



## Антибиотикорезистентность микроорганизмов, выделенных из мочи пациентов до хирургического лечения гиперплазии предстательной железы: данные 7-летнего многоцентрового исследования

© Михаил И. Коган<sup>1</sup>, Владимир Л. Медведев<sup>2,3</sup>, Юлия Л. Набока<sup>1</sup>,  
Дмитрий В. Сизякин<sup>1</sup>, Сергей Н. Иванов<sup>1</sup>, Георгий А. Палагута<sup>2,3</sup>,  
Ирина А. Гудима<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ростовский государственный медицинский университет [Ростов-на-Дону, Россия]

<sup>2</sup> Кубанский государственный медицинский университет [Краснодар, Россия]

<sup>3</sup> Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С. В. Очаповского [Краснодар, Россия]

### Аннотация

**Введение.** Тенденция к приобретению микроорганизмами механизмов устойчивости является наиболее обсуждаемой и значимой во всем мире. Изучение региональных различий в отношении качественных характеристик микроорганизмов представляет важную информацию для проведения эмпирической профилактики и терапии инфекционных осложнений, а также обеспечивает расширение понимания вариативности свойств микробных сообществ в рамках клинической структуры заболеваний и общего статуса пациентов.

**Цель исследования.** Оценка антибиотикорезистентности микроорганизмов, выделенных из мочи пациентов с гиперплазией предстательной железы (ГПЖ) в высоком титре перед оперативным вмешательством

**Материалы и методы.** В настоящее многоцентровое ретроспективное исследование, проведенное с марта 2016 года по февраль 2023 года, вошли 59 пациентов с цистостомой (I группа), 46 — без дренажей с лейкоцитурией (II группа) и 44 — без дренажей и без лейкоцитурии (III группа). Критерии включения в исследование: наличие показаний к оперативному лечению ГПЖ, отсутствие в анамнезе заболеваний, передаваемых половым путем, отсутствие симптомов инфекций мочевых путей, отсутствие рака предстательной железы, наличие информированного добровольного согласия пациента на участие в исследовании.

**Результаты.** У пациентов I группы показатели устойчивости к ципрофлоксацину были статистически значимо выше по сравнению со II группой (85,7% vs 55,6%,  $p = 0,002$ ). Устойчивость грамотрицательных микроорганизмов к меропенему и имипенему, напротив, оказалась выше в III группе пациентов по сравнению с I группой (соответственно, для меропенема — 31,1% vs 13,7%,  $p = 0,006$ ; для имипенема — 44,5% vs 9,8%,  $p = 0,001$ ). Резистентность грамположительных микроорганизмов к ампициллину в группах I, II и III составила 13,6%, 6,3% и 20,0%, соответственно ( $p > 0,05$ ). При этом верифицированные грамположительные микроорганизмы обладали крайне высокой устойчивостью ко всем представленным препаратам группы фторхинолонов (ципрофлоксацин, норфлоксацин, левофлоксацин), а показатели резистентности варьировались от 63,6% до 80,0%.

**Заключение.** Исследование показывает, что частота выделения устойчивых микроорганизмов из мочи пациентов без дренажей или клинико-лабораторных признаков воспаления в мочевыводящих путях оказывается на высоком уровне. Наличие устойчивости создаёт риски развития трудно контролируемых инфекционных осложнений. Таким образом, в настоящее время у каждого пациента с ГПЖ, имеющего показания к хирургическому лечению инфравезикальной обструкции, независимо от наличия факторов риска следует рассматривать возможность оценки наличия антибиотикорезистентности микроорганизмов, выделяемых из мочи.

**Ключевые слова:** доброкачественная гиперплазия предстательной железы; ДГПЖ; трансуретральная резекция предстательной железы; ТУРП; инфекции мочевых путей; ИМП; антибиотикорезистентность

**Финансирование.** Исследование выполнено при финансовой поддержке Фонда содействия инновациям (№ 19043ГУ/2023 от 21 февраля 2024 года). **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Этическое заявление.** Исследование выполнено в соответствии положениями Хельсинкской декларации пересмотренной в Форталезе (Бразилия) в октябре 2013 года. **Этическое одобрение.** Исследование одобрено Локальным независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России (Протокол № 14/23 от 14 сентября 2023 года). **Информированное согласие.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

**Вклад авторов:** М.И. Коган, Ю.Л. Набока — разработка дизайна исследования, научное руководство, научное редактирование; В.Л. Мед-

ведов, Д.В. Сизякин — критический обзор, материально-техническая база; С.Н. Иванов — концепция исследования, разработка дизайна исследования, сбор данных, анализ данных, статистическая обработка, написание текста рукописи; Г.А. Палагута — сбор данных, обзор литературы; И.А. Гудима — критический обзор.

✉ **Корреспондирующий автор:** Сергей Никитич Иванов; ivanovsergey19@gmail.com

**Поступила в редакцию:** 18.12.2023. **Принята к публикации:** 13.02.2024. **Опубликована:** 26.04.2024.

**Для цитирования:** Коган М.И., Медведев В.Л., Набока Ю.Л., Сизякин Д.В., Иванов С.Н., Палагута Г.А., Гудима И.А. Антибиотикорезистентность микроорганизмов, выделенных из мочи пациентов до хирургического лечения гиперплазии предстательной железы: данные 7-летнего многоцентрового исследования. *Вестник урологии*. 2024;12(2):23-32. DOI: 10.21886/2308-6424-2024-12-2-23-32.

## Antibiotic resistance of microorganisms isolated from the urine of patients before surgical treatment for benign prostatic hyperplasia: results from a 7-year single-center study

© Mikhail I. Kogan<sup>1</sup>, Vladimir L. Medvedev<sup>2,3</sup>, Yulia L. Naboka<sup>1</sup>,  
Dmitry V. Sizyakin<sup>1</sup>, Sergey N. Ivanov<sup>1</sup>, Georgy A. Palaguta<sup>2,3</sup>, Irina A. Gudima<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Rostov State Medical University [Rostov-on-Don, Russian Federation]

<sup>2</sup> Kuban State Medical University [Krasnodar, Russian Federation]

<sup>3</sup> Research Institute – Prof. Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 [Krasnodar, Russian Federation]

### Abstract

**Introduction.** The tendency of microorganisms to develop resistance mechanisms is a widely discussed and significant problem worldwide. Studying regional differences in the qualitative characteristics of microorganisms provides valuable information for empirically preventing and treating infectious complications, as well as providing an enhanced understanding of the variability in microbial community properties within the clinical context of diseases and patients' comorbidity status.

