

Dynamics of antibiotic resistance in *Escherichia coli* in urinary tract infections: a 20-year analysis and prospects for overcoming

A. V. Rudenko, S. O. Vozianov, V. S. Fedorchenko, V. V. Tretyak

SI “Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine”, Kyiv

The objective: to investigate the dynamics of antimicrobial susceptibility changes in *Escherichia coli* (*E. coli*) from upper and lower urinary tract (UT) and assess the current level of antibiotic resistance for optimization of UT infection (UTI) therapy. **Materials and methods.** Archival material from microbiological studies from 2004 to 2024 was analyzed based on examination data from 7,230 patients with inflammation of the upper and lower UT. Of these patients, causative agents were identified in 2,686 (37.15%); and *E. coli* was isolated from 1,535 (57.14%) of these patients, and its antibiotic susceptibility profile was established. Susceptibility determination was performed using the disc-diffusion method according to EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) and CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) recommendations. Statistical data processing was performed using Microsoft Excel 2019.

Results. *E. coli* remained the dominant UTI pathogen throughout the observation period (45% of all isolated microorganisms), but its relative proportion decreased slightly from 56% in 2004 to 50% in 2024 ($\chi^2 = 9.8$, $p < 0.01$). Meanwhile, the proportion of *Klebsiella pneumoniae* significantly increased from 4% in 2004 to 25% in 2024 ($\chi^2 = 156.4$, $p < 0.001$). Among *E. coli* strains, 69.9% were susceptible to antibiotics, 22.7% were resistant, and 7.4% were intermediate. Resistance increased from 26.1% in 2004 to 38% in 2020 ($\chi^2 = 32.7$, $p < 0.001$), with a decrease to 15.1% in 2024 ($\chi^2 = 89.2$, $p < 0.001$). The highest resistance was observed to tetracyclines (49%), β -lactam antibiotics (30.4%), and fluoroquinolones (28.1%). Aminoglycosides maintained the highest efficacy (resistance 20.4%). Among cephalosporins, ceftizoxime was most effective (resistance 8%, susceptibility 90.7%), while cephalexin was least effective (resistance 33.3%, susceptibility 48.9%).

Conclusions. The study revealed an alarming trend of increasing *E. coli* resistance to major antibiotic classes, especially II–III generation cephalosporins. These data justify the need for continuous monitoring of UTI pathogen susceptibility, development of new antibiotic therapy strategies, and implementation of alternative treatment methods to overcome antibiotic resistance.

Keywords: urinary tract infections, *Escherichia coli*, antibiotic resistance, cephalosporins, resistance monitoring.

Urinary tract infections (UTI) are among the most common bacterial infections in medical practice and constitute a significant portion of patient visits to physicians of various specialties [1, 2]. Statistical data indicate that UTI incidence among women is 4 times higher than in men, which is explained by the anatomical features of the female urinary tract (UT) [3]. The annual UTI incidence in women is approximately 12%, while approximately 50% of women by age 32 report at least one episode of UTI [4].

It is estimated that approximately 150 million cases of UTIs are registered worldwide annually [5]. *Escherichia coli* (*E. coli*) is the etiological factor in 70–95% of UTI cases, while *Proteus mirabilis* (*P. mirabilis*), *Klebsiella* spp., and *Staphylococcus saprophyticus* (*S. saprophyticus*) are significantly less common pathogens [6, 7]. These microorganisms have various pathogenicity factors that allow them to colonize the UT and cause inflammatory processes [8].

The growing antibiotic resistance of UTI pathogens is an extremely acute problem in modern medicine, complicating treatment and leading to chronic inflammatory processes [9]. There is a trend toward increasing antimicrobial resistance among pathogenic microorganisms in Europe, and these correlations are statistically significant for all classes of antimicrobial agents [10]. It has been established that the main mechanism of resistance is the ability of bacteria to produce β -lactamases, which destroy antibiotic molecules [11].

Irrational use of antibiotics creates selective pressure that promotes the development of resistance or even multidrug resistance in bacterial populations [12]. This fact necessitates continuous monitoring of UTI pathogen susceptibility to antibacterial agents and the search for new treatment approaches.

Microorganisms causing acute and chronic UTI. The etiological structure of UTIs is characterized by a diversity of microorganisms, but gram-negative bacteria of the *Enterobacteriaceae* family play the dominant role. *E. coli* is the most common UTI pathogen, comprising 75 to 95% of cases of uncomplicated infections according to various data [2, 7]. This is explained by the presence in *E. coli* of numerous virulence factors that ensure colonization of the uroepithelium and persistence in the UT, including adhesins (type 1 and P fimbriae), hemolysins, siderophores, and various toxins [8].

Klebsiella pneumoniae (*K. pneumoniae*) is an important opportunistic UTI pathogen, especially in patients with diabetes mellitus, immunosuppression, and after instrumental interventions [13]. A characteristic feature of *K. pneumoniae* is its ability to form biofilms and produce extended-spectrum β -lactamases (ESBL), which determines its high resistance to antibiotics [14].

P. mirabilis was found in 1–10% of UTI cases, mainly in patients with catheter-associated infections and urolithiasis. The ability of *P. mirabilis* to produce urease leads

to urine alkalization and struvite stone formation, which become reservoirs for bacterial persistence [15].

Among gram-positive microorganisms, *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*) and *S. saprophyticus* were the most common UTI pathogens. *E. faecalis* is characterized by natural resistance to cephalosporins and relative impermeability to aminoglycosides, requiring combination therapy to achieve bactericidal effect [16]. *S. saprophyticus* is the second most common UTI pathogen in young women after *E. coli*, causing 10–20% of cases of uncomplicated UTI [17].

Pseudomonas aeruginosa and *Acinetobacter baumannii* are important opportunistic pathogens that are more frequently found in nosocomial UTI. Risk factors for infection with these microorganisms include prolonged UT catheterization, intensive care unit stay, previous broad-spectrum antibiotic use, and immunosuppression [18]. These microorganisms are characterized by Multi-Drug Resistance (MDR) to antibiotics and the ability to form biofilms on catheter surfaces and other medical equipment [19].

The formation of chronic UT inflammatory processes is associated with pathogen persistence, their adaptation to host conditions, and the development of antibiotic resistance. Intracellular localization of bacteria, particularly *E. coli*, in uroepithelial cells protects them from antibiotic action and the immune system, creating conditions for infection recurrence [20]. The ability to form biofilms is also an important factor in bacterial persistence and chronic inflammatory process formation [21].

Susceptibility of microorganisms to antibacterial agents. The effectiveness of antibacterial therapy for UTIs largely depends on pathogen susceptibility to selected drugs. In recent decades, there has been a trend toward increasing uropathogen resistance to antibiotics, which poses a serious clinical problem [9].

E. coli resistance to the most commonly used antibiotics demonstrates significant geographical differences. Global antimicrobial resistance monitoring data show significant geographical differences in *E. coli* resistance levels to fluoroquinolones [22]. In Europe, *E. coli* resistance to fluoroquinolones is characterized by a clear north-south gradient, with the lowest rates observed in the northern parts of the European region and the highest in the southern regions [23].

The spread of ESBL producers among uropathogens is particularly concerning. ESBL-producing *E. coli* and *Klebsiella* spp. strains are characterized by resistance to most β -lactam antibiotics, including the III generation cephalosporins, and often have associated resistance to other antibiotic classes [24]. An increase in the prevalence of extended-spectrum β -lactamases among enterobacteria in hospital settings is observed [25].

Carbapenems have long remained the drugs of choice for treating patients with infections caused by ESBL-producing bacteria. However, in recent years, the spread of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* strains has been observed, significantly limiting therapeutic options [24].

Fluoroquinolones are widely used for UTI treatment, but their effectiveness is declining due to increasing resistance. The main mechanisms of fluoroquinolone re-

sistance are mutations in genes encoding DNA gyrase and topoisomerase IV, as well as efflux pump activation [26]. According to the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net), in 2021, *E. coli* resistance to fluoroquinolones below 10% was observed in only 4% of European countries, while 38% of countries reported rates of 25% and higher (17.9% in 2002) [23].

Antibiotic resistance formation mechanisms are diverse and include production of inactivating enzymes, antibiotic target modification, cell wall permeability reduction, efflux pump activation, and biofilm formation [12]. Genetic determinants of resistance can be chromosomal or plasmid-mediated, with the latter capable of horizontal transfer between bacteria, significantly accelerating resistance spread [27].

The objective: to investigate the dynamics of *E. coli* susceptibility changes from upper and lower UT to antibacterial agents during 2004–2024 and assess the current level of antibiotic resistance for UTI therapy optimization.

