

СТРУКТУРА АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ШТАММОВ *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* У ПАЦИЕНТОВ С МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Смолянинова Д.С., Батищева Г.А., Габбасова Н.В., Гончарова Н.Ю.

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения РФ, Воронеж, e-mail: natalia_gabb@mail.ru

Существует патогенетическая связь между возникновением мочевых камней и хронической инфекцией мочевыводящих путей. У больных с мочекаменной болезнью бактериальная микрофлора мочи представлена преимущественно грамотрицательными микроорганизмами, одним из ведущих уропатогенов является *Klebsiella pneumoniae*. Цель работы - изучение структуры лекарственной устойчивости *Klebsiella pneumoniae* у пациентов с обострением мочекаменной болезни. Материал и методы. Было обследовано 500 пациентов с обострением мочекаменной болезни, находившихся на лечении в нескольких стационарах города Воронежа за период с 2017 по 2019 г. Статистическая обработка результатов производилась с использованием программ Microsoft Excel, Biostat. Результаты. *Klebsiella pneumoniae* являлась причиной инфекции мочевыводящих путей у 11,6% пациентов. У 7% больных *Klebsiella pneumoniae* была чувствительна ко всем антимикробным препаратам. Остальные 93% пациентов с обострением мочекаменной болезни имели различные комбинации устойчивости к антимикробным препаратам, из них у 16% наблюдалась монорезистентность, у 10% - полирезистентность, у 17% - множественная резистентность и у 50% - экстремальная резистентность. Среди *Klebsiella pneumoniae* с монорезистентностью наиболее часто встречалась устойчивость к ампициллину (67%) и ципрофлоксацину (22%). Выделенные изоляты с полирезистентностью чаще имели устойчивость к комбинации пенициллинов и нитрофуранов (33,2%). Среди штаммов *Klebsiella pneumoniae*, имевших множественную лекарственную устойчивость, наиболее часто встречались патогены с резистентностью к пенициллинам, цефалоспорином, фторхинолонам. У изолятов с экстремальной резистентностью наиболее частой комбинацией (62,07%) антибиотиков было сочетание фторхинолонов, цефалоспоринов, пенициллинов и аминогликозидов. Выводы. Проведенное исследование показало высокий уровень устойчивости *Klebsiella pneumoniae*, выделенной от пациентов с обострением мочекаменной болезни, к антибиотикам. Достоверно чаще (в 50,0% случаев) имел место экстремальный тип резистентности.

Ключевые слова: структура, антибиотикорезистентность, мочекаменная, болезнь, инфекция, мочевые, пути, *Klebsiella pneumoniae*.

ANTIBIOTIC RESISTANCE STRUCTURE OF *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* STRAINS ISOLATED IN PATIENTS WITH UROLITHIASIS

Smolyaninova D.S., Batischeva G.A., Gabbasova N.V., Goncharova N.Yu.

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko of the Ministry of Health of the Russian Federation, Voronezh, e-mail: natalia_gabb@mail.ru

There is a pathogenetic relationship between the occurrence of urinary stones and chronic urinary tract infection. In patients with urolithiasis, the bacterial microflora of urine is represented mainly by gram-negative microorganisms, one of the leading uropathogens is *Klebsiella pneumoniae*. The aim of the work is to study the structure of drug resistance of *Klebsiella pneumoniae* in patients with exacerbation of urolithiasis. Material and methods. We examined 500 patients with exacerbation of urolithiasis who were treated in several hospitals in the city of Voronezh for the period from 2017 to 2019. Statistical processing of the results was carried out using Microsoft Excel, Biostat programs. Results. *Klebsiella pneumoniae* was the cause of urinary tract infection in 11.6% of patients. In 7% of patients, *Klebsiella pneumoniae* was sensitive to all antimicrobials. The remaining 93% of patients with an exacerbation of urolithiasis had various combinations of antimicrobial resistance, of which 16% had monoresistance, 10% had multiresistance, 17% had multiple resistance, and 50% had extreme resistance. Among *Klebsiella pneumoniae* with mono-resistance, resistance to ampicillin (67%) and ciprofloxacin (22%) was most common. The isolated isolates with multi-resistance more often had resistance to a combination of penicillins and nitrofurans (33.2%). Among the strains of *Klebsiella pneumoniae* that had multidrug resistance, the most common pathogens were resistant to penicillins, cephalosporins, and fluoroquinolones. In isolates with extreme resistance, the most frequent combination (62.07%) of antibiotics was a combination of fluoroquinolones, cephalosporins, penicillins and aminoglycosides. Conclusions. The study showed a high level of resistance of *Klebsiella pneumoniae* isolated from patients with exacerbation of urolithiasis to antibiotics. The extreme type of resistance occurred significantly more often than other types (in 50.0% of cases).