**Objective.** To assess the antibiotic resistance of microorganisms isolated in high titers from the urine samples of patients with benign prostate hyperplasia (BPH) prior to surgery.

**Materials & Methods.** This single-center, retrospective study conducted from March 2016 to February 2023 included 59 suprapubic-draining BPH-patients (Group I), 46 drainage-free BPH-patients with leukocyturia (Group II), and 44 drainage-free BPH-patients and no leukocyturia (Group III). Inclusion criteria: indications for BPH surgery, no history of sexually transmitted diseases, no symptoms of urinary tract infection, and no prostate cancer. The patient's voluntary informed consents to participate were also obtained.

**Results.** The rates of resistance to ciprofloxacin in patients of Group I were statistically significantly higher compared to Group II (85.7% vs 55.6%,  $p = 0.002$ ). Resistance of gram-negative microorganisms to meropenem and imipenem was higher in Group III compared to Group I (31.1% vs 13.7%,  $p = 0.006$  for meropenem and 44.5% vs 9.8%,  $p = 0.001$  for imipenem, respectively). Resistance of Gram-positive microorganisms to ampicillin in Groups I to III was 13.6%, 6.3% and 20.0%, respectively with no significant difference between groups ( $p > 0.05$ ). However, there was extremely high resistance among verified Gram-positive organisms to all the drugs in the fluoroquinolone class (ciprofloxacin, norfloxacin, levofloxacin) ranged from 63.6% to 80.0%.

**Conclusion.** The present study demonstrates that the isolation frequency of antibiotic-resistant microorganisms from the urine sample of drainage-free BPH-patients or no clinical and laboratory signs of inflammation in the urinary tract is high. The presence of antibiotic resistance provides risks for developing difficult-to-control infectious complications. Currently, assessment of urine-derived microbial antibiotic resistance should be considered in every BPH-patient with indications for surgical management of bladder outlet obstruction, regardless of the presence of risk factors.

**Keywords:** benign prostatic hyperplasia; BPH; transurethral resection of the prostate; TURP; urinary tract infections; UTI; antibiotic resistance

**Financing.** The research was supported by FASIE (No 19043GU/2023 dated February 21, 2024). **Conflict of interest.** The authors declare no conflicts of interest. **Ethical statement.** The study was designed according to the prescriptions of the Declaration of Helsinki (revised in Fortaleza, Brazil, October 2013). **Ethical approval.** The study was approved by the Ethics Committee of Rostov State Medical University (Protocol No. 14/23 dated September 14, 2023). **Informed consent.** All patients signed an informed consent to participate in the study and to process personal data.

**Authors' contribution:** M.I. Kogan, Yu.L. Naboka — research design, supervision, scientific editing; V.L. Medvedev, D.V. Sizyakin — critical review, resources; S.N. Ivanov — study concept, research design, data acquisition, data analysis, statistical data processing, drafting the manuscript; G.A. Palaguta — data acquisition, literature review; I.A. Gudima — critical review.

✉ **Corresponding author:** Sergey N. Ivanov; ivanovsergey19@gmail.com

**Received:** 12/18/2023. **Accepted:** 02/13/2024. **Published:** 04/26/2024.

**For citation:** Kogan M.I., Medvedev V.L., Naboka Y.L., Sizyakin D.V., Ivanov S.N., Palaguta G.A., Gudima I.A. Antibiotic resistance of microorganisms isolated from the urine of patients before surgical treatment for benign prostatic hyperplasia: results from a 7-year single-center study. *Urology Herald*. 2024;12(2):23-32. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2024-12-2-23-32.

## Введение

Микробный спектр мочевых путей человека претерпевает определённые качественные и количественные изменения в связи с влиянием различных факторов, доминирующими из которых являются применение химиотерапевтических противомикробных средств и других фармакологических субстанций, наличие нарушений уродинамики, изменение экологического окружения, различные социальные детерминанты [1, 2]. Наиболее обсуждаемой и значимой во всем мире является тенденция к приобретению микроорганизмами механизмов устойчивости. Описанные факторы риска развития резистентности и появления возбудителей с множественной лекарственной устойчивостью включают приём противомикробных препаратов в анамнезе, наличие истории стационарного пребывания в медицинских учреждениях, дренирование нижних мочевых путей в анамнезе [3, 4, 5]. Однако отсутствие очевидных факторов риска приобретения устойчивости к противомикробным препаратам не исключает наличия микробных сообществ с широким спектром механизмов резистентности. Мета-анализ 2023 года позволил подтвердить снижение эффективности эмпирической антибактериальной профилактики инфекционных осложнений при трансуретральной хирургии гиперплазии предстательной железы, что может быть следствием подтверждённой общей тенденции к росту резистентности микроорганизмов [6]. С другой стороны, изучение региональных различий в отношении качественных характеристик микроорганизмов представляет важную информацию для проведения эмпирической профилактики и терапии инфекционных осложнений, а также обеспечивает расширение понимания вариативности свойств микробных сообществ в рамках клинической структуры заболеваний и общего статуса пациентов.

**Цель исследования:** оценить антибиотикорезистентность микроорганизмов, выделенных из мочи пациентов с гиперплазией предстательной железы в высокой концентрации перед оперативным вмешательством.