MATERIALS AND METHODS

Archival material from microbiological studies conducted in the Laboratory of Microbiology, Virology and Mycology of the State Institution “Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine” for 2004–2024 was analyzed in 7,230 patients with upper and lower UT pathology. Of these patients, causative agents were identified in 2,686; and *E. coli* was isolated from 1,535 of these patients, and its antibiotic susceptibility profile was established.

Women predominated among patients – 86.1% (6,225 people), while the proportion of men was only 13.9% (1,005 people). The average age of patients was 43.2 ± 3.6 years.

Results interpretation was performed according to EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) criteria: microorganisms were classified into categories “susceptible” (S), “intermediate” (I), and “resistant” (R).

The chi-square test (χ^2) was used to compare proportions between different observation periods. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$. Calculations were performed using Microsoft Excel 2019.

RESULTS AND DISCUSSION

Analysis of the microbial landscape during 2004–2024 allowed tracking changes in the etiological structure of UTIs and identifying trends toward increasing the role of gram-negative microorganisms.

The percentage of microorganism isolation from patient urine was 37% (2,686 positive samples out of 7,230 examined patients). This indicates that in a significant portion of patients (63%) with clinical signs of UTI, pathogens could not be isolated using the culture method.

Analysis of the general landscape of isolated microbiota showed that the most common UTI pathogen is *E. coli*, which was detected in 45% of cases (Fig. 1). *E. faecalis* ranked second in isolation frequency – 13%. *K. pneumoniae* and *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) tied for third place, with each of these pathogens detected in 6% of cases.

P. mirabilis and *Enterococcus faecium* (*E. faecium*) were detected in 4% of cases. *Proteus* is associated with catheter-associated infections and urolithiasis due to its ability to produce urease, which increases urine pH and promotes struvite stone formation [15].

Pseudomonas aeruginosa (*P. aeruginosa*) and *Staphylococcus haemolyticus* (*S. haemolyticus*) were isolated in 3% of cases. These pathogens typically cause nosocomial UTIs, especially in patients with prolonged bladder catheterization, immunosuppression, and after multiple antibiotic therapy [18].

In 16% of isolates, microorganisms that occurred in isolated cases and insignificant concentrations were isolated.

To understand the dynamics of microbial landscape changes in UTIs during the observation period, the isolation frequency of the most common microorganisms was analyzed (Fig. 2). *E. coli* remained the dominant pathogen throughout the observation period, but its relative proportion decreased slightly: from 56% in 2004 to 50% in 2024.

Meanwhile, the proportion of *K. pneumoniae* increased significantly – from 4% in 2004 to 25% in 2024. This trend indicates the growing role of *K. pneumoniae*, an important pathogen in UTI etiology, which requires special attention when choosing empirical antibiotic therapy.

The isolation frequency of *E. faecalis* also underwent changes: a gradual decrease in isolation frequency was observed from 20% in 2004 to 4.2% in 2024. This may reflect changes in antibacterial therapy, including wider use of antibiotics active against enterococci.

P. aeruginosa bacteria showed fluctuations in isolation frequency within 2–5% during 2004–2021, while in 2024 this indicator was 0%. However, the high resistance of this pathogen to antimicrobial agents should be considered, making it clinically significant even at relatively low detection frequency.

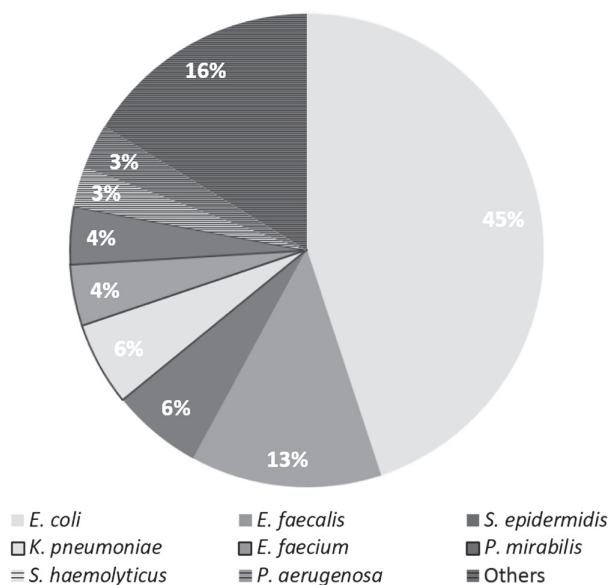


Fig. 1. Spectrum of UTI pathogens registered during 2004–2024

The concerning trend of increasing *Proteus* spp. isolation frequency from 4% in 2004 to 17% in 2024 is noteworthy (Fig. 2).

When analyzing the dynamics of *E. coli* antibiotic resistance during the specified period, it was established that among detected isolates, 69.9% were susceptible to antibiotics, 22.7% were resistant, and 7.4% were intermediate. Overall, the last two categories (resistant and intermediate) comprise 30.1%, which is a significant portion of the total number of strains.

