

Неусложнени бактериални уроинфекции: етиологична структура и антимикробна чувствителност на бактериалните изолати

И. Гергова¹, Д. Петрова², О. Гъцев³, И. Салтиров³

¹Лаборатория Микробиология, Катедра по Микробиология, Вирусология, Клинична лаборатория и Имунология, Военномедицинска академия, София

²Клиника Нефрология, Катедра по Урология и Нефрология, Военномедицинска академия, София

³Клиника Урология, Катедра по Урология и Нефрология, Военномедицинска академия, София

Uncomplicated bacterial uroinfections: aetiological structure and antimicrobial susceptibility of bacterial isolates

i. Gergova¹, D. Petrova², O. Gatsev³, I. Saltirov³

¹Microbiology Laboratory, Department of Microbiology, Virology, Clinical laboratory and Immunology, Military Medical Academy, Sofia

²Clinic of Nephrology, Department of Urology and Nephrology, Military Medical Academy, Sofia

³Clinic of Urology, Department of Urology and Nephrology, Military Medical Academy, Sofia

doi: <https://www.doi.org/10.57045/jemis/1111123.pp56-63>

РЕЗЮМЕ

Въведение и цел: Нарастващата резистентност към антимикробни средства засяга и уропатогените, причинители на неусложнените инфекции на уринарния тракт (НИУТ) и е честа причина за неуспех на емпиричната антимикробна терапия. Целта на проучването е да бъдат анализирани етиологичната структура и чувствителността към антимикробни средства сред основните бактериални причинители на НИУТ.

Материал и методи: Извършен е проспективен анализ на микробните находки при пациенти с клинични данни за НИУТ. Изследвани са общо 9 426 урокултури (жени: 5 157; мъже: 4 269).

Резултати: Микробен растеж е установен в 29.7 % от урокултурите от жени и в 19.1 % в урокултурите от мъже. Идентифицирани са общо 2 364 микробни изолати. Етиологичната структура на изолатите при двете групи е сходна - жени: *E. coli* 51.3 %, *Enterococcus* spp. 18.9 %, *K. pneumoniae* 13.1 %, *P. mirabilis* 4.6 %, *Candida* spp. 1.2 %; мъже: *E. coli* 23.5 %, *Enterococcus* spp. 27.4 %, *K. pneumoniae* 19.5 %, *P. mirabilis* 6.4 %, *Candida* spp. 2.8 %. Висока честота на резистентност е установена към цефалоспориини-III генерация (ceftriaxone: *K. pneumoniae* 31.7 %, *P. mirabilis* 15.2 %), флуорохинолони (ciprofloxacin: *E. faecium* 74.0 %, *K. pneumoniae* 34.4 %, *E. faecalis* 27.9 %, *E. coli* 27.0 %, *P. mirabilis* 24.0 %) и trimethoprim/sufamethoxazole (*K. pneu-*

ABSTRACT

Introduction and objective: The increasing resistance to antimicrobials also affects uropathogens, the causative agents of uncomplicated urinary tract infections (UTIs), and is a frequent cause of failure of empirical antimicrobial therapy. The purpose of the study is to analyze the aetiological structure and susceptibility to antimicrobials of the most common bacterial causative agents of UTIs.

Material and Methods: A prospective analysis of microbial findings was performed in patients with clinical evidence of UTIs. A total of 9,426 urine cultures were examined (female: 5,157; male: 4,269).

Results: Microbial growth was found in 29.7% of female urine cultures and in 19.1% of male urine cultures. A total of 2,364 microbial isolates were identified. The aetiological structure of the isolates in both groups was similar - female: *E. coli* 51.3 %, *Enterococcus* spp. 18.9%, *K. pneumoniae* 13.1%, *P. mirabilis* 4.6%, *Candida* spp. 1.2%; male: *E. coli* 23.5 %, *Enterococcus* spp. 27.4%, *K. pneumoniae* 19.5%, *P. mirabilis* 6.4%, *Candida* spp. 2.8%. A high frequency of resistance was found to cephalosporins-III generation (ceftriaxone: *K. pneumoniae* 31.7 %, *P. mirabilis* 15.2 %), fluoroquinolones (ciprofloxacin: *E. faecium* 74.0 %, *K. pneumoniae* 34.4 %, *E. faecalis* 27.9 %, *E. coli* 27.0 %, *P. mirabilis* 24.0 %) and trimethoprim/sufamethoxazole (*K. pneumoniae* 33.9 %, *P. mirabilis* 33.6 %, *E. coli* 25.3 %). Resistance to fosfomycin and nitrofurantoin was low. ESBL-producers