## Материалы и методы

В настоящее многоцентровое ретроспективное исследование, проведённое с марта

2016 года по февраль 2023 года, вошли 149 пациентов, прошедших хирургическое лечение по поводу гиперплазии предстательной железы (ГПЖ), осложнённой инфравезикальной обструкцией. Все пациенты были разделены на три группы: 59 пациентов с цистостомой (I группа), 46 — без дренажей с лейкоцитурией (II группа) и 44 — без дренажей и без лейкоцитурии (III группа). Критерии включения в исследование: наличие показаний к оперативному лечению ГПЖ, отсутствие в анамнезе заболеваний, передаваемых половым путём, отсутствие симптомов инфекций мочевых путей, отсутствие рака предстательной железы, наличие информированного добровольного согласия пациента на участие в исследовании.

Забор мочи, бактериологическое исследование мочи проводили в соответствии с Клиническими рекомендациями [7]. Оценку антибиотикочувствительности / резистентности выделенных штаммов проводили в соответствии с Рекомендациями по определению чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам<sup>1</sup>. При отсутствии мочевых дренажей забирали среднюю порцию мочи в стерильный контейнер Sterile Uricol (HiMedia Laboratories, Mumbai, India); при наличии цистостомического дренажа предварительно осуществляли замену дренажа с дальнейшим забором материала. Результаты культурального исследования подтверждали методом масс-спектрометрии с использованием MALDI Biotyper 3.0 (Bruker Daltonics, Billerica, MA, USA). Уровень значимой бактериурии (БУ) составил  $\geq 10^3$  КОЕ/мл при уровне значимой лейкоцитурии  $\geq 10$  в поле зрения.

**Статистический анализ.** Статистический анализ проводили в среде статистической обработки и визуализации данных IBM SPSS Statistics ver. 23.0 («SPSS: An IBM Company», IBM SPSS Corp., Armonk, NY, USA). Для сравнения частот применялся критерий Pearson's chi-square с поправкой на правдоподобие, для множественных попарных сравнений групп применялась поправка Bonferroni (уровень значимости  $p < 0,050$  для первичного сравнения и  $p < 0,017$  — для множественных сравнений при использовании поправки).

1 Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам. Рекомендации. 2021.

Результаты

У 149 пациентов из мочи было выделено 177 таксонов микроорганизмов. Среди 149 пациентов 28 имели микст-бактериурию (56 изолятов), тогда как из мочи 121 пациента выделялась монокультура. В таблице 1 представлен микробный спектр мочи ( $\geq 10^3$  КОЕ/мл) и частоты встречаемости микроорганизмов в исследуемых группах. Сравнительный анализ частот встречаемости микроорганизмов продемонстрировал статистически значимое преобладание *Escherichia coli* во II группе по сравнению с III группой (34,7% vs 15,3%,  $p = 0,015$ ). Изоляты *Acinetobacter baumannii* были получены только в III группе пациентов. Группы были сопоставимы в отношении частоты выделения остальных микроорганизмов.

Сочетание нескольких микробных агентов в спектре бактериурии отмечено у 28 больных. В I группе микст-бактериурия установлена у 10 пациентов: по 2 наблюдения

— для сочетаний *E. coli* + *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter cloacae* + *Morganella morganii*; по 1 наблюдению — для сочетаний *Enterococcus faecalis* + *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* + *Morganella morganii*, *Enterococcus faecalis* + *Proteus mirabilis*, *Enterococcus faecalis* + *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* + *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis* + *Klebsiella pneumoniae*.

Во II группе пациентов микст-бактериурия выявлена у 3 обследованных: в 2 случаях наблюдалось сочетание *E. coli* + *E. faecalis*, в 1 случае — *E. faecalis* + *S. aureus*.

В III группе пациентов микст-бактериурия определена у 15 обследованных: в 4 случаях наблюдалось сочетание *E. coli* + *E. faecalis*; по 2 наблюдения установлено для ассоциаций *K. pneumoniae* + *A. baumannii*, *E. faecalis* + *A. baumannii*, *E. faecalis* + *E. cloacae*, *E. coli* + *K. pneumoniae*; по 1 наблюдению регистрировали сочетания *E. coli* + *M. morganii*, *E. faecalis* + *M. morganii*, *K. pneumoniae* + *P. aeruginosa*.

Таблица 1. Спектр микроорганизмов, выделенных из мочи  
Table 1. Spectrum of microorganisms isolated from urine

	I группа Group I СУБ   MLB		II группа Group II СУБ   MLB		III группа Group III СУБ   MLB		P	P <sub>1-2</sub>	P <sub>1-3</sub>	P <sub>2-3</sub>
	n (%)	КОЕ/мл CFU/ml	n (%)	КОЕ/мл CFU/ml	n (%)	КОЕ/мл CFU/ml				
<i>E. coli</i>	12 (17,4)	10 <sup>4,8</sup>	17 (34,7)	10 <sup>5,0</sup>	9 (15,3)	10 <sup>4,9</sup>	0,029*	0,025	0,770	0,015*
<i>K. pneumoniae</i>	15 (21,7)	10 <sup>4,9</sup>	8 (16,3)	10 <sup>5,0</sup>	16 (27,1)	10 <sup>4,9</sup>	0,404	0,486	0,466	0,180
<i>K. oxytoca</i>	1 (1,5)	10 <sup>5,0</sup>	1 (2,0)	10 <sup>5,0</sup>	2 (3,4)	10 <sup>5,0</sup>	0,758	0,832	0,463	0,640
<i>M. morganii</i>	4 (5,8)	10 <sup>5,0</sup>	0 (0,0)	10 <sup>5,0</sup>	1 (1,7)	10 <sup>5,0</sup>	0,142	0,062	0,164	0,598
<i>P. mirabilis</i>	1 (1,5)	10 <sup>5,0</sup>	2 (4,1)	10 <sup>5,0</sup>	1 (1,7)	10 <sup>5,0</sup>	0,600	0,345	0,926	0,407
<i>E. cloacae</i>	8 (11,6)	10 <sup>5,0</sup>	2 (4,1)	10 <sup>5,0</sup>	6 (10,2)	10 <sup>5,0</sup>	0,351	0,162	0,780	0,273
<i>P. aeruginosa</i>	1 (1,5)	10 <sup>5,0</sup>	1 (2,0)	10 <sup>5,0</sup>	3 (5,1)	10 <sup>5,0</sup>	0,433	0,849	0,217	0,343
<i>A. baumannii</i>	0 (0,0)	10 <sup>5,0</sup>	0 (0,0)	10 <sup>5,0</sup>	7 (11,9)	10 <sup>5,0</sup>	< 0,001*	–	< 0,001*	< 0,001*
<i>S. maltophilia</i>	2 (2,9)	10 <sup>5,0</sup>	1 (2,0)	10 <sup>5,0</sup>	2 (3,4)	10 <sup>5,0</sup>	0,915	0,782	0,868	0,675
<i>E. faecalis</i>	19 (27,5)	10 <sup>5,0</sup>	15 (30,6)	10 <sup>4,9</sup>	8 (13,6)	10 <sup>4,9</sup>	0,075	0,700	0,065	0,039
<i>E. faecium</i>	3 (4,4)	10 <sup>5,0</sup>	1 (2,0)	10 <sup>5,0</sup>	2 (3,4)	10 <sup>5,0</sup>	0,793	0,496	0,766	0,701
<i>S. aureus</i>	3 (4,4)	10 <sup>5,0</sup>	1 (2,0)	10 <sup>5,0</sup>	2 (3,4)	10 <sup>5,0</sup>	0,793	0,496	0,766	0,701
Всего   Total	69		49		59					
Моно-культура Mono-culture	49 (71,0)		43 (87,8)		29 (49,1)					
Микст-культура Mixed-culture	20 (29,0)		6 (12,2)		30 (50,9)					