Keywords: structure, antibiotic resistance, urolithiasis, disease, infection, urinary, pathways, *Klebsiella pneumoniae*.

Род *Klebsiella* получил свое название в честь известного немецкого ученого микробиолога Эдвина Клебса, который впервые описал микроб в 1875 году [1]. Клебсиеллы являются комменсалами кишечного и дыхательного трактов, поэтому длительное время сохранялось мнение о них как об условно-патогенных возбудителях преимущественно госпитальных инфекций, вызывающих патологический процесс только у иммунологически скомпрометированных пациентов. *Klebsiella pneumoniae* вызывают инфекции мочевых путей, дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, раневые послеоперационные инфекции и даже сепсис [2]. По данным современных исследований, *Klebsiella pneumoniae* относят к приоритетным бактериальным патогенам как вне-, так и внутрибольничных инфекций мочевых путей (ИМП) [3-5]. Нередко ИМП возникают у пациентов, страдающих мочекаменной болезнью (МКБ) [6]. Немногочисленные работы, посвященные микробиологическому анализу камней почек и культуры мочи, указывают на *Klebsiella pneumoniae* как на одного из ведущих уропатогенов при МКБ [7]. Присутствие патогенных микроорганизмов в очаге воспаления определяет необходимость применения антимикробных препаратов, рациональность их назначения коррелирует с данными локального микробиологического мониторинга.

В настоящее время активно обсуждаются вопросы формирования у этих штаммов новых механизмов резистентности к антимикробным препаратам и появления новых факторов защиты от системы врожденного иммунитета человека [8-10]. Растущая изоляция штаммов *Klebsiella pneumoniae* с множественной лекарственной устойчивостью значительно сузила терапевтические возможности лечения клебсиеллезных инфекций. Бактерии рода Клебсиелла являются одним из главных резервуаров генов, устойчивых к антибиотикам [11]. Транспозоны, интегроны, плазмиды активно участвуют в горизонтальном генетическом обмене и способствуют приобретению и распространению генов устойчивости в микробном сообществе [12]. Фактически многие из генов, устойчивых к антибиотикам, которые в настоящее время обычно встречаются в организмах с множественной лекарственной устойчивостью, были впервые описаны у клебсиеллы [13]. Неудивительно, что именно этот патоген был зарегистрирован как один из первых панрезистентных штаммов бактерий [14].

Риск развития инфекции мочевых путей, этиологическим агентом которой являются резистентные патогены, значительно возрастает в условиях латентного течения инфекций мочеполового тракта, при хронических инфекциях, при длительном персистировании возбудителя в мочевыводящих путях, что нередко наблюдается при мочекаменной болезни. Знание структуры антибиотикорезистентности приоритетных возбудителей на локальном уровне определяет рациональность назначения антибиотиков.

Целью работы было изучение структуры антибиотикорезистентности *Klebsiella pneumoniae*, выделенной у пациентов с обострением мочекаменной болезни.

Материал и методы исследования. Материалом исследования были истории болезней 500 пациентов, находившихся на лечении по поводу обострения мочекаменной болезни в 4 стационарах г. Воронежа: БУЗ ВО «ВГКБСМП № 8», БУЗ ВО «ВГКБ № 3», БУЗ ВО «ВГКБСМП № 1» и БУЗ ВО «ВГКБСМП № 10» за период с 2017 по 2019 г. Всем больным было проведено стандартное обследование, включающее данные клинических, лабораторных и инструментальных тестов. Дизайн исследования: наблюдательное, описательное, выборочное; на его проведение было получено разрешение Этического комитета ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России.