moniae 33.9 %, *P. mirabilis* 33.6 %, *E. coli* 25.3 %). Резистентността към fosfomycin и nitrofurantoin е ниска. ESBL-продуктите са по-чести сред *K. pneumoniae* (31.7 %) в сравнение с *E. coli* (9.3 %). Резистентност към карбапенеми е установена само при *K. pneumoniae* (14.9 %).

Заклучение: Проучването показва, че основните уропатогени често са устойчиви към антимикробните средства, препоръчвани за емпирична антимикробна терапия при НИУТ, което налага преразглеждане на локалните препоръки.

Ключови думи: неусложнени инфекции на уринарния тракт, етиологична структура, антимикробна резистентност, емпирична антимикробна терапия.

were more frequent among *K. pneumoniae* (31.7 %) compared to *E. coli* (9.3 %). Resistance to carbapenems was found only in *K. pneumoniae* (14.9 %).

Conclusion: The study showed that the main uropathogens are often resistant to the antimicrobials recommended for empiric antimicrobial therapy in UTIs, necessitating a revision of local recommendations.

Key words: uncomplicated urinary tract infections, aetiological structure, antimicrobial resistance, empiric antimicrobial therapy.

ВЪВЕДЕНИЕ

Неусложнените инфекции на уринарния тракт (НИУТ) най-често се представят клинично като неусложнен остър цистит и неусложнен остър пиелонефрит [1, 2, 3, 4]. Най-често причинителите са представители на обичайната микробиота на гастро-интестиналния тракт и попадат по съседство. НИУТ са втората по честота причина за предписване на антимикробни средства (АМС), след респираторните инфекции [1, 3].

Прогресивно нарастване, през последните десетилетия, на честота на устойчивите към АМС бактериални патогени, се отчита и при уропатогените [5, 3, 6]. Системното мониториране на етиологичния спектър и чувствителността към АМС на изолираните уропатогени предоставя актуални данни, подпомагащи оптимизирането на емпиричната антимикробна терапия на локално (болнично) ниво [7].

Основна цел на настоящето проучване е да бъдат анализирани видовия състав на клинично значимите бактериални уропатогени и чувствителността им към основно прилаганите за лечението им АМС, при пациенти с НИУТ. Допълнителна цел е да бъде определена степента на разпространение на клинично значимите фенотипове на микробна резистентност сред основните бактериални уропатогени.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Извършен е две годишен проспективен анализ (01.01.2021 – 31.12.2022 г.) на културелните находки при уринни проби от пациенти с клинични данни за налична НИУТ, хоспитализирани в МБАЛ-София, ВМА. От анализа са изключени пациенти, хоспитализирани в интензивни клиники, бременни жени, както

и пациенти с анамнестични данни за повече от три епизода на уроинфекция през последните 12 месеца [1, 8]. Всички микробиологични изследвания са извършени в лаборатория „Микробиология“, МБАЛ-София, ВМА.

Изследвани са общо 9 426 уринни проби (5 157 от жени; 4 269 от мъже) от пациенти с клинични данни за налична НИУТ. Всички материали са вземани в деня на хоспитализацията, в стерилни контейнери и са транспортирани незабавно до микробиологичната лаборатория, съгласно утвърдените лабораторни стандарти и Инструкциите за вземане, съхранение и транспортване на материали за микробиологично изследване на ВМА [9-10].