Примечания: 1) I группа — пациенты с цистостомой; II группа — пациенты без цистостомы с лейкоцитурией; III группа — пациенты без цистостомы и без лейкоцитурии; 2) СУБ — средний уровень бактериурии; 3)\* — различия показателей статистически значимы (Pearson's chi-square + Bonferroni)

Notes: 1) Group I — patients with suprapubic drainage; Group II — drainage-free patients with leukocyturia; Group III — drainage-free patients with no leukocyturia; 2) MLB — mean level of bacteriuria; 3)\* — statistically significant differences (Pearson's chi-square + Bonferroni)

В таблице 2 представлены уровни антибиотикорезистентности грамотрицательных изолятов, выделенных из мочи пациентов с ГПЖ. Продемонстрирована высокая устойчивость микроорганизмов к большинству наиболее часто используемых препаратов для антимикробной профилактики и терапии, в том числе к цефалоспорином III поколения (цефотаксим, цефтазидим, цефтриаксон), фторхинолонам (ципрофлоксацин), полусинтетическим пенициллинам (амоксциллин / клавулановая кислота), аминогликозидам (амикацин). Продемонстрирована также разнородность межгруппового распределения показателей чувствительности к антимикробным препаратам в зависимости от воспалительного статуса и наличия системы отведения мочи.

Группы статистически значимо различались по уровню устойчивости изолятов

**Таблица 2.** Спектр антибиотикорезистентности грамотрицательных микроорганизмов  
**Table 2.** Antibiotic resistance spectrum of gram-negative microorganisms

Антибиотики <i>Antibiotics</i>	I группа   <i>Group I</i>		II группа   <i>Group II</i>		III группа   <i>Group III</i>		<i>P</i>
	S + I + R, n	R, n (%)	S + I + R, n	R, n (%)	S + I + R, n	R, n (%)	
CEF	31	19 (61,2)	22	9 (40,9)	28	19 (67,9)	0,146
CAZ	42	31 (73,8)	31	17 (54,8)	38	26 (68,4)	0,227
CET	10	7 (70,0)	8	7 (87,5)	7	6 (85,7)	0,604
CPM	1	0 (0,0)	1	1 (100,0)	3	1 (33,3)	0,289
CFS	10	2 (20,0)	5	2 (40,0)	19	3 (15,8)	0,491
CIP	42	36 (85,7)	32	24 (75,0)	45	25 (55,6)	0,007* $p_{1-3} = 0,002^*$
MPN	41	3 (13,7)	31	0 (0,0)	45	14 (31,1)	<0,001* $p_{1-3} = 0,006$ $p_{2-3} = 0,003$
IMI	41	4 (9,8)	31	0 (0,0)	45	20 (44,5)	<0,001* $p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,001$
ERT	41	7 (17,1)	30	3 (10,0)	35	4 (11,4)	0,640
DPM	15	6 (40,0)	8	2 (40,0)	17	4 (23,5)	0,571
TGC	6	0 (0,0)	2	0 (0,0)	5	2 (40,0)	0,267
TOB	1	0 (0,0)	1	1 (100,0)	10	1 (10,0)	0,897
PIT	1	0 (0,0)	1	1 (100,0)	3	1 (33,3)	0,289
CN	25	11 (44,0)	15	8 (53,3)	30	9 (30,0)	0,288
AMC	39	26 (66,7)	30	16 (53,3)	35	31 (88,6)	<0,007* $p_{1-3} = 0,025$ $p_{2-3} = 0,002$
AMK	41	21 (51,2)	28	5 (17,9)	42	21 (50,0)	<0,002* $p_{1-3} = 0,005$ $p_{2-3} = 0,007$
AZT	3	3 (100,0)	–	–	–	–	–
TMP	2	0 (0,0)	1	0 (0,0)	2	0 (0,0)	–

**Примечания:** 1) I группа — пациенты с цистостомой; II группа — пациенты без цистостомы с лейкоцитурией; III группа — пациенты без цистостомы и без лейкоцитурии; 2) S — чувствителен; I — промежуточная чувствительность; R — устойчив; CEF — цефотаксим; CAZ — цефтазидим; CET — цефтриаксон; CFS — цефоперазон / сульбактам; CIP — ципрофлоксацин; MPN — меропенем; IMI — имипенем; ERT — эртапенем; DPM — дорипенем; TGC — тигециклин; CN — гентамицин; AMC — амоксициллин / клавуланат; AMK — амикацин; CPM — цефепим; TOB — тобрамицин; PIT — пиперацillin / тазобактам; AZT — азтреонам; TMP — триметоприм / сульфаметоксазол; 3) \* — различия показателей статистически значимы (Pearson's chi-square + Bonferroni)