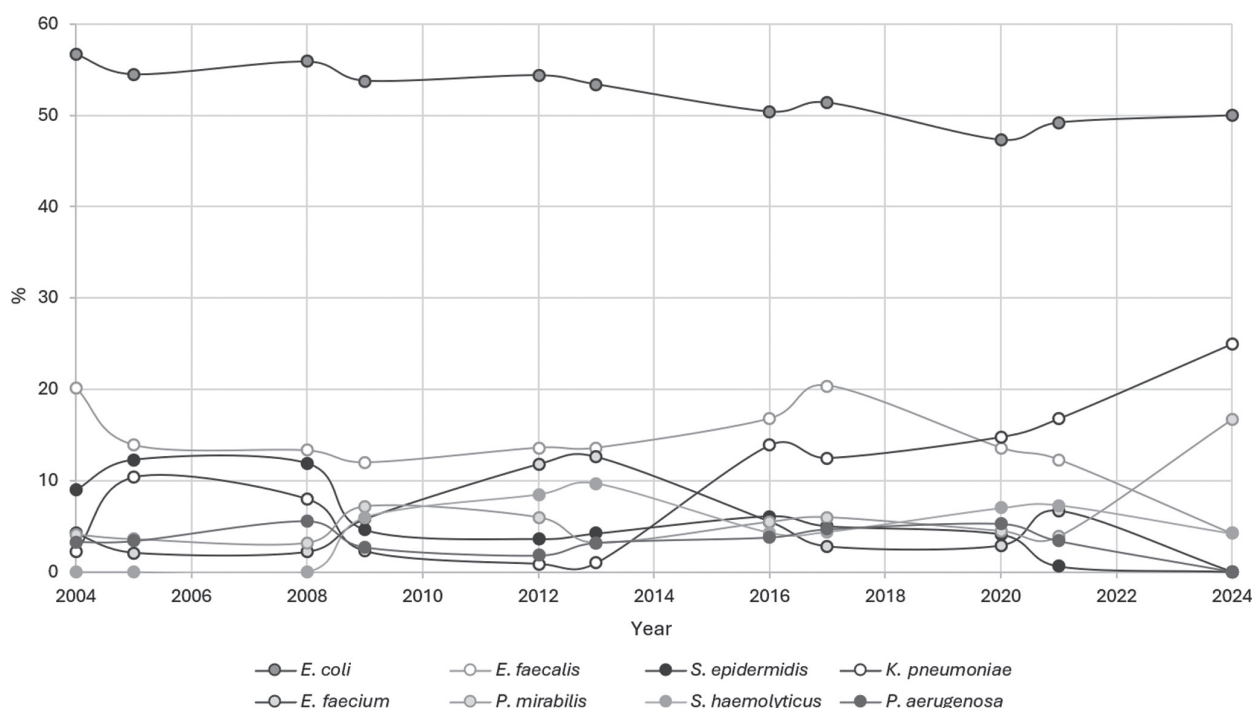


Fig. 2. Dynamics of UTI pathogens detection during 2004–2024

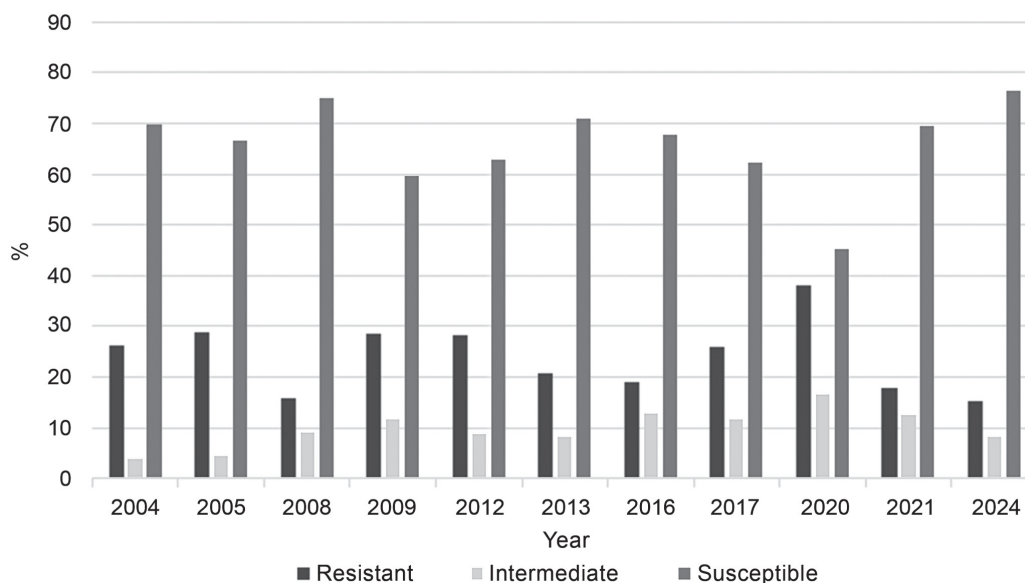


Fig. 3. *E. coli* antibiotic susceptibility levels during 2004–2024

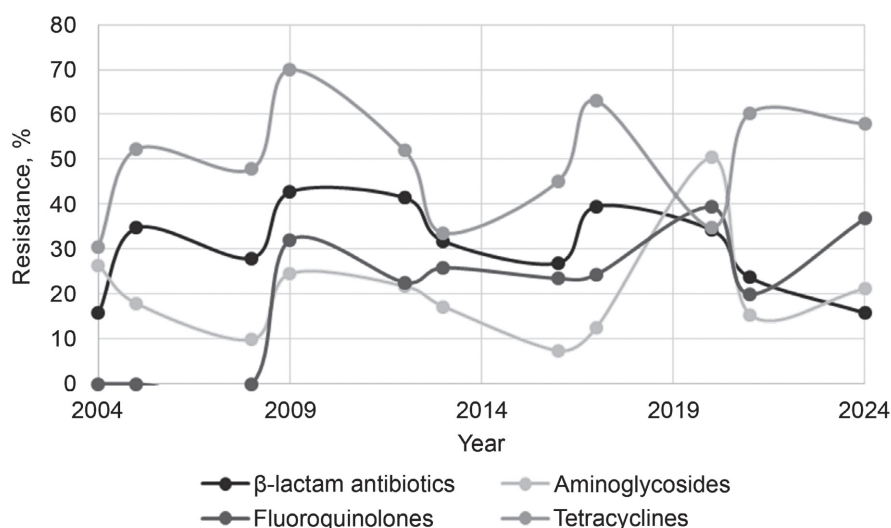


Fig. 4. *E. coli* isolate resistance to different antibiotic groups

E. coli antibiotic resistance from 2004 (26.1%) increased moderately, reaching its maximum in 2020 (38%), as did intermediate strains from 4.1% to 16.8%. From 2021 to 2024, a decrease in the number of resistant strains is observed, which is explained by the use of combination therapy (Fig. 3).

E. coli susceptibility levels to 4 main antibiotic classes during the observation period (2004–2024) were analyzed (Fig. 4). The worst results were obtained with tetracyclines – 49% of isolates were resistant, which statistically significantly exceeded resistance to β-lactam antibiotics ($\chi^2 = 58.3$, $p < 0.001$), fluoroquinolones ($\chi^2 = 71.2$, $p < 0.001$), and aminoglycosides ($\chi^2 = 138.7$, $p < 0.001$). β-lactam antibiotics ranked second in ineffectiveness with 30.4% strain resistance. Fluoroquinolones ranked third with 28.1% strain resistance. Aminoglycosides proved most effective with 20.4%

strain resistance, which statistically significantly differed from all other classes ($p < 0.001$).

Effectiveness of different generations of cephalosporins. Cephalosporin drugs are currently widely used in Ukraine. This is related to their relatively high effectiveness and low cost, as they are produced in Ukraine [28] (Table).

Ceftizoxime is the most effective with only 8% resistance and 90.7% susceptibility, which statistically significantly differs from all other cephalosporins ($\chi^2 = 67.4$, $p < 0.001$, when compared to ceftazidime). It belongs to the III generation cephalosporins and has a relatively short application period (2016–2024). In contrast, cephalexin with 33.3% resistance and 48.9% susceptibility statistically significantly lags in effectiveness ($\chi^2 = 1051.2$, $p < 0.001$, when compared to ceftizoxime). This antibiotic belongs to the I generation drugs and has not been used since 2013.

***E. coli* isolate susceptibility to cephalosporin antibiotics**

Antibiotic	Data Period	Resistant, %	Intermediate, %	Susceptible, %
Ceftizoxime	2016–2024	8.0	1.2	90.7
Ceftazidime	2016–2024	9.5	3.4	87.1
Cefoperazone	2012–2024	7.2	9.9	82.8
Cefotaxime	2004–2024	16.77	1.05	82.53
Cefobid	2004–2009	17.4	4.5	78.2
Ceftriaxone	2004–2024	8.7	13.2	78.1
Cefepime	2008–2021	15.1	9.5	75.4
Cefuroxime	2008–2024	20.85	7.45	71.75
Cefpodoxime	2016–2024	22.9	13.2	63.9
Cephalexin	2004–2013	33.3	17.8	48.9

Analysis of different cephalosporin generation effectiveness showed that overall, all generations are quite effective (Fig. 5). However, the I generation is least effective, as it does not reach 50% susceptibility to these antibiotics. Meanwhile, II, III, and IV generation antibiotics range in effectiveness between 64% and 90%, indicating prospects for their use. With increasing generation, antibiotic effectiveness increases.

Among the most popular drugs, cefotaxime (the III generation cephalosporin) showed resistance that increased from 14% to 17% over the years, while susceptibility decreased from 83% to 82%.

Ceftriaxone demonstrates a more pronounced trend: susceptibility to it fell from 92% to 78% in 2024. At the same time, resistance increased from 7% to 9%, and intermediate strains by 12%.

Cefuroxime (the II generation cephalosporin) showed decreased susceptibility from 79% to 72% and increased resistance from 15% to 21%.

The obtained results indicate a complex epidemiological situation regarding antibiotic resistance of UTI pathogens in Ukraine. The decrease in the relative pro-

portion of *E. coli* with simultaneous growth in the role of *K. pneumoniae* may reflect changes in antibiotic therapy practice and selective pressure that promotes the development of more resistant strains.

High resistance to tetracyclines (49%) and β -lactam antibiotics (30.4%) limits their clinical use for UTI treatment. Meanwhile, maintaining relatively high susceptibility to aminoglycosides makes them drugs of choice for treating patients infected with resistant pathogens.

Particular attention is drawn to the growing role of capsule-forming microorganisms, particularly *K. pneumoniae*, which is confirmed by regional studies. S. Sova et al. in a study of the Kyiv region also noted a trend toward increasing the proportion of *Klebsiella* spp. among hospitalized patients from 14.8% in 2013 to 37% in 2022, indicating the nationwide nature of this problem [29]. The authors emphasize that this reflects the evolutionary success of the protective capsule formation mechanism associated with quorum sensing and biofilm formation.

The trend toward decreased susceptibility to II–III generation cephalosporins is particularly concerning, as

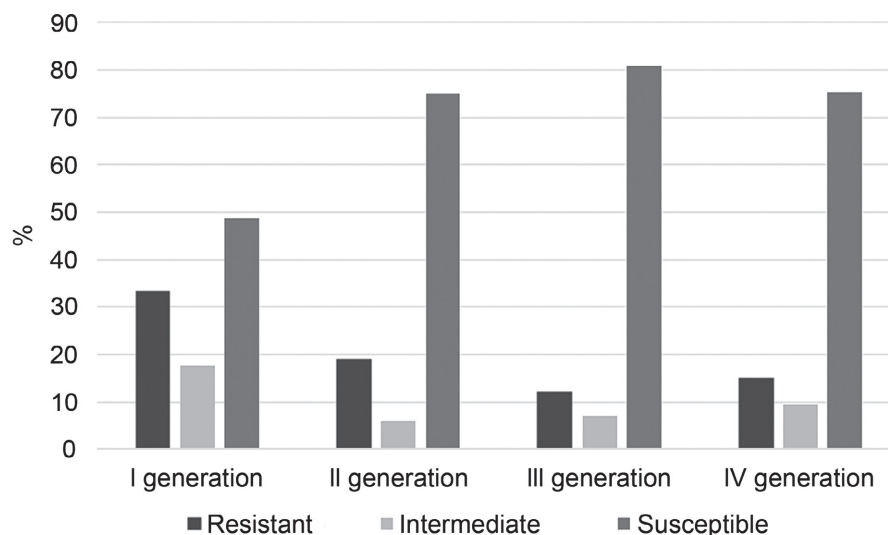


Fig. 5. Average effectiveness indicators of I–IV generation cephalosporins against *E. coli*

these drugs are widely used in current clinical practice. The emergence and spread of ESBL-producing strains may explain this trend. Kyiv region data demonstrate that among hospitalized patients, *E. coli* and *Klebsiella* spp. remain susceptible practically only to fosfomycin and carbapenems [29], emphasizing the critical nature of the situation in urbanized medical centers.