Среди 500 пациентов, которые были госпитализированы в 4 стационарах города Воронежа за период с 2017 по 2019 г. с обострением мочекаменной болезни проведена выборка: для реализации цели настоящего исследования основным критерием включения было обнаружение *Klebsiella pneumoniae* в двух последовательных (через 24 часа) бактериологических посевах мочи. Выделение флоры мочи осуществлялось стандартными бактериологическими методами. Критериями исключения пациентов из исследования являлись отрицательный результат бактериологического посева мочи, положительный результат посева с выделением иной флоры.

Чувствительность к антибиотикам изучалась диско-диффузионным методом на агаре Мюллера-Хилтона с интерпретацией результатов согласно МУК 4.2.1890-04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам», использовали стандартизованные диски с антимикробными препаратами (пенициллинами, аминогликозидами, фторхинолонами, цефалоспорины, тетрациклинами, карбапенемами и нитрофуранами). В зависимости от диаметра задержки зон роста возбудитель был интерпретирован как чувствительный или резистентный.

Обработка результатов исследования проведена с использованием стандартного пакета статистических программ, количественные данные представлены в виде средней арифметической и ошибки средней ($M \pm m$), качественные данные – в виде относительного показателя (n/%); для расчета достоверности различий использовали непараметрический критерий Пирсона χ^2 , различия считались значимыми при уровне $p < 0,05$.

В настоящее исследование были включены 58 пациентов, имевших положительный результат бактериологического посева мочи с выделением *Klebsiella pneumoniae*, из них 41,4% (n=24) мужчины и 58,6% (n=34) женщины, средний возраст – $68,90 \pm 1,68$ года. Большинство пациентов (51/87,9%) в стационаре получали антибиотики: цефалоспорины (34/58,6%) и фторхинолоны (17/29,3%). На основании результатов резистограмм пациенты были разделены

на 5 групп (табл. 1).

Таблица 1

Распределение пациентов с обострением МКБ по группам

Группы пациентов	Средний возраст, М±m, лет	Мужчин, n=24		Женщин, n=34	
		n	%	n	%
1 группа, n=4	57,50±11,18	2	50,0	2	50,0
2 группа, n=9	67,78±5,15	4	44,4	5	55,56
3 группа, n=6	74,67±3,39	2	33,3	4	66,7
4 группа, n=10	67,40±2,47	4	40,0	6	60,0
5 группа, n=29	70,14±2,28	12	41,4	17	58,6

У пациентов первой группы *Klebsiella pneumoniae* была чувствительна ко всем антимикробным препаратам (n/% - 4/6,9%). У пациентов второй группы *Klebsiella pneumoniae* была монорезистентна, т.е. устойчива к одной группе антибактериальных препаратов (9/15,5%). Третью группу (6/10,3%) составили пациенты, у которых клебсиелла имела устойчивость к двум группам антибиотиков, т.е. была полирезистентна. Четвертая группа была представлена больными (10/17,2%), у которых высевалась *Klebsiella pneumoniae*, устойчивая к трем группам антибактериальных препаратов, т.е. имевшая множественную резистентность. Пятую группу составили пациенты (29/50,0%), у которых в посевах была обнаружена *Klebsiella pneumoniae* с экстремальной резистентностью, т.е. резистентная ко всем классам антибиотикам, кроме одной-двух групп антимикробных препаратов.

Результаты исследования и их обсуждение

Klebsiella pneumoniae была обнаружена в 11,6% случаев у 58 из 500 пациентов, госпитализированных по поводу обострения мочекаменной болезни. Только у четырех пациентов (6,9%) *Klebsiella pneumoniae* была чувствительна ко всем группам антибиотиков, в 93,1% случаев она имела различные варианты устойчивости: в 15,5% случаев была монорезистентна, в 10,3% - полирезистентна, в 17,2% имела множественную резистентность и в половине случаев (n/% - 29/50,0%) - экстремальную резистентность, что было как минимум в 3 раза чаще по сравнению с остальными вариантами, $p=0,0002$. Все группы были сопоставимы по полу и возрасту, значимых различий между группами не выявлено.