Всички проби са изследвани културелно, тъй като методът е възприет като „златен стандарт“ за диагностициране на инфекции на уринарния тракт [11]. Културелните изследвания са извършвани на паралелно на кръвен агар (Blood agar, Biolife, Italy); диференцираща хранителна среда (Mac Conkey agar, Biolife, Italy); хромогенната среда CPSE (bioMerieux, France) и хромогенна среда за изолиране на микотични патогени (Chromogenic Candida agar, Biolife, Italy). Микробните числа са определяни на кръвния агар (калибрирани йозета от 1 µl и 10 µl), съгласно общоприетите лабораторни стандарти [9]. Като сигнификантни стойности на микробните числа са определени: 10 000 – 100 000 Колония-образуващи единици (КОЕ)/1 ml и над 100 000 КОЕ / 1 ml. Като полимикробните уроинфекции са оценени тези, при които са изолирани повече от един микробен вид в сигнификантни стойности на микробното число, за всеки от тях.

Всички микробни изолати, показали микробен растеж в сигнификантни стойности, са идентифици-

рани апаратно посредством VITEK 2 (bioMerieux) и потвърдени чрез MALDI-TOF (Bruker), съобразно инструкциите на производителите.

Чувствителността на изолираните микроорганизми към АМС е определяна посредством диско-во-дифузионния метод (ДДМ) на Bauer-Kirby [12] и/или чрез апаратно определяне на минималната инхибираща концентрация (VITEK 2, bioMerieux). Основните фенотипове на резистентност при изолатите (MRS, HLR-gm, ESBLs, CRE) са потвърждавани според препоръките на European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) [13-14]. Продукцията на широкоспектрни бета-лактамази (ESBLs) при представителите на разред *Enterobacteriales* е определяна чрез скрининг и потвърдителен двойно-дисков тест за синергизъм [15]. Метицилиновата резистентност при стафилококите е определяна чрез ДДМ с дискове oxacillin 1 µg и sefoxitin 30 µg, и посевка на MRSA agar (bioMerieux). Всички резултати са анализирани според критериите на EUCAST [13-14].

РЕЗУЛТАТИ

Етиологична структура на уропатогените

Всички дублиращи се изолати от един и същи пациент са изключени от анализа.

При извършените микробиологични изследвания на уринни проби от жени, е установена микробна находка, в сигнификантни стойности на микробното число, средно в 29.7 % (1 533/5 157 урокултури). Полимикробните уроинфекции са със средна честотата от 4.0 %. В сигнификантни стойности на микробното число са изолирани общо 1 441 уропатогени, от които 1423 бактериални (1 044 Грам-негативни и 379 Грам-позитивни) и 18 микотични, всички потвърдени като представители на род *Candida* (Табл. 1).

При изследваните 4 269 уринни проби, взети от мъже, в 19.1 % от случаите е установена позитивна находка, със средна честота на полимикробните уроинфекции от 7.6 %. При същите урокултури са потвърдени 923 микробни изолати в сигнификантни стойности на микробното число, от които 874 бактериални (557 Грам-негативни и 317 Грам-позитивни) и 49 микотични (представители на род *Candida*) - Табл. 1.

Резистентност на бактериалните изолати към антимикробни средства

Установените нива на устойчивост за всички бактериални видове, спрямо основно прилаганите за лечение на НИУТ групи АМС, са сходни при изолатите от двата пола и са представени обобщено (Табл. 2).

Основни фенотипове на резистентност

Продукцията на широкоспектрни β-лактамази (Extended broad-spectrum β-lactamases, ESBLs) при *Enterobacteriales*, е по-слабо застъпена при *E. coli* (средно в 9.3 %), в сравнение с *K. pneumoniae* (средно в 31.7 %), като и при двата вида се отчита леко нарстване във втората година от проучването.

Карбапенем-резистентни *Enterobacteriales* (CRE) са установени само сред изолати *K. pneumoniae* (14.9 %). Сред останалите видове (*E. coli*, *P. mirabilis*, *Enterobacter* spp., *Serratia* spp. и други видове, установени в единични изолати) не е потвърдена продукция на карбапенемази (данните не са представени).