**Notes:** 1) *Group I* — patients with suprapubic drainage; *Group II* — drainage-free patients with leukocyturia; *Group III* — drainage-free patients with no leukocyturia; 2) *S* — sensitive; *I* — intermediate sensitivity; *R* — resistant; CEF — cefotaxime; CAZ — ceftazidime; CET — ceftriaxone; CFS — cefoperazone / sulbactam; CIP — ciprofloxacin; MPN — meropenem; IMI — imipenem; ERT — ertapenem; DPM — doripenem; TGC — tigecycline; CN — gentamicin; AMC — amoxicillin / clavulanate; AMK — amikacin; CPM — cefepime; TOB — tobramycin; PIT — piperacillin / tazobactam; AZT — aztreonam; TMP — trimethoprim / sulfamethoxazole; 3) \* — statistically significant differences (Pearson's chi-square + Bonferroni)

к ципрофлоксацину, меропенему, имипенему, амоксициллин / клавулановой кислоте и амикацину. Так, у пациентов I группы показатели устойчивости к ципрофлоксацину были статистически значимо выше по сравнению со II группой (85,7% vs 55,6%,  $p=0,002$ ). Устойчивость грамотрицательных микроорганизмов к меропенему и имипенему, напротив, оказалась выше в III группе пациентов по сравнению с I группой (31,1% vs 13,7%,  $p = 0,006$ ) для меропенема и (44,5% vs 9,8%,  $p = 0,001$ ) для имипенема соответственно). Во II группе пациентов резистентность микроорганизмов к имипенему и меропенему не выявлена ни в одном случае. Показатели устойчивости к полусинтетическим пенициллинам (амоксициллин / клавулановая кислота) превалировали в III группе пациентов в сравнении с I группой (88,6% vs 66,7% соответственно,  $p = 0,025$ ), а также с пациентами II группы (88,6% vs 53,3%,  $p = 0,002$ ). Аналогично, устойчивость изолятов к амикацину во II группе пациентов была значимо ниже

в сравнении с III (17,9% vs 50,0%;  $p = 0,007$ ) и I группами пациентов (17,9% vs 51,2%;  $p = 0,005$ ).

В таблице 3 представлен спектр антибиотикорезистентности грамположительных изолятов, выделенных из мочи пациентов с ГПЖ. Фактически наиболее благоприятный профиль чувствительности микроорганизмов наблюдался в отношении синтетических антибактериальных средств — линезолида и ванкомицина, — их подавляющая активность была достаточной в 100% случаев. Группа полусинтетических пенициллинов также была ассоциирована с удовлетворительными показателями эффективности в подавлении роста грамположительных микроорганизмов. К оксациллину не был устойчив ни один из выделенных мочевых изолятов. Резистентность к ампициллину в группах с I по III составила 13,6%, 6,3% и 20,0% соответственно ( $p > 0,05$ ). При этом, верифицированные грамположительные микроорганизмы обладали крайне высокой устойчивостью ко всем представ-

**Таблица 3.** Спектр антибиотикорезистентности грамположительных микроорганизмов  
**Table 3.** Antibiotic resistance spectrum of gram-positive microorganisms

Антибиотики <i>Antibiotics</i>	I группа   <i>Group I</i>		II группа   <i>Group II</i>		III группа   <i>Group III</i>		<i>p</i>
	S + I + R, n	R, n (%)	S + I + R, n	R, n (%)	S + I + R, n	R, n (%)	
CIP	25	20 (80,0)	17	13 (76,5)	11	7 (63,6)	0,572
NFX	23	18 (78,3)	17	13 (76,5)	10	8 (80,0)	0,977
LFX	25	20 (80,0)	17	13 (76,5)	12	8 (66,7)	0,673
E	3	1 (33,3)	1	0 (0,0)	2	0 (0,0)	0,549
OX	1	0 (0,0)	1	0 (0,0)	2	0 (0,0)	–
CD	3	0 (0,0)	1	0 (0,0)	2	0 (0,0)	–
VNC	25	0 (0,0)	17	0 (0,0)	12	0 (0,0)	–
AMP	22	3 (13,6)	16	1 (6,3)	10	2 (20,0)	0,574
CN	5	0 (0,0)	16	12 (75,0)	10	9 (90,0)	0,002 $p_{1-2} = 0,003$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,345$
LZ	3	0 (0,0)	1	0 (0,0)	2	0 (0,0)	–
CFX	2	0 (0,0)	–	–	–	–	–
CEF	–	–	–	–	1	1 (100,0)	–

**Примечания:** 1) I группа — пациенты с цистостомой; II группа — пациенты без цистостомы с лейкоцитурией; III группа — пациенты без цистостомы и без лейкоцитурии; 2) S — чувствителен; I — промежуточная чувствительность; R — устойчив; CEF — цефотаксим; CFX — цефокситин; CIP — ципрофлоксацин; CN — гентамицин; NFX — норфлоксацин; LFX — левофлоксацин; E — эритромицин; OX — оксациллин; CD — клндамицин; VNC — ванкомицин; LZ — линезолид; AMP — ампициллин; 3) \* — различия показателей статистически значимы (Pearson's chi-square + Bonferroni)

**Notes:** 1) Group I — patients with suprapubic drainage; Group II — drainage-free patients with leukocyturia; Group III — drainage-free patients with no leukocyturia; 2) S — sensitive; I — intermediate sensitivity; R — resistant; CEF — cefotaxime; CFX — ceftoxitin; CIP — ciprofloxacin; CN — gentamicin; NFX — norfloxacin; LFX — levofloxacin; E — erythromycin; OX — oxacillin; CD — clindamycin; VNC — vancomycin; LZ — linezolid; AMP — ampicillin; 3) \* — statistically significant differences (Pearson's chi-square + Bonferroni)

ленным препаратам группы фторхинолонов – ципрофлоксацин, норфлоксацин, левофлоксацин, а показатели резистентности варьировались от 63,6% до 80,0% (табл. 2). На чувствительность к гентамицину были проверены 5 изолятов I группы, 16 — во II группе, а также 10 изолятов в III группе пациентов. В I группе все 5 изолятов были чувствительны к гентамицину, тогда как во II и III группах показатели устойчивости достигали 75,0% и 90,0% соответственно