The study results emphasize the need to implement antibiotic stewardship programs, which include: regular monitoring of local resistance profiles, development of local guidelines for empirical therapy, restriction of broad-spectrum antibiotic use, implementation of rapid diagnostic methods for early detection of resistant strains.

Increasing cephalosporin resistance requires searching for alternative treatment strategies. Promising directions include combination therapy with β -lactamase inhibitors, use of fosfomycin and nitrofurantoin, which maintain high activity against uropathogens [30].

Non-pharmacological methods for UTI prevention and treatment are gaining importance. The use of probiotics, phytotherapeutics, bacteriophages, and immunomodulators may become an effective complement to traditional antibiotic therapy [30, 31].

CONCLUSIONS

1. *E. coli* remains the dominant UTI pathogen (45% of all isolated microorganisms), but a decrease in its relative proportion from 56% in 2004 to 50% in 2024 is observed against the background of increasing *K. pneumoniae* role from 4% to 25%.

2. Among *E. coli* strains, 30.1% are resistant or intermediate to antibiotics, which constitutes a significant clinical problem.

3. The maximum resistance level was observed in 2020 (38%) with subsequent decline.

4. *E. coli* demonstrates the highest resistance to tetracyclines (49%), β -lactam antibiotics (30.4%), and fluoroquinolones (28.1%). Aminoglycosides maintain the highest effectiveness (resistance 20.4%).

5. Among cephalosporins, ceftizoxime is the most effective with 8% resistance and 90.7% susceptibility, while cephalexin is the least effective with 33.3% resistance and 48.9% susceptibility. A concerning trend toward decreased susceptibility to II–III generation cephalosporins is observed.

Conflict of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Information about the authors

Rudenko Adel V. – SI “Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine”, Kyiv; tel.: (097) 369-13-87
ORCID: 0000-0002-5823-6556

Vozianov Sergiy O. – SI “Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine”, Kyiv; tel.: (044) 486-99-84
ORCID: 0000-0002-0981-4807

Fedorchenko Volodymyr S. – SI “Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine”, Kyiv; tel.: (098) 893-37-26. E-mail: vladimirs.fedorchenko@gmail.com

Tretyak Vira V. – SI “Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine”, Kyiv; tel.: (096) 876-59-46

Динаміка антибіотикорезистентності *Escherichia coli* при інфекціях сечовивідних шляхів: 20-річний аналіз та перспективи подолання

А. В. Руденко, С. О. Возіанов, В. С. Федорченко, В. В. Третяк

ДУ «Інститут урології ім. акад. О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ

Мета дослідження: аналіз динаміки зміни чутливості *Escherichia coli* (*E. coli*), виділеної з верхніх та нижніх сечовивідних шляхів (СШ), до антибактеріальних препаратів, а також оцінка актуального рівня антибіотикорезистентності з метою оптимізації терапії інфекцій СШ (ІСШ).

Матеріали та методи. Проаналізовано архівні матеріали мікробіологічних досліджень за період 2004–2024 рр. на основі даних обстеження 7230 пацієнтів із запаленням верхніх та нижніх СШ. У 2686 пацієнтів (37,15%) виявлено збудників інфекції; у 1535 (57,14%) із них ідентифіковано *E. coli* й встановлено рівень чутливості до антибіотиків. Визначення чутливості проводили диско-дифузійним методом згідно з рекомендаціями EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) та CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute). Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою Microsoft Excel 2019.

Результати. *E. coli* залишалася основним збудником ІСШ протягом усього періоду спостереження (45% від усіх виділених мікроорганізмів), проте її відносна частка статистично значуще знизилася – з 56% у 2004 р. до 50% у 2024 р. ($\chi^2 = 9,8$, $p < 0,01$). Натомість частка *Klebsiella pneumoniae* статистично значуще зросла – з 4% у 2004 р. до 25% у 2024 р. ($\chi^2 = 156,4$, $p < 0,001$). Серед штамів *E. coli* 69,9% були чутливими до антибіотиків, 22,7% – стійкими, 7,4% – помірно чутливими. Рівень резистентності статистично значуще зростав – з 26,1% у 2004 р. до 38% у 2020 р. ($\chi^2 = 32,7$, $p < 0,001$), з подальшим значущим зниженням до 15,1% у 2024 р. ($\chi^2 = 89,2$, $p < 0,001$). Найвищий рівень резистентності відзначено до тетрациклінів (49%), β -лактамних антибіотиків (30,4%) та фторхінолонів (28,1%).

Найбільшу ефективність зберігали аміноглікозиди (рівень резистентності – 20,4%). Серед цефалоспоринів найефективнішим виявився цефтізоксим (резистентність – 8%, чутливість – 90,7%), найменш ефективним – цефалексин (резистентність – 33,3%, чутливість – 48,9%).

Висновки. Дослідження виявило тривожну тенденцію до зростання резистентності *E. coli* до основних класів антибіотиків, особливо до цефалоспоринів II–III поколінь. Отримані дані обґрунтовують необхідність постійного моніторингу резистентності збудників ІСШ, розробки нових стратегій антибіотикотерапії та впровадження альтернативних методів лікування для подолання проблеми антибіотикорезистентності.

Ключові слова: інфекції сечовивідних шляхів, *Escherichia coli*, антибіотикорезистентність, цефалоспоринони, моніторинг резистентності.

Інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) належать до найпоширеніших бактеріальних інфекцій у медичній практиці та становлять значну частину звернень пацієнтів до лікарів різних спеціальностей [1, 2]. Статистичні дані свідчать, що захворюваність на ІСШ серед жінок у 4 рази вища, ніж серед чоловіків, що пояснюється анатомічними особливостями жіночих сечовивідних шляхів (СШ) [3]. Щорічна захворюваність на ІСШ у жінок становить близько 12%, при цьому приблизно 50% жінок до 32 років повідомляють про щонайменше один епізод ІСШ [4].

За оцінками, щорічно у світі реєструється близько 150 млн випадків ІСШ [5]. Етіологічним чинником ІСШ у 70–95% випадків є кишкова паличка (*Escherichia coli* (*E. coli*)), значно рідше збудниками виступають *Proteus mirabilis* (*P. mirabilis*), *Klebsiella* spp. та *Staphylococcus saprophyticus* (*S. saprophyticus*) [6, 7]. Ці мікроорганізми мають різноманітні фактори патогенності, що дозволяють їм колонізувати СШ та спричиняти запальні процеси [8].

Надзвичайно гострою проблемою сучасної медицини є зростання антибіотикорезистентності збудників ІСШ, що ускладнює лікування та призводить до хронізації запальних процесів [9]. Спостерігається тенденція до зростання антимікробної резистентності серед патогенних мікроорганізмів в Європі, причому ці кореляції є статистично значущими для всіх класів протимікробних засобів [10]. Встановлено, що основним механізмом резистентності є здатність бактерій продукувати β -лактамази, які руйнують молекули антибіотиків [11].

Нераціональне застосування антибіотиків створює селективний тиск, який зумовлює розвиток резистентності або навіть мультирезистентності в бактеріальних популяціях [12]. Цей факт обумовлює необхідність постійного моніторингу чутливості збудників ІСШ до антибактеріальних препаратів і пошуку нових підходів до лікування.

Мікроорганізми, які викликають гострі та хронічні ІСШ. Етіологічна структура ІСШ характеризується різноманітністю мікроорганізмів, проте основну роль відіграють грамнегативні бактерії родини *Enterobacteriaceae*. *E. coli* є найпоширенішим збудником ІСШ, спричиняючи, за різними даними, від 75 до 95% випадків неускладнених інфекцій [2, 7]. Це пояснюється наявністю в *E. coli* численних факторів вірулентності, що забезпечують колонізацію уроепітелію та персистенцію в СШ, зокрема адгезинів (фібрії типу 1 та Р), гемолизинів, сидерофорів і різноманітних токсинів [8].