С середины XX столетия диагностическим титром инфекции мочевых путей считали критерий Е.Н. Kass - обнаружение более 10^5 КОЕ/мл бактерий в моче [15], однако в настоящее время клинически значимыми для диагностики инфекции мочевыводящих путей и назначения антимикробных препаратов являются и более низкие концентрации возбудителя в моче, это определяет пол, возраст, особенности забора мочи для исследования (например, с помощью

катетера), клинические симптомы, лечение антибиотиками [16]. У пациентов с МКБ, осложненной инфекцией мочевых путей, в качестве этиологического агента которой была определена *Klebsiella pneumoniae*, уровни бактериурии $10^3 - 10^5$ КОЕ/мл и $10^6 - 10^8$ КОЕ/мл встречались соответственно в 57,4% и 42,6% случаях (табл. 2). Проведено сравнение структуры уровня бактериурии в исследованных группах пациентов. В группе больных, имевших в посевах мочи чувствительную к антимикробным препаратам клебсиеллу, более низкий титр встречался в 3 раза чаще по сравнению с более высоким – 75,0% против 25,0%. С увеличением степени резистентности увеличивался и уровень концентрации бактерий в моче: уровень бактериурии 10^6-10^8 КОЕ в 1 мл наблюдался у 11,1% больных 2-й группы (монорезистентность), в 3 раза чаще - у 33,3% - 3-й группы (полirezистентность), в 4 раза чаще - в 40,0% случаев - у пациентов 4-й группы (множественная резистентность) и в 5 раз чаще – у 55,2% - 5-й группы (экстремальная резистентность). Между 5-й и 2-й (монорезистентность) группами различия были достоверны, $p=0,023$, $\chi^2=5,39$.

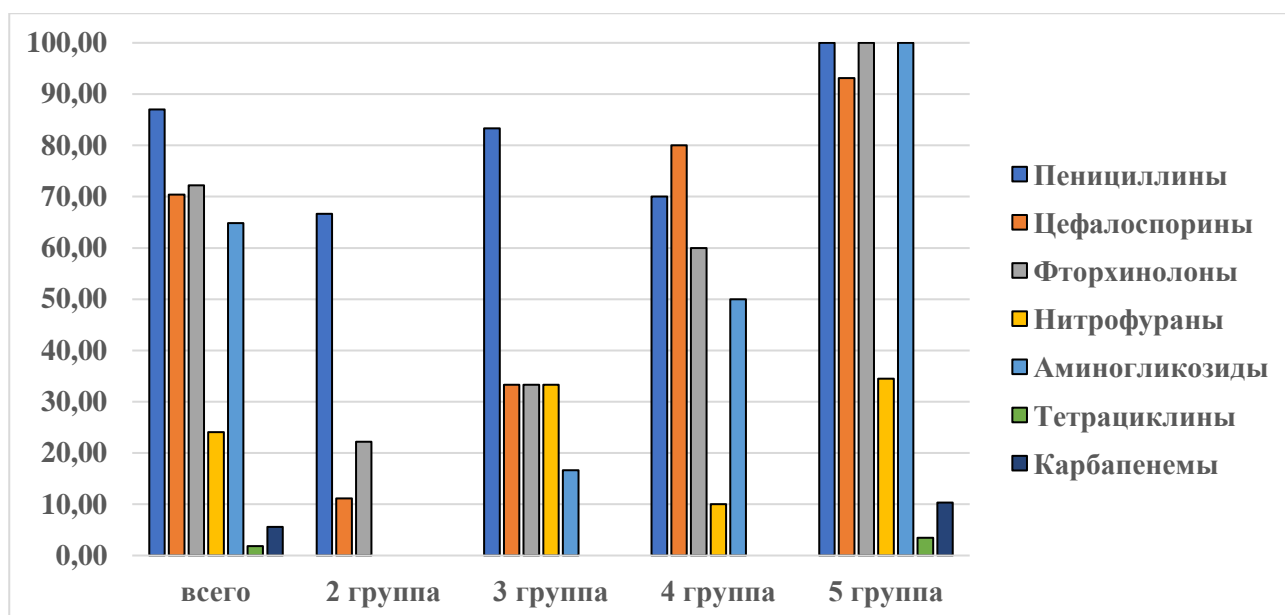
Таблица 2

Уровень бактериурии штаммов *Klebsiella pneumoniae* в исследованных группах больных с обострением МКБ

Группы пациентов	10^3-10^5 КОЕ/мл		10^6-10^8 КОЕ/мл	
	n	%	n	%
1 группа, n=4	3	75,0	1	25,0
2 группа, n=9	8	88,9	1	11,1*
3 группа, n=6	4	66,7	2	33,3
4 группа, n=10	6	60,0	4	40,0
5 группа, n=29	13	44,8	16	55,2*
ИТОГО, n=58	34	57,4	24	42,6

Примечания: * - $p<0,05$, различия между группами достоверны.

