. doi: 10.1093/nar/19.24.6823
25. Huey B., Hall J. Hypervariable DNA fingerprinting in *Escherichia coli*: minisatellite probe from bacteriophage M13. *J. Bacteriol*. 1989; 171(5): 2528-2532. doi: 10.1128/jb.171.5.2528-2532.1989.
26. Aleisa A.M. Molecular detection of β-lactamases and aminoglycoside resistance genes among *Escherichia coli* isolates recovered from medicinal plant 2013. *Afr. J. Microbiol. Res*. 2013; 7(20): 2305-10. doi: 10.5897/AJMR12.1965.
27. Ahmed A.M., Motoi Y., Sato M., Maruyama A., Watanabe H., Fukumoto Y. et al. Zoo animals as reservoirs of gram-negative bacteria harboring integrons and antimicrobial resistance genes. *Appl. Environ. Microbiol.* 2007; 73(20): 6686-90. doi: 10.1128/AEM.01054-07. Epub 2007 Aug 24.
28. Shi H., Sun F., Chen J., Ou Q., Feng W., Yong X. et al. Epidemiology of CTX-M-type extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing nosocomial *Escherichia coli* infection in China. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob*. 2015; 14: 4. doi: 10.1186/s12941-015-0063-7.
29. Koo H.J., Woo G.J. Characterization of antimicrobial resistance of *Escherichia coli* recovered from foods of animal and fish origin in Korea. *J. Food Prot.* 2012; 75(5): 966-72. doi: 10.4315/0362-028X.JFP-11-003.
30. Lévesque C., Piché L., Larose C., Roy P.H. PCR mapping of integrons reveals several novel combinations of resistance genes. *Antimicrob. Agents Chemother*. 1995; 39(1): 185-191. doi: 10.1128/aac.39.1.185.
31. Naas T., Aubert D., Lambert T., Nordmann P. Complex genetic structures with repeated elements, a sul-type class 1 integron, and the *bla*VEB extended-spectrum beta-lactamase gene. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2006; 50: 1745-52. doi: 10.1128/AAC.50.5.1745-1752.2006.
32. Jukić I., Topić D., Đulić E., Dedeić-Ljubović A. Frequency and antimicrobial susceptibility pattern of hospital isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in urine samples. *Acta Medica Saliniana*. 2019; 9(1): 195-200.
33. Ramazanzadeh R., Zamani S., Zamani S. Genetic diversity in clinical isolates of *Escherichia coli* by enterobacterial repetitive intergenic consensus (ERIC)-PCR technique in Sanandaj hospitals. *Iran. J. Microbiol*. 2013; 5(2): 126-31.
34. Daga A.P., Koga V.L., Soncini J.G.M., de Matos C.M., Perugini M.R.E., Pelisson M. *Escherichia coli* bloodstream infections in patients at a university hospital: virulence factors and clinical characteristics. *Front Cell Infect. Microbiol*. 2019; 9: 191. doi: 10.3389/fcimb.2019.00191.
35. Ardakani M.A., Ranjbar R. Molecular typing of uropathogenic *E. coli* strains by the ERIC-PCR method. *Elec. Physician*. 2016; 8(4): 2291-6. doi: 10.19082/2291.
36. Meacham K.J., Zhang L., Foxman B., Bauer R.J., Marrs C.F. Evaluation of genotyping large numbers of *Escherichia coli* isolates by enterobacterial repetitive intergenic consensus-PCR. *J. Clin. Microbiol*. 2003; 41(11): 5224-6. doi: 10.1128/JCM.41.11.5224-5226.2003.
37. Edelstein M., Pimkin M., Palagin I., Edelstein I., Stratchounski L. Prevalence and molecular epidemiology of CTX-M extended-spectrum β-Lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Russian hospitals. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2003; 47: 3724-3732. doi: 10.1128/aac.47.12.3724-3732.2003.
38. Maldonado S.I.C., Luna J.A.C. Nosocomial urinary tract infections In: Dr. Ahmad Nikibaksh, editors. Clinical management of complicated urinary tract infection, Croatia: InTech Europe; 2011: 225-38. doi: 10.5772/23521.
39. Aslanov B.I., Dolgiy A.A., Goncharov A.E., Arkhangel'skiy A.I. Epidemiological features of the formation of pathogenic properties of *E. coli* in a urological hospital. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina*. 2012; 1(42): 117-21. (in Russian)
40. Chen Y.H., Ko W.C., Hsueh P.R. Emerging resistance problems and future perspectives in pharmacotherapy for complicated urinary tract infections. *Expert Opin. Pharmacother*. 2013; 14: 587-96. doi: 10.1517/14656566.2013.778827.
41. Flores-Mireles A.L., Walker J.N., Caparon M., Hultgren S.J. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat. Rev. Microbiol.* 2015; 13: 269-84. doi:10.1038/nrmicro3432.
42. Chong Y., Yakushiji H., Ito Y., Kamimura T. Clinical and molecular epidemiology of extended-spectrum β-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in a long-term study from Japan. *Eur. J. Clin. Microbiol*. 2011; 30(1): 83-7. doi: 10.1007/s10096-010-1057-1.
43. Allocati N., Michele M., Alexeyev M.F., Ilio D.C. *Escherichia coli* in Europe: An overview. *Int. J. Envir. Res. Pub. Health*. 2013; 10: 6235-54. doi: 10.3390/ijerph10126235.
44. Alqasim A., Jaffal A.A., Alyousef A.A. Prevalence of multidrug resistance and extended-spectrum β-Lactamase carriage of clinical uropathogenic *Escherichia coli* isolates in Riyadh, Saudi Arabia. *Int. J. Microbiol*. 2018; 2018. doi: 10.1155/2018/3026851. eCollection 2018.

Поступила 15.07.20
Принята к печати 27.08.20