Klebsiella pneumoniae (*K. pneumoniae*) є важливим опортуністичним збудником ІСШ, особливо у пацієнтів із цукровим діабетом, імуносупресією та після інструментальних втручань [13]. Характерною особливістю *K. pneumoniae* є здатність до утворення біоплівки

та продукції β -лактамаз розширеного спектра (ESBL – Extended-Spectrum β -Lactamases), що обумовлює її високу резистентність до антибіотиків [14].

P. mirabilis виявлявся в 1–10% випадків ІСШ, переважно у пацієнтів із катетер-асоційованими інфекціями та сечокам'яною хворобою. Здатність *P. mirabilis* продукувати уреазу призводить до алкалізації сечі та формування струв'їтних каменів, які стають резервуаром для персистенції бактерій [15].

Серед грампозитивних мікроорганізмів найчастішими збудниками ІСШ є *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*) та *S. saprophyticus*. *E. faecalis* характеризується природною резистентністю до цефалоспоринів та відносною непроникністю для аміноглікозидів, що потребує комбінованої терапії для досягнення бактерицидного ефекту [16]. *S. saprophyticus* є другим за частотою збудником ІСШ у молодих жінок після *E. coli*, спричиняючи 10–20% випадків неускладнених ІСШ [17].

Pseudomonas aeruginosa та *Acinetobacter baumannii* є важливими опортуністичними патогенами, які частіше виявляються при нозокоміальних ІСШ. Факторами ризику для інфікування цими мікроорганізмами є тривала катетеризація СШ, перебування у відділенні інтенсивної терапії, попереднє застосування антибіотиків широкого спектра дії та імуносупресія [18]. Ці мікроорганізми характеризуються множинною стійкістю (MDR – Multi-Drug Resistance) до антибіотиків і здатністю до формування біоплівок на поверхні катетерів та іншого медичного обладнання [19].

Формування хронічних запальних процесів СШ пов'язано з персистенцією збудників, їхньою адаптацією до умов макроорганізму та розвитком антибіотикорезистентності. Внутрішньоклітинна локалізація бактерій, зокрема *E. coli*, у клітинах уроепітелію захищає їх від дії антибіотиків та імунної системи, створюючи умови для рецидивування інфекції [20]. Здатність до утворення біоплівок також є важливим фактором персистенції бактерій та формування хронічного запального процесу [21].

Чутливість мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів. Ефективність антибактеріальної терапії ІСШ значною мірою залежить від чутливості збудників до обраних препаратів. Останніми десятиліттями спостерігається тенденція до зростання резистентності уropатогенів до антибіотиків, що становить серйозну клінічну проблему [9].

Резистентність *E. coli* до найчастіше застосовуваних антибіотиків демонструє значні географічні відмінності. Дані глобального моніторингу антимікробної резистентності вказують на значні географічні відмінності в рівнях резистентності *E. coli* до фторхінолонів [22]. В Європі резистентність *E. coli* до фторхінолонів ха-

рактизується чітким північно-південним градієнтом, при якому найнижчі показники спостерігаються в північних частинах Європейського регіону, а найвищі – у південних регіонах [23].

Особливе занепокоєння викликає поширення продуцентів β-лактамаз розширеного спектра (ESBL) серед уропатогенів. Штами *E. coli* та *Klebsiella* spp., що продукують ESBL, характеризуються резистентністю до більшості β-лактамних антибіотиків, зокрема цефалоспоринів III покоління, і часто мають асоційовану резистентність до інших класів антибіотиків [24]. Спостерігається зростання поширеності β-лактамаз розширеного спектра серед ентеробактерій у госпітальних умовах [25].

Карбапенеми тривалий час залишалися препаратами вибору для лікування хворих з інфекціями, спричиненими бактеріями, що продукують ESBL. Проте останніми роками спостерігається поширення штамів *Enterobacteriaceae*, які продукують карбапенемази, що значно обмежує терапевтичні можливості [24].

Фторхінолони широко застосовуються для лікування ІСШ, проте їхня ефективність знижується через зростання резистентності. Основними механізмами резистентності до фторхінолонів є мутації в генах, що кодують ДНК-гіразу та топоізомеразу IV, а також активація ефлюксних помп [26]. За даними Європейської мережі нагляду за антимікробною резистентністю (EARS-Net – European Antimicrobial Resistance Surveillance Network), у 2021 р. рівень резистентності *E. coli* до фторхінолонів нижче 10% фіксувався лише у 4% європейських країн, тоді як 38% країн повідомили про показники 25% і вище (у 2022 р. цей показник становив 17,9%) [23].

Механізми формування антибіотикорезистентності різноманітні та включають продукцію інактивуючих ферментів, модифікацію мішені дії антибіотика, зниження проникності клітинної стінки, активацію ефлюксних помп і утворення біоплівки [12]. Генетичні детермінанти резистентності можуть бути хромосомними або плазмідними, причому останні здатні до горизонтального переносу між бактеріями, що значно прискорює поширення резистентності [27].

Мета дослідження: аналіз динаміки зміни чутливості *E. coli*, виділеної з верхніх та нижніх СШ, до антибактеріальних препаратів, а також оцінка актуального рівня антибіотикорезистентності з метою оптимізації терапії ІСШ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проаналізовано архівний матеріал мікробіологічних досліджень, проведених у лабораторії мікробіології, вірусології та мікології Державної установи «Інститут урології ім. акад. О. Ф. Возіанова НАМН України» в період 2004–2024 рр. У дослідження включено 7230 пацієнтів із патологією верхніх і нижніх СШ. У 2686 пацієнтів виявлено збудників, асоційованих із відповідною патологією. У 1535 з них зафіксовано наявність *E. coli* в сечі та встановлено рівні чутливості штамів до антибіотиків.

Серед пацієнтів переважали жінки – 86,1% (6225 осіб), тоді як частка чоловіків становила лише 13,9% (1005 осіб). Середній вік пацієнтів – 43,2 ± 3,6 року.

Інтерпретацію результатів проводили відповідно до критеріїв EUCAST (European Committee on Antimicro-

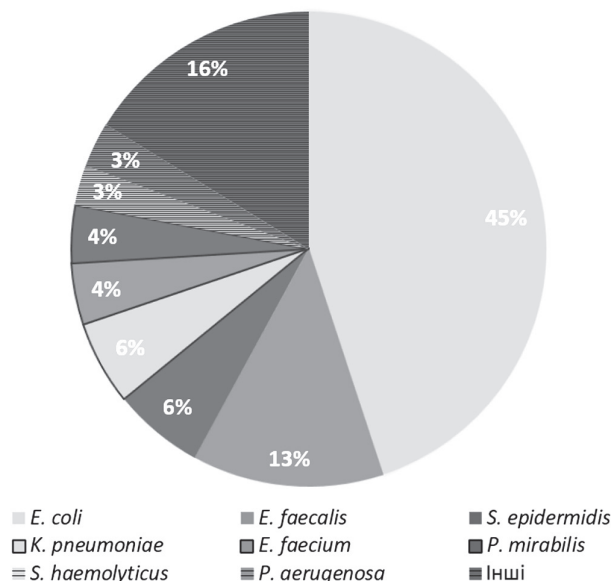


Рис. 1. Спектр збудників ІСШ, зареєстрованих упродовж 2004–2024 рр.

bial Susceptibility Testing): мікроорганізми розподіляли на категорії «чутливий» (S – susceptible), «помірно чутливий» (I – intermediate) та «резистентний» (R – resistant).

Для порівняння пропорцій між різними періодами спостереження використовували критерій хі-квадрат (χ^2). Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$. Розрахунки проводили за допомогою програми Microsoft Excel 2019.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз мікробного пейзажу протягом 2004–2024 рр. дозволив відстежити зміни в етіологічній структурі ІСШ та виявити тенденції до зростання ролі грамнегативних мікроорганізмів.

Виділення мікроорганізмів із сечі відзначено у 37% хворих (2686 позитивних зразків із 7230 обстежених пацієнтів). Це свідчить про те, що у значної частини пацієнтів (63%) із клінічними ознаками ІСШ не вдалося виділити збудників культуральним методом.

Аналіз загального спектра мікроорганізмів продемонстрував, що найчастішим збудником ІСШ є *E. coli*, яку виявлено в 45% випадків (рис. 1). На другому місці – *E. faecalis* (13%), на третьому – *K. pneumoniae* та *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) (по 6% випадків кожної).