Високо ниво на резистентност спрямо gentamicin (High-Level Resistance-gentamicin, HLR-gm) сред изолираните *Enterococcus* spp. е три пъти по-често при *E. faecium* (67.5 %), в сравнение с *E. faecalis* (23.2 %), който е доминиращият изолат при НИУТ, причинени от ентерококи.

Честотата на метицилинова устойчивост (Methicillin-Resistant *Staphylococcus*, MRS) сред изолираните стафилококи е висока (21.1 %).

ОБСЪЖДАНЕ

Определянето на най-подходящите за емпирична терапия АМС при НИУТ се основава на данните от мониторирането на причинителите на уроинфекции на национално, регионално и локално (за болничното заведение) ниво. Като елемент от Антибитичната политика на МБАЛ-София, ВМА, въз основа на 15-годишен мониторинг на етиологичната структура и чувствителността на изолатите към АМС, е разработено и се прилага Ръководство (Справочник) за емпирична антимикробна терапия на най-честите инфекции в болницата [16]. Актуализация на прилаганите схеми за лечение са извършват съобразно ежегодните данни за промяна в микробиологичния профил на патогените [17-19].

Табл. 1. Микробни изолати от урокултури от пациенти с неусложнени уроинфекции, хоспитализирани в МБАЛ-София, ВМА (2021 – 2022 г.).

МИКРОБНИ ИЗОЛАТИ	Жени		Общо (N=1441) ¹	Мъже		Общо (N=923) ¹	Общо (N=2364) ¹
	2021 г. (N=629) ¹	2022 г. (N=812) ¹		2021 г. (N=349) ¹	2022 г. (N=574) ¹		
Бактериални изолати							
Грам-негативни бактерии:							
<i>Escherichia coli</i>	50.4	52.0	51.3	24.4	23.0	23.5	40.4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	11.8	14.2	13.1	17.2	20.9	19.5	15.6
<i>Proteus mirabilis</i>	6.2	3.3	4.6	6.6	6.3	6.4	5.3
др. <i>Enterobacteriales</i>	1.4	1.5	1.5	4.6	2.4	3.1	2.1
Общо <i>Enterobacteriales</i>	69.9	70.9	70.4	52.7	88.8	52.5	63.5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1.7	1.1	1.4	7.4	5.6	6.3	3.3
др. НФГГБ 2	0.3	0.9	0.6	2.3	1.0	1.5	1.0
Общо НФГГБ 2	2.0	2.7	2.0	9.7	6.6	7.8	4.3
Общо Грам-негативни бактерии		7.2	72.5	62.5	59.0	60.4	67.7
Грам-позитивни бактерии							
<i>Enterococcus faecalis</i>	18.0	15.8	16.7	25.5	20.6	22.4	19.0
<i>Enterococcus faecium</i>	2.3	2.7	2.2	4.0	5.6	5.0	3.3
CNS 3	4.3	4.8	4.6	0.9	4.5	3.1	4.0
<i>Staphylococcus aureus</i>	2.1	3.1	2.6	1.4	4.0	3.0	2.8
др. Грам-позитивни бактерии	0	0.4	0.2	0	1.0	0.8	0.4
Общо Грам-позитивни бактерии	26.4	26.0	26.3	31.8	35.9	24.3	29.4
Общо бактериални изолати		71-1	98.8	94.3	94.9	94.7	97.2
2. Микотични изолати (<i>Candida</i> spp.)	1.4	1.1	1.2	5.7	5.1	5.3	2.8

Легенда: ¹% от общия брой изолати (брой изолати); ² Неферментиращи глюкозата Грам-негативни бактерии; ³ Coagulase-negative *Staphylococcus*.

Етиологичната структура на уропатогените

НИУТ са главно бактериални - в 99 % от случаите при жените и в 95 % при мъжете. Настоящото проучване потвърждава сходната видова структура на изолатите при двата пола, но с различна честота за отделните бактериални видове.