### Обсуждение

Показатели устойчивости микроорганизмов, выделяемых из мочи пациентов с ГПЖ, варьируются в различных исследованиях, однако наблюдается общая тенденция к росту резистентности изолятов. Так, по данным J. Agbugui et al. (2016), бактериальные изоляты, выделенные из мочи пациентов с ГПЖ, были наиболее чувствительны к имипенему (90,5%), меропенему (88,9%) и нитрофурантоину (85,7%), тогда как наибольшая устойчивость наблюдалась к цефуроксиму (70%), гентамицину (73,7%) и офлоксацину (69,7%) [8]. В исследовании M. Behcet et al. (2021), проведённом с целью оценки антибиотикорезистентности в группе пациентов с ГПЖ старше 65 лет, резистентность мочевых изолятов к амикацину составила 1%, к фосфомицину — 5%, к нитрофурантоину — 11%, к пиперацillin / тазобактаму и к гентамицину — 13% и 24% соответственно. Уровень резистентности к триметоприму / сульфаметоксазолу, ципрофлоксацину, цефтазидиму, цефтриаксону, цефиксиму, цефуроксиму и ампициллину в данной работе составил более 50% [9]. При оценке динамики антибиотикорезистентности в группе пациентов с ГПЖ, имеющих мочевые дренажи на протяжении с 1994 – 2015 годы. B. Dybowski et al. (2018) выявили существенный рост распространённости грамположительных микроорганизмов и колебания характера чувствительности к противомикробным препаратам [10].

Наши результаты позволяют подтвердить положение о том, что микроорганизмы, выделяемые из мочи пациентов с гиперплазией предстательной железы зачастую уже обладают высокими показателями устойчивости к моменту выполнения пациенту оперативного лечения инфравезикальной обструкции. Причём

наличие цистостомического дренажа чаще всего не обуславливает значительного увеличения показателей устойчивости, по сравнению с бездренажными пациентами. Действительно, уровни резистентности к цефалоспорином III поколения оказались высокими во всех трёх группах, наиболее высокая устойчивость грамотрицательных микроорганизмов наблюдалась к цефтазидиму (54,8% – 73,8%), цефотаксиму (40,9% – 67,9%), цефтриаксону (70,0% – 87,5%). В исследовании 2016 года, целью которого стало выделение микроорганизмов из мочи пациентов с ДГПЖ и определение характера их чувствительности к антимикробным препаратам, P.P. Mishra et al. (2016) также продемонстрировали достаточно высокие показатели резистентности изолятов к цефалоспорином: 42,1% были устойчивы к цефтазидиму, 39,1% — к цефотаксиму (цефалоспорины III поколения), 54,1% — к цефуроксиму (цефалоспорин II поколения) [11]. Согласно результатам исследования антибиотикорезистентности мочевых изолятов у пациентов с ГПЖ, имеющих системы отведения мочи, уровень устойчивости грамотрицательных изолятов к цефуроксиму составил 53,0%, к цефотаксиму / цефтазидиму — 47,0% [10]. Данная оценка отмечается и в отношении антибактериальных средств широкого спектра. Наши данные в отношении устойчивости грамотрицательных микроорганизмов к амоксициклину / клавулановой кислоте позволяют подтвердить её высокую распространённость в том числе и в группе пациентов с инфравезикальной обструкцией, обусловленной ДГПЖ, течение которой не осложнено наличием дренажей или латентным течением воспаления мочевыводящих путей. Показатели устойчивости грамотрицательных изолятов к амикацину, согласно полученным нами данным, достигали 51,2%. В исследовании P. Mishra et al. (2016) устойчивость грамотрицательных изолятов к амикацину была ниже — 28,0%. Уровень устойчивости к группе полусинтетических пенициллинов (ампициллин) составил 31,0% [11].

Необходимо обратить внимание на то, что показатели устойчивости грамотрицательных бактерий к карбапенемам варьировались в зависимости от наличия цистостомы, а также наличия клинически значимой лейкоцитурii по результатам

общего анализа мочи. Так, устойчивость к меропенему была достаточно низкой в I группе (13,7%) и во II группе пациентов (0,0%). Значительно более высокая резистентность к меропенему отмечена в III группе пациентов (31,1%). Сопоставимое распределение профилей устойчивости грамотрицательных изолятов в трёх исследуемых группах наблюдалось к имипенему. Резистентность грамотрицательных изолятов к эртапенему в I группе пациентов, во II и III группах составила 17,1%, 10,0% и 11,4% соответственно. Показатели устойчивости к дорипенему оказались на уровне 40,0%, 40,0% и 23,5% соответственно. Действительно, литературные данные подтверждают тенденцию к росту устойчивости микроорганизмов к препаратам группы резерва. P.P. Mishra et al. (2016) продемонстрировали следующие уровни устойчивости грамотрицательных микроорганизмов к карбапенемам в группе пациентов с ДГПЖ: 19,6% изолятов были устойчивы к имипенему, а 21,1% — к меропенему [11].

Уровни устойчивости к фторхинолонам в последние годы подвергаются активному обсуждению в связи с подтверждённой тенденцией к росту. Так, согласно результатам исследования динамики антибиотикорезистентности мочевых изолятов у пациентов с ГПЖ, имеющих системы отведения мочи, уровень устойчивости грамотрицательных изолятов к ципрофлоксацину вырос с 30,0% до 47,0% за период 1994 – 2015 года [10]. По данным P.P. Mishra et al. (2016) уровень устойчивости грамотрицательных микроорганизмов к ципрофлоксацину составил 74,5%, к норфлоксацину — 61,2% [11]. В нашем исследовании 85,7% изолятов, выделенных из мочи пациентов I группы, имели устойчивость к ципрофлоксацину. Во II группе пациентов 75,0% изолятов имели устойчивость, тогда как в III группе 55,6% изолятов имели резистентность к указанному антимикробному препарату. Устойчивость грамотрицательных бактерий к гентамицину в исследовании P.P. Mishra et al. (2016) составила 66,8% [11]. Полученные нами уровни резистентности к указанному препарату оказались ниже (30,0% – 53,3%). Тиглециклин был ассоциирован с низкими показателями устойчивости грамотрицательных микроорганизмов как в нашей работе, так и в исследовании P.P. Mishra et al. (2016) [11].