P. mirabilis та *Enterococcus faecium* (*E. faecium*) виявляли у 4% випадків. *P. mirabilis* асоціюється з катетер-асоційованими інфекціями й сечокам'яною хворобою через здатність продукувати уреазу, яка підвищує рН сечі та спричиняє утворення струв'яних каменів [15].

Pseudomonas aeruginosa (*P. aeruginosa*) (синьогнійна паличка) та *Staphylococcus haemolyticus* (*S. haemolyticus*) виділені у 3% випадків. Ці патогени переважно зумовлюють нозокоміальні ІСШ, особливо у пацієнтів із тривалою катетеризацією сечового міхура, імуносупресією та після багаторазової антибіотикотерапії [18].

У 16% зразків ізолятів виявлено мікроорганізми, що фіксувались у поодиноких випадках і незначних концентраціях.

Для оцінки динаміки змін мікробного профілю ІСШ протягом періоду спостереження проаналізовано частоту виділення найпоширеніших мікроорганізмів (рис. 2). *E. coli* залишалася основним збудником упродовж усього періоду спостереження, проте її відносна частка дещо знизилася – з 56% у 2004 р. до 50% у 2024 р. Водночас частка *K. pneumoniae* суттєво зросла – з 4% у 2004 р. до 25% у 2024 р. Ця тенденція свідчить про зростання значущості *K. pneumoniae* як важливого патогену в етіології ІСШ, що потребує особливої уваги при виборі емпіричної антибіотикотерапії.

Частота виявлення *E. faecalis* також зазнала змін: спостерігалася поступове зниження частоти виділення з 20% у 2004 р. до 4,2% у 2024 р. Це може відображати зміни в антибактеріальній терапії, зокрема ширше застосування антибіотиків, активних проти ентерококів.

Бактерії виду *P. aeruginosa* продемонстрували коливання частоти виділення в межах 2–5% протягом 2004–2021 рр., тоді як у 2024 р. цей показник становив 0%. Водночас слід враховувати високу резистентність цього збудника до антимікробних препаратів, що робить його клінічно значущим навіть за відносно низької частоти виявлення.

Зростання частоти виділення *Proteus* spp. (з 4% у 2004 р. до 17% у 2024 р.) викликає занепокоєння (рис. 2).

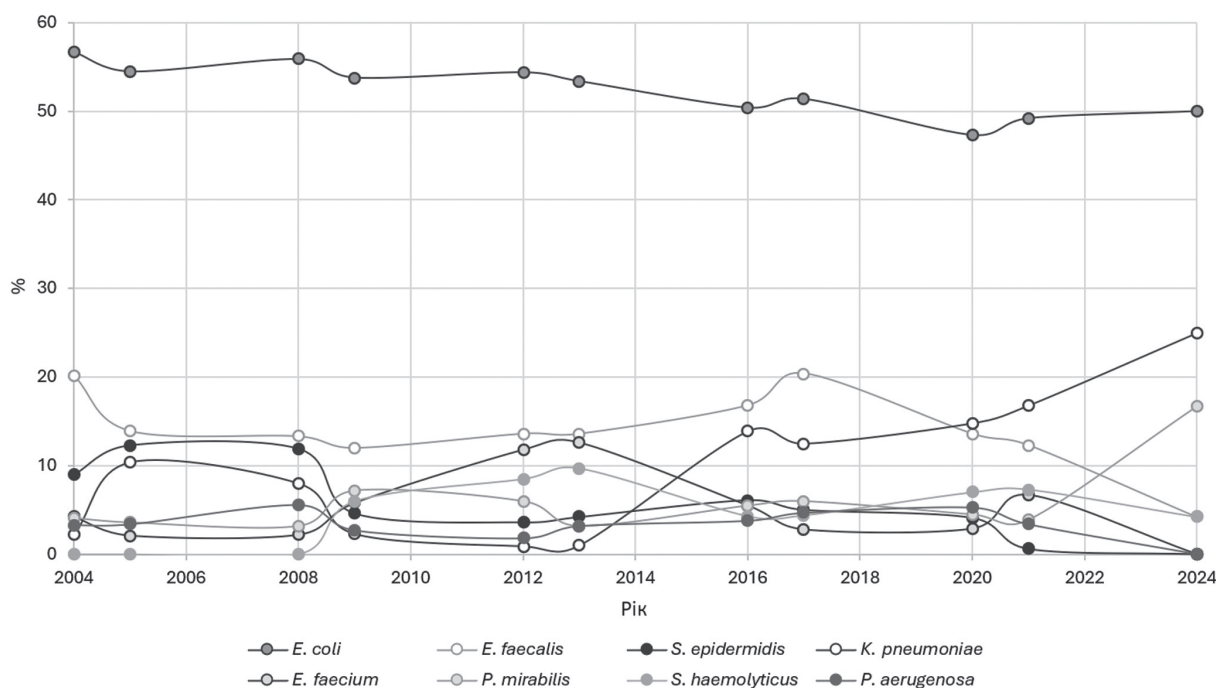


Рис. 2. Динаміка виявлення збудників ІСШ протягом 2004–2024 рр.

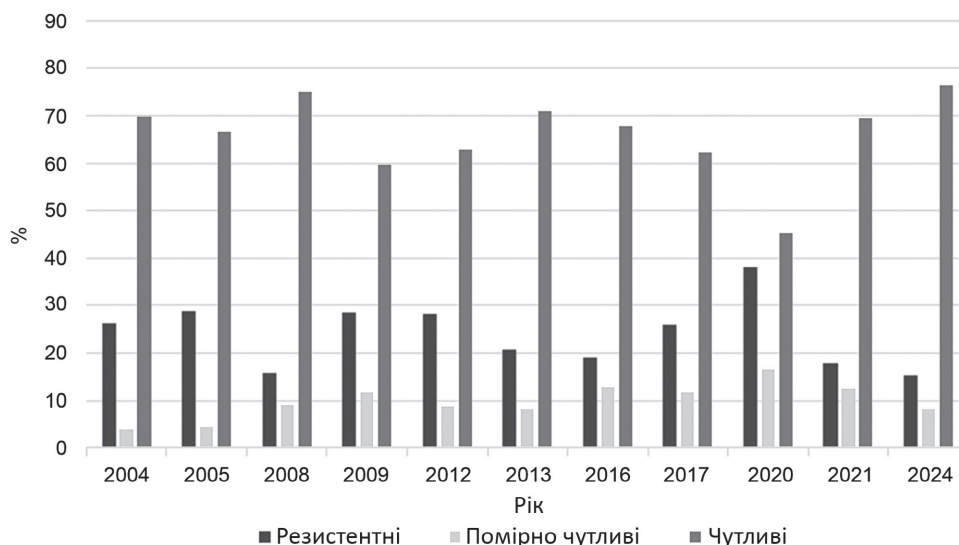


Рис. 3. Рівні антибіотикочутливості *E. coli* упродовж 2004–2024 рр.

Аналіз динаміки антибіотикорезистентності *E. coli* за вказаний період продемонстрував, що серед виявлених ізолятів 69,9% залишалися чутливими до антибіотиків, 22,7% – стійкими, а 7,4% – помірно чутливими. Загалом, останні дві категорії (стійкі й помірно чутливі) становлять 30,1%, що є значною частиною від загальної кількості штамів.

Починаючи з 2004 р., коли резистентність *E. coli* до антибіотиків становила 26,1%, спостерігалось її поступове зростання, досягаючи максимуму у 2020 р. – 38%. Частка помірно чутливих ізолятів зросла з 4,1% до 16,8%. У 2021–2024 рр. спостерігалось зменшення кількості резистентних штамів, що пояснюється застосуванням комбінованої терапії (рис. 3).

Проаналізовано рівні чутливості *E. coli* до 4 основних класів антибіотиків протягом періоду спостереження (2004–2024 рр.) (рис. 4). Найгірші результати отримані при застосуванні тетрациклінів – 49% ізолятів були стійкими, що статистично значуще перевищувало резистентність до β -лактамних антибіотиків ($\chi^2 = 58,3$, $p < 0,001$), фторхінолонів ($\chi^2 = 71,2$, $p < 0,001$) та аміноглікозидів ($\chi^2 = 138,7$, $p < 0,001$). Другою за не-ефективністю виявилася група β -лактамних антибіо-

тиків – 30,4% штамів були стійкими. Фторхінолони посіли третє місце з рівнем резистентності 28,1%. Найефективнішими виявилися аміноглікозиди з резистентністю 20,4% штамів, що статистично значуще відрізнялося від усіх інших класів ($p < 0,001$).