Настоящото проучване коментира микробиологичния профил на НИУТ само при пациенти, хоспитализирани извън клиниките за интензивно лечение на ВМА. Грам-негативните бактерии доминират и при

двете групи пациенти, което съответства на всички представяни данни от сходни проучвания [1, 8, 11, 20-21].

При урокултурите от жени, Грам-отрицателните бактерии заемат дял от 72.5 %, като 97 % от тях са представителите на разред *Enterobacteriales*. Водещ уропатоген е *E.coli*, изолиран в над половината от урокултурите с микробна находка. Тенденцията към нарастване на честота на изолатите *K. pneumoniae*, като цяло, утвърдена през последните години, се потвърждава и при уропатогените, където делът на

Табл. 2. Резистентност на бактериални изолати от урокултури, взети от пациенти с неусложнени уроинфекции, хоспитализирани в МБАЛ-София, ВМА (2021 – 2022 г.), спрямо основно препоръчаните за лечението им антимикробни лекарствени средства.

Бактериален изолат	Антимикробно средство 1										
	CXM2	CRO3	AmC4	P/taz5	Cip6	Lev7	SXT8	Am9	Gen10, 11	Fos-oral12	NF13
<i>E. coli</i> (N=956)	23.4	9.3	9.4	1.9	27.0	26.5	25.3	2.0	11.5	2.1	1.8
<i>K.pneumoniae</i> (N=696)	44.2	31.7	31.2	19.2	34.4	32.6	33.9	16.8	20.3	8.4	18.0
<i>P.mirabilis</i> (N=125)	34.4	15.2	34.4	4.8	24.0	24.0	33.6	8.8	18.4	26.4	60.8
<i>E.faecalis</i> (N=448)	-	-	0.0	0.0	27.9	27.9	-	-	23.2	-	2.9
<i>E.faecium</i> (N=77)	-	-	98.2	98.2	74.0	74.0	-	-	67.5	-	12.7
CNS (N= 95)	21.1	21.1	21.1	21.	28.4	28.4	37.9	8.4	20.0	-	-

Легенда: ¹ % резистентни бактерии от общо изолираните бактерии от същия вид; ² Cefuroxime; ³ Ceftriaxone; ⁴ Amoxicillin/clav.ac.; ⁵ Piperacillin/tazobactam; ⁶ Ciprofloxacin; ⁷ Levofloxacin; ⁸ Trimethoprim/sufamethoxazole; ⁹ Amikacin; ¹⁰ Gentamicin; ¹¹ Gentamicin 30 µg при Enterococcus spp.; ¹² Fosfomycin- trometamol oral; ¹³ Nitrofurantoin.

вида вече е над 10 % от всички микробни изолати. Очертаващата се световна тенденция към нарастване на дела на уроинфекциите, причинени от *Enterococcus* spp. (19 % от микробните изолати; 72 % от Грам-положителните бактерии), се потвърждава от извършения анализ [4, 8, 20]. Водещ вид е *E. faecalis*, установен в почти 90 % от случаите с ентерококов изолат. Микотичните изолати са с ниска честота (1.2 %). Данните от настоящето проучване, като видов състав и честота на отделните бактериални видове, се доближават до представяните от други аналогични проучвания [8, 22-24].

При изолатите от мъже, Грам-негативните бактерии също преобладават, но с по-ниска честота (60.4 %). *Enterobacterales* също доминират (87 % от Грам-негативните), но с почти еднакъв дял на *E.coli* и *K. pneumoniae*. Грам-позитивните бактерии и патогенните гъбички са изолирани значително по-често, отколкото при жените (съответно в 34.3 % и 5.3 % от случаите). Отчетената е висока честота на ентерококовите уроинфекции (80 % от Грам-позитивните бактериални изолати), също съответства на обобщените данни за Европа [4].

Представените данни налагат преразглеждане на препоръчаните за емпирична антимикробна терапия лекарствени средства.

