

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

УДК 616.6+615.33+615.015.8

DOI: 10.26779/2522-1396.2017.08.77

АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ В УРОЛОГІЇ.
ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Б. І. Барало, Р. П. Барало

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

ANTIBIOTIC RESISTANCE IN UROLOGY.
AN OPINION ABOUT THE PROBLEM

B. I. Baralo, R. P. Baralo

Vinnytsia National Medical University named after M. I. Pyrogov

Урологічні інфекції є частими захворюваннями як в амбулаторній практиці, так і в стаціонарі. Застосування антибіотиків (АБ) при лікуванні урологічних інфекцій має деякі особливості, що необхідно мати на увазі при виборі препарату. З одного боку, лікування інфекцій сечових шляхів (ІСШ) є простішим, ніж інфекцій іншої локалізації, оскільки майже завжди можлива точна етіологічна діагностика; також, у більшості хворих виявляють моноінфекції, що не потребує комбінованого призначення АБ (за винятком інфекцій, спричинених *P. aeruginosa*). З іншого боку, при ускладнених ІСШ завжди є причина (обструкція сечових шляхів, аномалія будови сечостатевої системи), що підтримує інфекційний процес, це заважає досягненню клінічного чи бактеріологічного одужання без радикальної хірургічної корекції [1]. Домінуючими збудниками урогенітальних інфекцій в світі вважають: з позаликарняних інфекцій – *E. coli*; з госпітальних інфекцій – *E. coli* й інші ентеробактерії, ентерококи, *S. sarprophyticus*; у відділеннях реанімації – також *P. aeruginosa*; при негонококовому уретриті – атипові мікроорганізми; при бактеріальному простатиті – ентеробактерії, ентерококи, можливо – атипові мікроорганізми [2 – 4]. При виборі АБ для емпіричної терапії слід пам'ятати, що, відповідно до рекомендацій Європейської асоціації урологів, призначення препарату недоцільне при резистентності до нього в популяції більш ніж 10 – 20% штамів мікроорганізмів [5].

В доповіді ВОЗ (2014) вказано, що «через відсутність оперативних і узгоджених дій багатьох зацікавлених сторін світ вступає в епоху, коли АБ втрачають ефективність, і звичайні інфекції та незначні травми, які лікували протягом багатьох десятиліть, зараз можуть знов вбивати»... Особливу увагу приділено стійкості до АБ 7 збудників (*S. aureus*, *K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*), що спричиняють поширені тяжкі хвороби, зокрема, сепсис, діарею, пневмонію, ІСШ, гонорею. Так, *E. coli* як причина ІСШ резистентна до фторхінолонів. У деяких країнах частота резистентності збудників до АБ перевищує 50% [6].