Ефективність цефалоспоринів різних поколінь. На сьогодні в Україні широко застосовуються препарати цефалоспоринового ряду [28]. Це пов'язано з їх відносно високою ефективністю та низькою вартістю, оскільки вони випускаються вітчизняними виробниками (таблиця).

Найефективнішим виявився цефтізоксим із рівнем резистентності лише 8% та чутливістю 90,7%, що статистично значуще відрізняється від усіх інших цефалоспоринів ($\chi^2 = 67,4$, $p < 0,001$, порівняно з цефтазидимом). Цей антибіотик належить до III покоління цефалоспоринів і має відносно короткий період застосування (2016–2024 рр.). Натомість цефалексин (антибіотик I покоління) з резистентністю 33,3% і чутливістю 48,9% статистично значуще поступається за ефективністю ($\chi^2 = 1051,2$, $p < 0,001$, порівняно з цефтізоксимом) та не використовується з 2013 р.

Аналіз ефективності різних поколінь цефалоспоринів показав, що загалом усі покоління демонструють

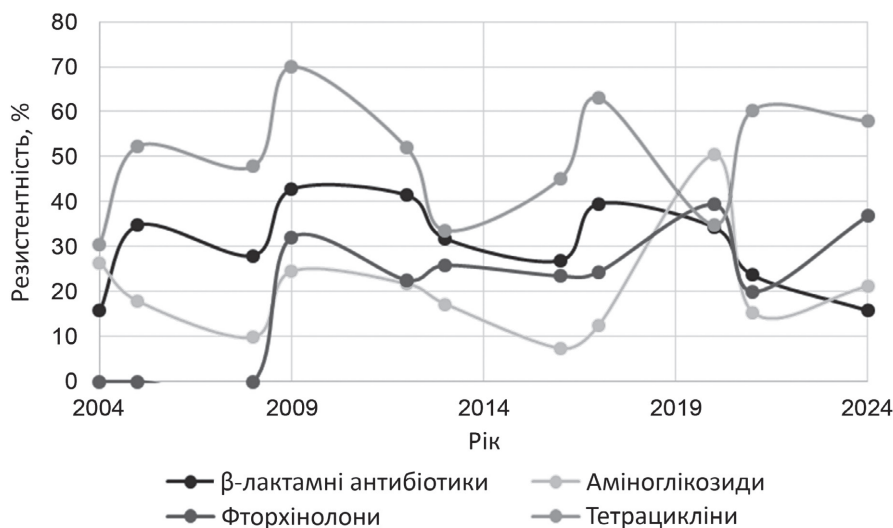


Рис. 4. Стійкість ізолятів *E. coli* до різних груп антибіотиків

Чутливість ізолятів *E. coli* до антибіотиків цефалоспоринового ряду

Антибіотик	Період даних	Стійкий, %	Помірно чутливий, %	Чутливий, %
Цефтізоксим	2016–2024	8,0	1,2	90,7
Цефтазидим	2016–2024	9,5	3,4	87,1
Цефоперазон	2012–2024	7,2	9,9	82,8
Цефотаксим	2004–2024	16,77	1,05	82,53
Цефобід	2004–2009	17,4	4,5	78,2
Цефтріаксон	2004–2024	8,7	13,2	78,1
Цефепім	2008–2021	15,1	9,5	75,4
Цефуросксим	2008–2024	20,85	7,45	71,75
Цефподоксим	2016–2024	22,9	13,2	63,9
Цефалексин	2004–2013	33,3	17,8	48,9

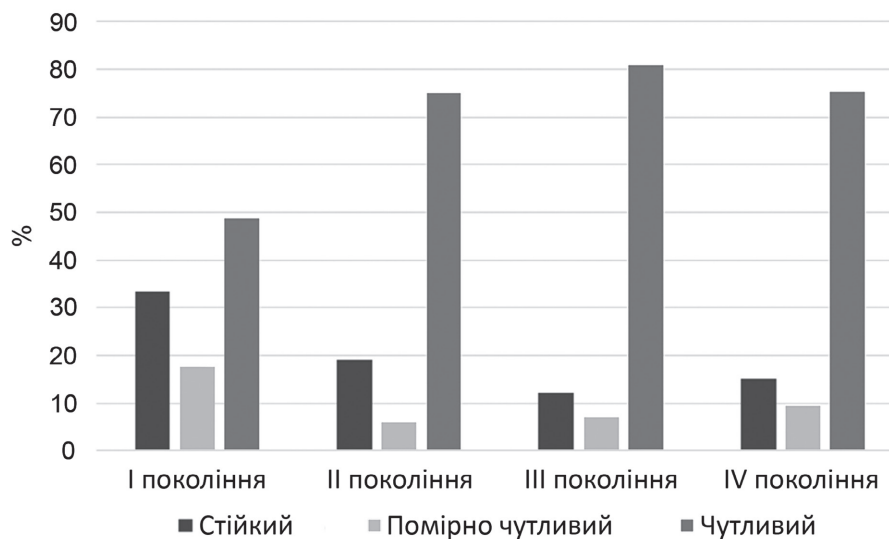


Рис. 5. Середні показники ефективності цефалоспоринов I–IV поколінь проти *E. coli*

достатню ефективність (рис. 5). Однак I покоління є найменш ефективним, оскільки рівень чутливості не перевищує 50%. Водночас антибіотики II, III та IV поколінь демонструють ефект дії на рівні 64–90%, що свідчить про перспективи їх застосування. З кожним наступним поколінням ефективність антибіотиків зростає.

Серед найбільш популярних препаратів цефотаксим (цефалоспорин III покоління) продемонстрував стійкість, яка з роками збільшилася з 14% до 17%, а чутливість знизилася з 83% до 82%.

Цефтріаксон демонструє більш виражену тенденцію: чутливість до нього зменшилася з 92% до 78% у 2024 р., резистентність зросла із 7% до 9%, а частка помірно чутливих штамів збільшилася на 12%.

Цефуроксим (цефалоспорин II покоління) показав зниження чутливості із 79% до 72%, а резистентність зросла з 15% до 21%.

Отримані результати свідчать про складну епідеміологічну ситуацію щодо антибіотикорезистентності збудників ІСШ в Україні. Зменшення відносної частки *E. coli* на тлі зростання ролі *K. pneumoniae* може відображати зміни в практиці антибіотикотерапії та селективний тиск, що зумовлює розвиток більш резистентних штамів.

Висока резистентність до тетрациклінів (49%) та β -лактамних антибіотиків (30,4%) обмежує їхнє клінічне застосування при лікуванні ІСШ. Натомість збереження відносно високої чутливості до аміноглікозидів робить їх препаратами вибору для лікування пацієнтів, інфікованих резистентними збудниками.

Особливу увагу привертає зростання ролі капсулоутворювальних мікроорганізмів, зокрема *K. pneumoniae*, що підтверджується регіональними дослідженнями. Зокрема, С. Сова та співавт. у дослідженні Київського регіону відзначили тенденцію до збільшення частки *Klebsiella* spp. серед стаціонарних хворих із 14,8% у 2013 р. до 37% у 2022 р., що свідчить про загальноукраїнський характер цієї проблеми [29]. Автори під-

креслюють, що це відображає еволюційну успішність захисного механізму капсулоутворення, пов'язаного з явищем кворум-сенсингу та формуванням біоплівки.

Тенденція до зниження чутливості до цефалоспоринов II–III покоління викликає особливе занепокоєння, оскільки наразі ці препарати широко застосовуються в клінічній практиці. Поява та поширення штамів, які продукують ESBL, може пояснювати цю тенденцію. Дані Київського регіону демонструють, що серед стаціонарних хворих *E. coli* та *Klebsiella* spp. залишаються чутливими практично лише до фосфоміцину і карбапенемів, що підкреслює критичність ситуації в міських медичних центрах [29].

Результати дослідження підкреслюють необхідність впровадження програм антибіотикального стюардшипу, які включають: регулярний моніторинг локальних профілів резистентності, розробку локальних рекомендацій щодо емпіричної терапії, обмеження використання антибіотиків широкого спектра дії, впровадження швидких методів діагностики для раннього виявлення резистентних штамів.

Зростання резистентності до цефалоспоринов потребує пошуку альтернативних стратегій лікування. Перспективними напрямками є: комбінована терапія із застосуванням інгібіторів β -лактамаз, застосування фосфоміцину та нітрофурантоїну, які зберігають високу активність проти уропатогенів [30].

Важливого значення набуває розвиток немедикаментозних методів профілактики та лікування ІСШ. Використання пробіотиків, фітопрепаратів, бактеріофагів та імунomodulatorів може стати ефективним доповненням до традиційної антибіотикотерапії [30, 31].