Чувствителност на уропатогените към антимикробни средства

Европейският център за превенция и контрол на инфекциите (ECDC) определя широкото разпространение на множество резистентни бактерии са един от основните проблеми в съвременното здравеопазване, като селективният натиск от широкото прилагане на АМС е основна причина за нарастващата в световен мащаб микробна резистентност.

С оглед актуализиране на препоръките за провеждане на емпирична АМТ при НИУТ на локално ниво, е извършен анализ на етиологичната структура на уропатогените и са представени обобщените данни за чувствителността към АМС на основните изолати, обхващащи 96 % от бактериалните уропатогени при жените и 88 % от същите при мъжете (Табл. 2).

В сравнение с предходни наши проучвания, данните от настоящето проучване сочат ясно очертани тенденции към нарастване честотата на устойчивите към АМС, препоръчани като средство на избор за емпирична терапия при НИУТ *Enterobacterales*, [1, 5, 11, 25-26]. При същата група уропатогени, продукцията на ESBLs е основна причина за компрометиране на провежданата АМТ. Настоящото проучване показва нарастваща честота на ESBL-продукцентите сред основните причинители на уроинфекции *E. coli* и *K.*

pneumoniae, в близки до представяните за страната стойности [20] и съществено по-ниска в сравнение с установената при други сходни проучвания [8, 21].

Спрямо флуорохинолоните и trimethoprim/sufamethoxazole резистентността е висока, въпреки че е с по-ниска честота от установената в други проучвания [8, 11, 21]. Нивата на резистентност към fosfomycin и nitrofurantoin са ниски, което съответства на честотата на устойчивост към двата препарата, установена в други проучвания [2, 8, 11, 27]. Фармакокинетичните характеристики на fosfomycin ограничават приложението му при терапия на НИУТ, само до случаите на ОНЦ, който обичайно се лекува амбулаторно и рядко е причина за хоспитализация [4]. С ниска честота са изолатите устойчиви към аминокликозиди и към определените като стратегически АМС. Описаната структура на чувствителност към АМС при най-честите бактериални изолати в настоящето проучване е сходна с представяната от други български автори, както и с голяма част от данните за част от други европейски страни [4, 11, 21].

Високите нива на устойчивост на уропатогените при НИУТ спрямо флуорохинолоните и trimethoprim/sufamethoxazole, както и честото им съчетаване с ESBL-продукция, съществено ограничават възможностите за избор на медикамент и налага прилагането на т.нар. стратегически групи АМС, към които се отнасят и карбапенемите. Въпреки, че CRE са установени само сред *K. pneumoniae* и са предимно при пациенти, лекувани непосредствено преди настоящата хоспитализация в други големи болници в страната, наличието им в 14.9 % от цитирания вид налага микробиологичното изследване на урокултура като задължителен елемент от терапевтичния план. Установените нива на устойчивост към АМС при *Enterobacterales*, причинители на НИУТ, налага преосмисляне на схемите за провеждане на емпирична терапия.

Отчетеното нарастване на дела на уроинфекциите, причинени от представителите на род *Enterococcus*, в сравнение с наши предходни проучвания, съответства на тенденциите в страната и Европа [20]. Притеснение буди честата резистентност към флуорохинолони сред ентерококите, тези АМС се препоръчват като основно средство за емпирична терапия на уроинфекции. Същевременно, широко-торазпространение на митицилиновата резистентност сред стафилококовите изолати от урокултури прави

неефективно прилагането на бета-лактами при лечението на НИУТ.

Лимитации на настоящето проучване са липсата на цялостни данни по отношение на окончателната диагноза на пациентите, както и при каква част от тях се е наложила промяна в прилагания медикамент след финализиране на микробиологичните изследвания. Въпреки цитираните ограничения, представените данни, потвърждават растящата резистентност сред уропатогените и недвусмислено сочат, че извършването на микробиологично изследване на урина е абсолютно необходимо в рамките на текущата хоспитализация, с оглед правилното третиране на инфекцията и постигането на ерадикация на причинителя. Прилагането на емпирична антибиотична терапия, съобразена с данните за микробна резистентност на локално ниво е доказан елемент от комплексното лечение на пациента и е периодичната промяна на предлаганите АМС е наложителна [4, 7, 11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данните от проучването сочат, че основните уропатогени често са устойчиви към антимикробните средства, препоръчвани за провеждане на емпирична терапия при НИУТ, което е основание за извършване на по-детайлно проучване на структурата им и последващо преразглеждане на локалните препоръки за провеждане на АМТ. С оглед минимализиране на риска от неуспех на провежданата терапия, микробиологичното изследване следва да бъде извършвано в рамките на всяка хоспитализация.