В хірургічних стаціонарах України провідну роль у виникненні внутрішньолікарняних інфекцій (ВЛІ) відіграють *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. coli*, *Enterobacter*, *P. aeruginosa*. Частота виявлення штамів *S. aureus*, резистентних до метициліну/оксациліну (MRSA), ванкомицину (VRSА), становить у середньому відповідно 43,4 та 11,5%. При аналізі чутливості встановлено, що у середньому (37,0 ± 0,11)% штамів *E. faecalis*, (26,3 ± 0,07)% штамів *E. coli*, (30,3 ± 0,08)% штамів *Enterobacter spp.*, (50,2 ± 0,1)% штамів *P. aeruginosa* резистентні до всіх тестованих АБ. Таким чином, понад 70% мікроорганізмів, що спричиняють ВЛІ в хірургічних стаціонарах України, нечутливі щонайменше до одного АБ. Значна кількість патогенів у деяких ситуаціях можуть бути мультирезистентними, тобто, резистентними до трьох класів АБ і більше [7]. Не менш актуальними є катетер-асоційовані (КА) ІСШ, частота яких у різних країнах світу становить у відділеннях реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ) від 40 до 95 %. Нозокоміальна бактеріурія та кандидурія, за даними зарубіжних дослідників, виникають більш ніж у 25% пацієнтів протягом перших 5 діб катетеризації, у 4% з них – бактеріємія [5, 8, 9]. Найбільш поширеними збудниками КА ІСШ є *E. coli*, *Enterococcus spp.*, *Candida spp.*, *Klebsiella spp.*, *P. aeruginosa*. В останні роки збільшилася частота виявлення *Enterococcus*, стійких одночасно до кількох антимікробних препаратів, зокрема, ванкомицину [10]. Збудники КА ІСШ характеризуються, як правило, множинною стійкістю до АБ і наявністю факторів патогенності, зокрема, високою адгезивною активністю, що дозволяє їм протягом тривалого часу циркулювати в стаціонарі і спричиняти інфекційний процес. Майже у 20% спостережень КА ІСШ антибактеріальна терапія неефективна [11, 12]. Вибір антимікробних препаратів для ефективного лікування, зокрема, КА ІСШ має базуватися на даних постійного мікробіологічного моніторингу видового складу і біологічних властивостей, насамперед, антибіотикорезистентності збудників цих інфекцій. На жаль, в Україні лише поодинокі дослідження присвячені епідеміологічним і клінічним аспектам КА ІСШ. Дані щодо етіологічної структури КА ІСШ і біологічних власти-

востей їх збудників наводять лише окремі дослідники [5, 13]. Наслідком антибіотикорезистентності є збільшення тривалості захворювання, ймовірність смерті хворого. Так, ймовірність смерті хворих, інфікованих MRSA штамами *S. aureus*, на 64% більша, ніж за лікарсько-нестійких форм інфекції. Стійкість збудників зумовлює збільшення тривалості госпіталізації хворих, збільшення витрат на медичну допомогу, потребує більш інтенсивного лікування. За результатами світових досліджень, з антибіотикорезистентних нозокоміальних інфекцій переважали ІСШ (67,9%) і кровотоку (13%). У пацієнтів при виникненні стійких до фторхінолонів інфекцій тривалість періоду від моменту взяття матеріалу для мікробіологічного дослідження до початку адекватної антибактеріальної терапії становила у середньому 51 год, за чутливості збудника – лише 16 год. За наявності нозокоміальних інфекцій, спричинених резистентними до фторхінолонів штамами *E. coli* і *K. pneumoniae*, летальність більш висока, що зумовлене затримкою проведення адекватної антибактеріальної терапії. Якщо виключити вплив строків початку адекватної терапії, достовірного зв'язку між резистентністю до фторхінолонів і летальністю не спостерігали, що свідчило про важливість раннього початку ефективної терапії [14].

Деякі патогенні мікроорганізми мають високу стійкість до більшості антимікробних препаратів внаслідок продукування ними ферментів – бета-лактамаз широкого і розширеного спектру (БЛРС, ESBL –extended spectrum beta-lactamases), що проявляють інгібуючу дію до більшості бета-лактамних АБ. До таких мікроорганізмів належать *P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacteriaceae* spp., *Acinetobacter* spp., вони спричиняють ІСШ у 73,4% спостережень. Вважають, що штами *E. coli* і *Klebsiella* spp., що продукують БЛРС, слід розглядати як стійкі до пеніцилінів, цефалоспоринов і азтреонаму, незалежно від отриманих в лабораторії результатів щодо чутливості збудників до АБ. За результатами ретроспективного когортного дослідження, проведеного Центром клінічної епідеміології і біостатистики на базі двох стаціонарів у Пенсильванії (Філадельфія, США) в період з 1997 по 2002 р., при інфекціях, спричинених ESBL-штамами *E. coli* і *Klebsiella* spp., померли 17,1% хворих під час госпіталізації, з них у 21,4% призначена неадекватна антибактеріальна терапія. Незалежними факторами ризику початкової неадекватної терапії вважали інфекції, спричинені ESBL-продукуючими штамами *E. coli* і *Klebsiella* spp., наприклад, резистентними до триметоприму/сульфаметоксазолу, аміноглікозидів і фторхінолонів, а також інфекції, пов'язані з наданням медичної допомоги [15]. В університетському госпіталі Сан Антоніо (штат Техас, США) проведене ретроспективне дослідження мікробіологічних і клінічних результатів лікування пацієнтів з приводу інфекцій, спричинених БЛРС-продукуючими штамами мікроорганізмів, за період 2000 – 2001 р. (24 міс). Неefективність антибактеріальної терапії визначали за стійким підвищенням температури тіла, позитивним результатом мікробіологічного дослідження, незважаючи на проведення антибактеріальної терапії протягом 48 год; чи летальністю за період 14 діб після отримання позитивного результату мікробіологічного дослідження. З БЛРС-продукуючих