Частота резистентности *Klebsiella pneumoniae* к антимикробным препаратам всего и по группам больных представлена на рисунке. Наивысший уровень резистентности имели 4 группы препаратов - пенициллины, цефалоспорины, фторхинолоны и аминогликозиды, $p<0,0001$, $\chi^2=18,15$. Уровень устойчивости к пенициллинам в общей структуре составил 87,04%, что было достоверно чаще по сравнению с другими препаратами – $p=0,047$, $\chi^2=3,65$. Резистентность к цефалоспорином составила 70,37%, фторхинолонам – 72,22% и аминогликозидам – 64,81%. Высокий уровень чувствительности *Klebsiella pneumoniae* наблюдалась по отношению к карбапенемам и тетрациклинам.



Частота резистентности Klebsiella pneumoniae к антимикробным препаратам в исследованных группах больных с обострением МКБ

Пациенты второй группы (с монорезистентностью) имели *Klebsiella pneumoniae*, устойчивую к ампициллину – в 66,7%, ципрофлоксацину – в 22,2% и цефтриаксону – в 11,1% случаях. Как видно из рисунка 1, в 3-й группе пациентов, имевших в бактериологическом анализе мочи полирезистентную бактерию, в 83,3% случаев определялась резистентность к ампициллину в сочетании с одним из антимикробных препаратов другого класса (цефалоспорином, фторхинолоном, аминогликозидом, нитрофураном). В структуре полирезистентности в 2 раза чаще остальных встречалась комбинация пенициллинов с производными нитрофуранов (33,3%), без достоверных различий по сравнению с остальными вариантами. У одного пациента (16,7%) наблюдалось сочетанная устойчивость клебсиеллы к цефалоспорином и фторхинолонам.

В 4-й группе пациентов, у которых высевалась *Klebsiella pneumoniae*, устойчивая к трем группам антибактериальных препаратов, т.е. имевшая множественную резистентность, в 80,0% случаях имела место резистентность к цефалоспорином, в 70,0% - к пенициллинам, в 60,0% - к фторхинолонам, в 50,0% - к аминогликозидам. Реже других наблюдалась устойчивость к препаратам нитрофуранового ряда, достоверные различия определены по отношению к первым трем группам антибиотиков ($p=0,029$, $\chi^2=5,49$).

Самой частой комбинацией антибиотиков в структуре резистентности клебсиеллы в 4-й группе больных было сочетание пенициллинов, аминогликозидов и цефалоспоринов (30,0%). Устойчивость к комбинации пенициллинов, фторхинолонов и цефалоспоринов отмечена у 20,0% пациентов, также у 20,0% определена резистентность к комбинации аминогликозидов, фторхинолонов и цефалоспоринов. В остальных 30% случаях наблюдались

3 комбинации: 1 – пенициллины, аминогликозиды, фторхинолоны; 2 - пенициллины, аминогликозиды, нитрофураны; 3 – фторхинолоны, цефалоспорины, карбапенемы.

В 5-й группе больных практически все штаммы клебсиеллы были устойчивы к пенициллинам, цефалоспорином, фторхинолонам и аминогликозидам, что было достоверно чаще по отношению к остальным классам антимикробных препаратов, $p < 0,0001$, $\chi^2 = 30,5$. В структуре экстремальной резистентности *Klebsiella pneumoniae* наиболее часто встречалась комбинация пенициллинов, аминогликозидов, фторхинолонов и цефалоспоринов – в 62,07% случаев, что было значимо по сравнению с остальными сочетаниями, $p = 0,0005$, $\chi^2 = 12,2$ (табл. 3).