ВИСНОВКИ

1. *E. coli* залишається основним збудником ІСШ (45% від усіх виділених мікроорганізмів), проте спостерігається зниження її відносної частки з 56% у 2004 р. до 50% у 2024 р. на тлі зростання ролі *K. pneumoniae* – з 4% до 25%.

2. Серед штамів *E. coli* 30,1% демонструють резистентність або помірну чутливість до антибіотиків, що становить значну клінічну проблему.

3. Максимальний рівень резистентності зафіксовано у 2020 р. (38%) із подальшим зниженням.

4. Найвищу резистентність *E. coli* демонструє до тетрациклінів (49%), β -лактамних антибіотиків (30,4%) та фторхінолонів (28,1%). Найефективнішими залишаються аміноглікозиди (резистентність – 20,4%).

5. Серед цефалоспоринів найефективнішим є цефтізоксим із резистентністю 8% та чутливістю 90,7%, найменш ефективним – цефалексим із резистентністю 33,3% та чутливістю 48,9%. Спостерігається тривожна тенденція до зниження чутливості до цефалоспоринів II–III покоління.

Конфлікт інтересів. Автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів.

Відомості про авторів

Руденко Адель Вікторівна – ДУ «Інститут урології ім. акад. О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ; тел.: (097) 369-13-87

ORCID: 0000-0002-5823-6556

Возіанов Сергій Олександрович – ДУ «Інститут урології ім. акад. О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 486-99-84

ORCID: 0000-0002-0981-4807

Федорченко Володимир Сергійович – ДУ «Інститут урології ім. акад. О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ; тел.: (098) 893-37-26. E-mail: vladimirsfedorchenko@gmail.com

Третяк Віра Володимирівна – ДУ «Інститут урології ім. акад. О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ; тел.: (096) 876-59-46

ПОСИЛАННЯ

- Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol*. 2015;13(5):269-84. doi: 10.1038/nrmicro3432.
- Hooton TM. Clinical practice. Uncomplicated urinary tract infection. *N Engl J Med*. 2012;366(11):1028-37. doi: 10.1056/NEJMcP1104429.
- Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infect Dis Clin North Am*. 2014;28(1):1-13. doi: 10.1016/j.idc.2013.09.003.
- Geerlings SE. Clinical Presentations and Epidemiology of Urinary Tract Infections. *Microbiol Spectr*. 2016;4(5):UTI-0002-2012. doi: 10.1128/microbiolspec.UTI-0002-2012.
- Stamm WE, Norrby SR. Urinary tract infections: disease panorama and challenges. *J Infect Dis*. 2001;183(1):1-4. doi: 10.1086/318850.
- Guay DRP. Contemporary management of uncomplicated urinary tract infections. *Drugs*. 2008;68(9):1169-205. doi: 10.2165/00003495-200868090-00002.
- Tandogdu Z, Wagenlehner FM. Global epidemiology of urinary tract infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2016;29(1):73-9. doi: 10.1097/QCO.0000000000000228.
- Terlizzi ME, Griboudo G, Maffei ME. Uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC) Infections: Virulence Factors, Bladder Responses, Antibiotic, and Non-antibiotic Antimicrobial Strategies. *Front Microbiol*. 2017;8:1566. doi: 10.3389/fmicb.2017.01566.
- Kang CI, Kim J, Park DW, Kim BN, Ha US, Lee SJ, et al. Clinical practice guidelines for the antibiotic treatment of community-acquired urinary tract infections. *Infect Chemother*. 2018;50(1):67-100. doi: 10.3947/ic.2018.50.1.67.
- Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(1):56-66. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30605-4.
- Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis*. 2008;8(3):159-66. doi: 10.1016/S1473-3099(08)70041-0.
- Munita JM, Arias CA. Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiol Spectr*. 2016;4(2):VMBF-0016-2015. doi: 10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015.
- Martin RM, Bachman MA. Colonization, Infection, and the Accessory Genome of *Klebsiella pneumoniae*. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018;8:4. doi: 10.3389/fcimb.2018.00004.
- Paczosa MK, Mecsas J. *Klebsiella pneumoniae*: Going on the Offense with a Strong Defense. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2016;80(3):629-61. doi: 10.1128/MMBR.00078-15.
- Schaffer JN, Pearson MM. *Proteus mirabilis* and Urinary Tract Infections. *Microbiol Spectr*. 2015;3(5):10.1128/microbiolspec.UTI-0017-2013. doi: 10.1128/microbiolspec.UTI-0017-2013.
- Murray BE. The life and times of the *Enterococcus*. *Clin Microbiol Rev*. 1990;3(1):46-65. doi: 10.1128/cmr.3.1.46.
- Lawal OU, Fraquezza MJ, Bouchami O, Worning P, Bartels MD, Gonçalves ML, et al. Foodborne Origin and Local and Global Spread of *Staphylococcus saprophyticus* Causing Human Urinary Tract Infections. *Emerg Infect Dis*. 2021;27(3):880-93. doi: 10.3201/eid2703.200852.
- Jiménez-Guerra G, Heras-Cañas V, Gutiérrez-Soto M, Del Pilar Aznarte-Padi-al M, Expósito-Ruiz M, Navarro-Marí JM, et al. Urinary tract infection by *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*: evolution of antimicrobial resistance and therapeutic alternatives. *J Med Microbiol*. 2018;67(6):790-7. doi: 10.1099/jmm.0.000742.
- Zowawi HM, Harris PN, Roberts MJ, Tambyah PA, Schembri MA, Pezzani MD, et al. The emerging threat of multi-drug-resistant Gram-negative bacteria in urology. *Nat Rev Urol*. 2015;12(10):570-84. doi: 10.1111/j.1365-2362.2008.01986.x.
- Dhakal BK, Kulesus RR, Mulvey MA. Mechanisms and consequences of bladder cell invasion by uropathogenic *Escherichia coli*. *Eur J Clin Invest*. 2008;38(2):2-11. doi: 10.1111/j.1365-2362.2008.01986.x.
- Lewis K. Multidrug tolerance of biofilms and persister cells. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2008;322:107-31. doi: 10.1007/978-3-540-75418-3_6.
- World Health Organization. Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS) report: 2022 [Internet]. Geneva: WHO; 2022. 85 p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240062702>.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023–2021 data [Internet]. Stockholm: ECDC; 2023. 186 p. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2023-2021-data>.
- Logan LK, Weinstein RA. The Epidemiology of Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae*: The Impact and Evolution of a Global Menace. *J Infect Dis*. 2017;215(1):28-36. doi: 10.1093/infdis/jw282.
- Castanheira M, Farrell SE, Deshpande LM, Mendes RE, Jones RN. Prevalence of β -lactamase-encoding genes among *Enterobacteriaceae* bacteremia isolates collected in 26 U.S. hospitals: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2010). *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(7):3012-20. doi: 10.1128/AAC.02252-12.
- Hooper DC, Jacoby GA. Mechanisms of drug resistance: quinolone resistance. *Ann N Y Acad Sci*. 2015;1354(1):12-31. doi: 10.1111/nyas.12830.
- Von Wintersdorff CJ, Penders J, van Niekerk JM, Mills ND, Majumder S, van Alphen LB, et al. Dissemination of Antimicrobial Resistance in Microbial Ecosystems through Horizontal Gene Transfer. *Front Microbiol*. 2016;(7):173. doi: 10.3389/fmicb.2016.00173.
- Salmanov AG, Hobzey MK, Marievsky VF. Antibiotic resistance of *Escherichia coli* clinical strains in Ukrainian surgical department in 2010. *Ukr Med Chasopys*. 2011;84(4):124-8.
- Sova S, Trilis O, Nurimanov K. Regional antibiotic resistance of the main uropathogens. *Health Man*. 2024;(1):16-25. doi: 10.30841/2786-7323.1.2024.303804.
- Huttner A, Kowalczyk A, Turjeman A, Babich T, Brossier C, Eliakim-Raz N, et al. Effect of 5-Day Nitrofurantoin vs Single-Dose Fosfomycin on Clinical Resolution of Uncomplicated Lower Urinary Tract Infection in Women: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;319(17):1781-89. doi: 10.1001/jama.2018.3627.
- Aragón IM, Herrera-Imbroda B, Queipo-Ortuño MI, Castillo E, Del Moral JS, Gómez-Millán J, et al. The Urinary Tract Microbiome in Health and Disease. *Eur Urol Focus*. 2018;4(1):128-38. doi: 10.1016/j.euf.2016.11.001.

Стаття надійшла до редакції 11.08.2025. – Дата першого рішення 25.08.2025. – Стаття подана до друку 26.09.2025