Водеща причина за бързо развитие и широко разпространение на микробната резистентност е нерационалното прилагане на АМС и определянето на подходящи схеми за емпирична терапия при уроинфекциите, следва да бъде обосновано на данните за микробиологичния профил на причинителите на национално и локално ниво.

КНИГОПИС

1. Wagenlehner FM, Schmiemann G, Hoyme U, Fünfstück R, Hummers-Pradier E, Kaase M, et al. Nationale S3-Leitlinie "Unkomplizierte Harnwegsinfektionen": Empfehlungen zu Therapie und Management unkomplizierter bakterieller ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten [National S3 guideline on uncomplicated urinary tract infection: recommendations for treatment and management of uncomplicated community-acquired bacterial urinary tract infections in adult patients]. *Urologe A*. 2011 Feb; (2):153-69. German. doi: 10.1007/s00120-011-2512-z. PMID: 21312083.
2. Mazzariol A, Bazaj A, Cornaglia G. Multi-drug-resistant Gram-negative bacteria causing urinary tract infections: a review. *J Chemother* 2017; 29: 2–9.
3. Bishop MC. Uncomplicated urinary tract infection. *EAU Update Series* 2004; 2: 143–150.
4. Wagenlehner FM, Hoyme U, Kaase M, Fünfstück R, Naber KG, Schmiemann G. Uncomplicated urinary tract infections. *Dtsch Arztebl Int*. 2011 Jun;108(24):415-23. doi: 10.3238/arztebl.2011.0415. Epub 2011 Jun 17. PMID: 21776311; PMCID: PMC3132618.
5. Kranz J, Schmidt S, Lebert C, Schneidewind L, Schmiemann G, Wagenlehner F. Uncomplicated Bacterial Community-Acquired Urinary Tract Infection in Adults. *Dtsch Arztebl Int*. 2017 Dec 15; 114(50):866-873. doi: 10.3238/arztebl.2017.0866. PMID: 29271346; PMCID: PMC5763001.
6. World Health Organization. Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS) report, early implementation 2017–2018. Geneva, Switzerland: WHO, 2019.
7. Rosa R, Abbo LM, Raney K, Tookes HE 3rd, Supino M. Antimicrobial resistance in urinary tract infections at a large urban ED: Factors contributing to empiric treatment failure. *Am J Emerg Med* 2017; 35: 397–401.
8. Bullens M, de Cerqueira Melo A, Raziq S, Lee J, Khalid GG, Khan SN, et al. Antibiotic resistance in patients with urinary tract infections in Pakistan. *Public Health Action*. 2022 Mar 21;12(1):48-52. doi: 10.5588/pha.21.0071. PMID: 35317540; PMCID: PMC8908872.
9. Procop GW, Church D, Hall GS, et al. Introduction to Microbiology Part II: Guidelines for the Collection, Transport, Processing, Analysis, and Reporting of Cultures from Specific Specimen. In *Koneman's Color Atlas & Textbook of Diagnostic Microbiology*, 7th Ed., Wolters Kluwer, 2017.
10. Гергова И. Инструкция за вземане, съхранение и транспорт на клинични материали за микробиологично изследване в МБАЛ-София, Военномедицинска академия. *Военна медицина*, 2021, 1:61-66.
11. Chu CM, Lowder JL. Diagnosis and treatment of urinary tract infections across age groups. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Jul; 219(1):40-51. doi: 10.1016/j.ajog.2017.12.231. Epub 2018 Jan 2. PMID: 29305250.
12. Bauer AW, Kirby WMM, Sherris JC, Turck M. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disc method. *Am J Clin Pathol*, 1963, 45: 493-496.
13. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) (2021) European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. V 11
14. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) (2022) European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. V 12
15. Jarlier V et al. Extended broad-spectrum β lactamases conferring transferable resistance to newer β lactam agents in Enterobacteriaceae & hospital prevalence and susceptibility patterns. *Rev Infect Dis*. 1988, 10:867-878.
16. Справочник 2017. Мутафчийски В, Кацаров К, Одисеева Е, Гергова И, Робева Р, Василев К, и съавт. Справочник за емпирична терапия на най-честите инфекции във ВМА и подчинените ѝ структури (2017г.). София, Изд. ВМА, 2017.
17. Гергова И. Анализ на структурата на бактериалните инфекции и резистентността на изолираните микроорганизми към антимикробни средства във Военномедицинска академия за 2017 г. Бюлетин на ВМА, 2018.
18. Гергова И. Анализ на структурата на бактериалните и микотични инфекции и резистентността на изолираните патогени към антимикробни средства в МБАЛ-София, Военномедицинска академия. Под ред. на Попов Г., София, Изд. ВМА, 2019.
19. Гергова И. Анализ на ефекта от въвеждането на стратегия за превенция и ограничаване на микробната резистентност в МБАЛ-София, Военномедицинска академия. Под ред. на Мутафчийски В. София, Изд. ВМА, 2020.
20. BulSTAR: <https://www.bam-bg.net/index.php/bg/bulstar>
21. Kot B. Antibiotic resistance among uropathogenic *Escherichia coli*. *Pol J Microbiol*. 2019; 68(4):403-415. doi:10.33073/pjm-2019-048.
22. Tandogdu Z, Wagenlehner FME. Global epidemiology of urinary tract infections. *Curr Opin Infect Dis* 2016; 29: 73.
23. Hooton TM, Gupta K. Acute simple cystitis in women. *UpToDate* Mar 19, 2019 <https://www.uptodate.com/contents/acute-complicated-urinary-tract-infection-including-pyelonephritis-in-adults> Accessed August 2019.
24. Sabir S, Anjum AA, Ijaz T, Ali MA, Khan MR, Nawaz M. Isolation and antibiotic susceptibility of *E. coli* from urinary tract infections in a tertiary care hospital. *Pak J Med Sci* 2014; 30: 389–392.
25. Kranz J, Schmidt S, Lebert C, Schneidewind L, Vahlensieck W, Sester U, et al. Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten: Aktualisierung 2017 der interdisziplinären AWMF S3-Leitlinie [Epidemiology, diagnostics, therapy, prevention and management of uncomplicated bacterial outpatient acquired urinary tract infections in adult patients : Update 2017 of the interdisciplinary AWMF S3 guideline]. *Urologe A*. 2017 Jun; 56(6):746-758. German. doi: 10.1007/s00120-017-0389-1. PMID: 28455578.
26. Гергова И, Димов В, Одисеева Е, Кържин Е, Салтиров И, Мутафчийски В. Етиологична структура и антимикробна чувствителност на микробни изолати от урокултури на пациенти, лекувани в МБАЛ-София, Военномедицинска академия. *Военна медицина*, София, 2018, 1: 36-40.
27. Silver LL. Fosfomycin: mechanism and resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2017; 7: a025262.

Адрес за кореспонденция:

Доц. д-р Иванка Илиева Гергова, дм
Военномедицинска академия, София
Катедра Микробиология, Вирусология, Клинична лаборатория и
Имунология,
Лаборатория Микробиология,
Бул. Св. Георги Софийски № 3
e-mail: gergova.ivana7@gmail.com

Address for correspondence:

Assoc. Prof. Ivanka Gergova, MD, PhD
Military Medical Academy of Sofia
Department of Microbiology, Virology, Clinical laboratory and
Immunology
Microbiology Laboratory
3 Georgi Sofiski blvd Sofia 1606
e-mail: gergova.ivana7@gmail.com