Интересным представляется также сравнение полученных в настоящем исследовании показателей резистентности грамположительных бактерий с данными мировой литературы. Так, в работе P.P. Mishra et al. (2016) грамположительные бактериальные изоляты были устойчивы к ципрофлоксацину в 48,3% случаев, к норфлоксацину — в 72,1% случаев. В настоящей работе устойчивость к ципрофлоксацину была выявлена у 80,0%, 76,5% и 63,6% изолятов в I, II и III группах соответственно. Аналогично во всех трёх группах отмечалась высокая устойчивость к норфлоксацину и левофлоксацину — по 80,0% соответственно. К ванкомицину, по данным настоящего исследования, резистентность не выявлена ни у одного грамположительного изолята, тогда как, по данным P.P. Mishra et al. (2016), показатель устойчивости грамположительных микроорганизмов к данному препарату группы трициклических гликопептидов составил 15,4% [11]. По данным B. Dybowski et al. (2018), грамположительные микроорганизмы, выделенные из мочи пациентов с ГПЖ, были устойчивы к амоксицилину / клавуланату и имипенему в 20,0% и 20,0% случаев соответственно, а к ванкомицину — в 8% случаев [10]. Линезолид оказался препаратом, к которому резистентность не была зарегистрирована ни у одного из выделенных микроорганизмов как в нашем исследовании, так и в работе P.P. Mishra et al. (2016) [11]. Чувствительность грамположительных изолятов к гентамицину в группе пациентов с ГПЖ достаточно низкая, препарат не имел достаточной подавляющей активности у 90,0% изолятов III группы пациентов, а также у 75,0% изолятов II группы пациентов. С другой стороны, из 5 изолятов, выделенных в I группе пациентов, все были чувствительны к гентамицину. В исследовании P.P. Mishra et al. (2016) изоляты, полученные из мочи пациентов с ГПЖ, были устойчивы к гентамицину в 66,0% случаев [11].

**Значимостью исследования** является обоснование необходимости оценки антибиотикорезистентности микроорганизмов, выделяемых из мочи каждого пациента с ГПЖ, имеющего показания к хирургическому лечению инфравезикальной обструкции, независимо от наличия факторов риска. **Ограничениями исследования** являются ретроспективный характер ис-

следования, преобладание в выборке пациентов с высокими уровнями бактериурии, определявшими направление материала на анализ антибиотикочувствительности, гетерогенность спектра оцениваемых антибактериальных препаратов. Необходимы дальнейшие проспективные многоцентровые исследования.

### Заключение

Низкая эффективность антибактериальной профилактики может быть связана с качественными характеристиками

микробиоты мочи, определяющими высокую устойчивость микроорганизмов к распространённым антимикробным препаратам, в том числе и группы резерва. Настоящее исследование показывает, что частота выделения устойчивых микроорганизмов из мочи пациентов без дренажей или клинико-лабораторных признаков воспаления в мочевыводящих путях оказывается на высоком уровне. Наличие устойчивости создаёт риски развития трудно контролируемых инфекционных осложнений.

### Список литературы | References

1. Hrbacek J, Tlaskal V, Cermak P, Hanacek V, Zachoval R. Bladder Microbiota Are Associated with Clinical Conditions That Extend beyond the Urinary Tract. *Microorganisms*. 2022;10(5):874. DOI: 10.3390/microorganisms10050874
2. Naboka YL, Mavzyutov AR, Kogan MI, Gudima IA, Dzhalagoniya KT, Ivanov SN, Naber KG. The gene profile of Enterobacteriaceae virulence factors in relation to bacteriuria levels between the acute episodes of recurrent uncomplicated lower urinary tract infection. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2021;19(8):1061-1066. DOI: 10.1080/14787210.2021.1866986
3. Tenney J, Hudson N, Alnifaidy H, Li JTC, Fung KH. Risk factors for acquiring multidrug-resistant organisms in urinary tract infections: A systematic literature review. *Saudi Pharm J*. 2018;26(5):678-684. DOI: 10.1016/j.jsps.2018.02.023
4. Коган М.И., Набока Ю.Л., Иванов С.Н. Факторы риска, антибиотикопрофилактика и лечение инфекции мочевых путей при трансуретральной хирургии гиперплазии простаты. *Вестник урологии*. 2022;10(2):99-108. Kogan M.I., Naboka Yu.L., Ivanov S.N. Risk factors, antibiotic prophylaxis, and treatment of urinary tract infection in transurethral surgery for benign prostatic hyperplasia. *Urology Herald*. 2022;10(2):99-108. (In Russian). DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-2-99-108
5. Kot B, Grużewska A, Szweida P, Wicha J, Parulska U. Antibiotic Resistance of Uropathogens Isolated from Patients Hospitalized in District Hospital in Central Poland in 2020. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10(4):447. DOI: 10.3390/antibiotics10040447
6. Иванов С.Н., Коган М.И., Набока Ю.Л., Медведев В.Л. Инфекционный фактор при трансуретральной хирургии доброкачественной гиперплазии простаты: систематический обзор и мета-анализ. *Урология*. 2023;(4):141-149. Ivanov SN, Kogan MI, Naboka YL, Medvedev VL. Infectious factor in transurethral surgery of benign prostate hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *Urologiia*. 2023;(4):141-149. (In Russian). DOI: 10.18565/urology.2023.4.141-149
7. Козлов Р.С., Меньшиков В.В., Михайлова В.С., Шуляк Б.Ф., Долгих Т.И., Круглов А.Н., Алиева Е.В., Маликова В.Е. Бактериологический анализ мочи. *Клинические рекомендации*. М.; 2014. Kozlov R.S., Menshikov V.V., Mikhailova V.S., Shulyak B.F., Dolgikh T.I., Kruglov A.N., Alieva E.V., Malikova V.E. Bacteriological urine analysis. *Clinical recommendations*. Moscow; 2014. (In Russian).
8. Agbugui JO, Obarisiagbon EO, Osaigbovo II. Bacteriology of Urine Specimens Obtained from Men with Symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia. *Niger J Surg*. 2016;22(2):65-69. DOI: 10.4103/1117-6806.177415
9. Behcet M, Avcioglu F. Causative Agents of Urinary Tract Infections in Elderly Men with Benign Prostatic Hyperplasia: a Microbiological Evaluation. *Clin Lab*. 2021;67(6). DOI: 10.7754/Clin.Lab.2020.200940
10. Dybowski BA, Zapala P, Bres-Niewada E, Zapala Ł, Miązek Zapala N, Poletajew S, Młynarczyk G, Radziszewski P. Catheter-associated bacterial flora in patients with benign prostatic hyperplasia: shift in antimicrobial susceptibility pattern. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):590. DOI: 10.1186/s12879-018-3507-9
11. Mishra PP, Prakash V, Singh K, Mog H, Agarwal S. Bacteriological Profile of Isolates From Urine Samples in Patients of Benign Prostatic Hyperplasia and or Prostatitis Showing Lower Urinary Tract Symptoms. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(10):DC16-DC18. DOI: 10.7860/JCDR/2016/21973.8734