Таблица 3

Структура экстремальной резистентности *Klebsiella pneumoniae*

Комбинация антибактериальных препаратов	Абс.	%
Пенициллины + аминогликозиды + фторхинолоны + цефалоспорины	18	62,07*
Пенициллины + аминогликозиды + фторхинолоны + цефалоспорины + нитрофураны	5	17,23
Пенициллины + аминогликозиды + фторхинолоны + цефалоспорины + нитрофураны + карбапенемы	2	6,90
Пенициллины + аминогликозиды + фторхинолоны + нитрофураны	1	3,45
Пенициллины + аминогликозиды + фторхинолоны + нитрофураны	1	3,45
Пенициллины + аминогликозиды + фторхинолоны + цефалоспорины + нитрофураны + тетрациклины	1	3,45
Пенициллины + аминогликозиды + фторхинолоны + цефалоспорины + карбапенемы	1	3,45

Примечания: * - достоверно чаще по сравнению с другими комбинациями.

Изучение видовой структуры возбудителей и их уровня резистентности к антимикробным препаратам в настоящее время чрезвычайно актуально и проводится во всех многопрофильных медицинских организациях в мире. Изучение вклада *Klebsiella pneumoniae* в этиологическую структуру инфекций мочевыводящих путей и распространенности ее резистентности к антибиотикам представляет интерес не только для урологов, но и для врачей других специальностей, т.к. этот возбудитель является ведущим агентом нозокомиальных инфекций [5]. Учитывая продолжительные сроки получения результатов микробиологических исследований, назначение антибактериальной терапии проводят, главным образом, эмпирически. Поэтому результаты локального микробиологического мониторинга являются основным фундаментом стратегии как назначения антибиотиков, так и сдерживания антибиотикорезистентности.

В современной периодической литературе работ, посвященных изучению структуры

возбудителей ИМП у больных с МКБ и уровню их резистентности, не так много. По данным Wang S. и соавторов (2020), у пациентов с мочекаменной болезнью доля *Klebsiella pneumoniae* в этиологической структуре инфекций составила 6,8% [17]; результаты исследования Chen D. и соавторов (2019) указывают на более высокую распространенность – 10,4% [18], аналогичные данные получены в нашем исследовании. Однако все исследователи единодушны в том, что возможности этиотропной терапии резко ограничены растущей устойчивостью возбудителей. По данным зарубежных исследований, множественная лекарственная устойчивость наблюдалась почти у половины выделенных штаммов клебсиеллы, результаты нашего исследования свидетельствуют о более высоком уровне распространенности штаммов, устойчивых к нескольким классам АМП.

При назначении antimicrobных препаратов при лечении инфекций мочевых путей препаратами выбора являются лекарственные средства из групп цефалоспоринов и фторхинолонов, они и были назначены больным с обострением ИМП на фоне мочекаменной болезни, несмотря на то что более 70% пациентов имели к ним устойчивость. Аналогичная ситуация наблюдается повсеместно и требует дальнейших исследований по оптимизации протоколов лечения с учетом локальных данных этиологической структуры возбудителей и их антибиотикорезистентности, а также данных по стратификации пациентов по риску наличия резистентных штаммов.

Заключение. Таким образом, в результате проведенного исследования было установлено, что среди больных, госпитализированных в стационары г. Воронеж с обострением мочекаменной болезни, *Klebsiella pneumoniae* высеивалась в 11,6% случаев. В 93,1% случаев она была резистентна: у 15,5% пациентов определена монорезистентность, у 10,3% - полирезистентность, у 17,2% - множественная резистентность и у 50,0% - экстремальная резистентность, последняя достоверно чаще всех остальных. В большинстве случаев (более 2/3) *Klebsiella pneumoniae* имела устойчивость к четырем классам антибиотиков: пенициллинам, фторхинолонам, цефалоспорином и аминогликозидам, что ограничивает их применение в клинической практике в стандартных дозах.

Список литературы

1. Киселева Б.С. Клебсиелла. БМЭ. 3е изд. М.,1979. Т. 10. С. 1276-1279.
2. Мамчик Н.П., Батищева Г.А., Габбасова Н.В., Беличенко Н.С., Колесник В.В., Косинова Н.М. Микробный пейзаж и уровень антибиотикорезистентности раневого отделяемого пациентов городского скорпомощного стационара. Медицинский альманах. 2016. № 3 (43). С. 11-14.