### Сведения об авторах

**Михаил Иосифович Коган** — д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ; заведующий кафедрой урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России  
Ростов-на-Дону, Россия  
<https://orcid.org/0000-0002-1710-0169>  
[dept\\_kogan@mail.ru](mailto:dept_kogan@mail.ru)

### Information about the authors

**Mikhail I. Kogan** — M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof., Honored Scientist of the Russian Federation; Head, Dept. of Urology, Pediatric Urology and Reproductive Health, Rostov State Medical University  
Rostov-on-Don, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0002-1710-0169>  
[dept\\_kogan@mail.ru](mailto:dept_kogan@mail.ru)

**Владимир Леонидович Медведев** — д-р. мед. наук, профессор; заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России; заместитель главного врача по урологии, руководитель уронефрологического центра ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края  
*Краснодар, Россия*  
<https://orcid.org/0000-0001-8335-2578>  
[medvedev\\_vl@mail.ru](mailto:medvedev_vl@mail.ru)

**Юлия Лазаревна Набока** — д-р мед. наук, профессор; заведующая кафедрой микробиологии и вирусологии №1 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России  
*Ростов-на-Дону, Россия*  
<https://orcid.org/0000-0002-4808-7024>  
[nagu22@mail.ru](mailto:nagu22@mail.ru)

**Дмитрий Владимирович Сизякин** — д-р мед. наук, профессор; профессор кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России  
*Ростов-на-Дону, Россия*  
<https://orcid.org/0000-0002-9627-2582>  
[dsiziakin@mail.ru](mailto:dsiziakin@mail.ru)

**Сергей Никитич Иванов** — аспирант кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России  
*Ростов-на-Дону, Россия*  
<https://orcid.org/0000-0002-9772-937X>  
[ivanovsergey19@gmail.com](mailto:ivanovsergey19@gmail.com)

**Георгий Александрович Палагута** — ассистент кафедры урологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России; врач-уролог урологического отделения № 1 ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края  
*Краснодар, Россия*  
<https://orcid.org/0000-0002-3462-8766>  
[palaguta83@gmail.com](mailto:palaguta83@gmail.com)

**Ирина Александровна Гудима** – д-р мед. наук, доцент; профессор кафедры микробиологии и вирусологии №1 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России  
*Ростов-на-Дону, Россия*  
<https://orcid.org/0000-0003-0995-7848>  
[nagu22@mail.ru](mailto:nagu22@mail.ru)

**Vladimir L. Medvedev** — M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof.; Head, Dept. of Urology, Kuban State Medical University; Deputy CMO for Urology & Head, Urology and Nephrology Centre, Research Institute – Prof. Ochapovsky Regional Hospital No. 1  
*Krasnodar, Russian Federation*  
<https://orcid.org/0000-0001-8335-2578>  
[medvedev\\_vl@mail.ru](mailto:medvedev_vl@mail.ru)

**Yulia L. Naboka** — M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof.; Head, Dept. of Microbiology and Virology No.1, Rostov State Medical University  
*Rostov-on-Don, Russian Federation*  
<https://orcid.org/0000-0002-4808-7024>  
[nagu22@mail.ru](mailto:nagu22@mail.ru)

**Dmitry V. Siziakin** — M.D., Dr.Sc. (Med), Full Prof.; Prof., Dept. of Urology and Human Reproductive Health (with the Pediatric Urology and Andrology course), Rostov State Medical University  
*Rostov-on-Don, Russia*  
<https://orcid.org/0000-0002-9627-2582>  
[dsiziakin@mail.ru](mailto:dsiziakin@mail.ru)

**Sergey N. Ivanov** — M.D.; Postgrad. Student, Dept. of Urology, Pediatric Urology and Reproductive Health, Rostov State Medical University  
*Rostov-on-Don, Russian Federation*  
<https://orcid.org/0000-0002-9772-937X>  
[ivanovsergey19@gmail.com](mailto:ivanovsergey19@gmail.com)

**Georgy A. Palaguta** — M.D.; Assist.Prof., Dept. of Urology, Kuban State Medical University; Urologist, Urology Division No.1, Research Institute – Prof. Ochapovsky Regional Hospital No. 1  
*Krasnodar, Russian Federation*  
<https://orcid.org/0000-0002-3462-8766>  
[palaguta83@gmail.com](mailto:palaguta83@gmail.com)

**Irina A. Gudima** — M.D., Dr.Sc.(Med), Assoc.Prof. (Docent); Prof., Dept. of Microbiology and Virology No.1, Rostov State Medical University  
*Rostov-on-Don, Russian Federation*  
<https://orcid.org/0000-0003-0995-7848>  
[nagu22@mail.ru](mailto:nagu22@mail.ru)