3. Khan H.A., Baig F.K., Mehboob R. Nosocomial infections: epidemiology, prevention, control and surveillance. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. 2017. Vol. 7. No 5. P. 478-482.
4. Мамчик Н.П., Батищева Г.А., Габбасова Н.В., Гончарова Н.Ю., Миляева Н.И., Хаперсков А.В. Структура и резистентность ведущих уропатогенов внебольничных инфекций мочевых путей в г. Воронеже за период 2013-2014 гг. // *Медицинский Альманах*. 2017. № 4. С. 63-65.
5. Яковлев С.В, Суворова М.П. Нозокомиальные инфекции мочевыводящих путей // *Урология*. 2016. № S3. С. 45-64.
6. Спивак Л.Г., Еникеев Д.В., Платонова Д.В. Опыт применения препарата Фитолизин в комплексной терапии хронического цистита у больных уратным нефролитиазом // *Урология*. 2017. №4. С. 32-36.
7. Shah P., Baral R., Agrawal C.S., Lamsal M., Baral D., Khanal B. Urinary Calculi: A Microbiological and Biochemical Analysis at a Tertiary Care Hospital in Eastern Nepal. *International Journal of Microbiology*. 2020. Vol. 2020. P. 8880403.
8. Jimenez-Castellanos J.C., Wan Nur Ismah W.A.K., Takebayashi Y., Findlay J., Schneiders T., Heesom K.J., Avison M.B. Envelope proteome changes driven by RamA overproduction in *Klebsiella pneumoniae* that enhance acquired beta-lactam resistance *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2018. Vol. 73. P. 88–94.
9. Martin R.M., Bachman M.A. Colonization, Infection, and the Accessory Genome of *Klebsiella pneumoniae*. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2018. Vol. 8. P. 4.
10. Wang G., Zhao G., Chao X., Xie L., Wang H. The Characteristic of Virulence, Biofilm and Antibiotic Resistance of *Klebsiella pneumoniae*. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020. Vol. 17. No. 17. P. 6278.
11. Navon-Venezia S., Kondratyeva K., Carattoli A. *Klebsiella pneumoniae*: A major worldwide source and shuttle for antibiotic resistance. *Federation of European Microbiological Societies. Rev.* 2017. Vol. 41. P. 252–275.
12. Partridge S.R., Kwong S.M., Firth N., Jensen S.O. Mobile Genetic Elements Associated with Antimicrobial Resistance. *Clinical Microbiology Reviews*. 2018. Vol. 31. No.4. P. e00088-17.
13. Yong D., Toleman M.A., Giske C.G., Cho H.S., Sundman K., Lee K., Walsh T.R. Characterization of a new metallo- β -lactamase gene, blaNDM-1, and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2009. Vol. 53. No. 12. P. 5046–5054.
14. Gomez-Simmonds A., Uhlemann A.C. Clinical Implications of Genomic Adaptation and Evolution of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae*. *The Journal of Infectious Diseases*. 2017. Vol. 215 (suppl 1). P. S18-S27.

15. Kass E.H, Zinner S.H. Bacteriuria and renal disease. *The Journal of Infectious Diseases*.1969. Vol.120. no 1. P. 27-46. doi: 10.1093/infdis/120.1.27.
16. Урология. Российские клинические рекомендации / под ред. Ю.Г. Аляева, П.В. Глыбочко, Д.Ю. Пушкаря. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 496 с.
17. Wang S, Zhang Y, Zhang X, Li J. An evaluation of multidrug-resistant (MDR) bacteria in patients with urinary stone disease: data from a high-volume stone management center. *World Journal of Urology*. 2020. Vol. 38. No 2. P. 425-432. doi: 10.1007/s00345-019-02772-0.
18. Chen D, Zhang Y, Huang J, Liang X, Zeng T, Lan C, Duan X, Zhao Z, Zeng G, Tiselius HG, Lu X, Wu W. The analysis of microbial spectrum and antibiotic resistance of uropathogens isolated from patients with urinary stones. *International Journal of Clinical Practice*. 2018. Vol. 72. No 6. P. e13205. doi: 10.1111/ijcp.13205.