мікроорганізмів виділені штами *E. coli*, *K. pneumoniae* і *K. oxytosa*, частота їх виявлення збільшилася з 0,6% – у 2000 р. до 1,8% – у 2001 р. ($p=0,0055$). Всі виділені культури були чутливими до карбапенемів, клінічне одужання досягнуте в усіх пацієнтів. Чутливість до амікацину і цефотетану перевищувала 88%, до гентаміцину, фторхінолонів і піперациліну/тазобактаму – менше 70%. Монотерапія при використанні піперациліну/тазобактаму чи поєднання його з іншими антибактеріальними препаратами (аміноглікозидом чи фторхінолоном) були ефективними лише у 55 – 56% хворих. Тому при лікуванні інфекцій, спричинених БЛРС-продукуючими збудниками, препаратами вибору вважають карбапенемами, призначення піперациліну/тазобактаму і цефепіму не показане [16].

Центрами з контролю і профілактики інфекційних захворювань (США) проведений моніторинг частоти виявлення нозокоміальних інфекцій за період з 1986 по 2003 р. Аналізували дані по чотирьох найбільш поширених у ВРІТ групах інфекцій: нозокоміальна пневмонія, ІСШ, інфекції шкіри і м'яких тканин, інфекції кровотоку. Грамнегативні збудники не втратили домінуючої ролі в етіології нозокоміальної пневмонії та ІСШ, збільшилася роль *Acinetobacter* spp. Моніторинг антибіотикорезистентності збудників свідчив про поступове збільшення резистентності *E. coli* до цефалоспоринов III покоління, резистентність *K. pneumoniae* до препаратів цієї групи значно збільшилася на початку 90-х років минулого сторіччя і залишається високою сьогодні. Спостерігали збільшення стійкості *P. aeruginosa* до іміпенему і цефтазидиму, а також *Acinetobacter* spp. – до амікацину, іміпенему і цефтазидиму [17].

У ВРІТ відзначено тенденцію до поширення інтегрон-вмісних полірезистентних мікроорганізмів родини *Enterobacteriaceae* [18 – 20]. Не менш небезпечною є горизонтальна передача резистентності між мікроорганізмами різних видів. VRSA штаму *S. aureus* виділений у пацієнта, якому не призначали раніше ванкомицину, резистентність до ванкомицину зумовлена горизонтальною передачею *vanA* гена від резистентних ентерококів [21]. Фторхінолони останніх поколінь недостатньо активні щодо полірезистентних стафілококів [22]. У 2008 р. в Індії з ізоляту *K. pneumoniae* вперше виділена метало-бета-лактамаза, що кодується плазмідним геном (New Delhi metallo- β -lactamase-1, NDM-1). У 2010 р. з'явилися публікації, що підтвердили виділення штамів з NDM-1 не лише в Індії, а й у Пакистані і Великій Британії. У 2010 р. в Канаді виявлена метало-бета-лактамаза в ізоляті *K. pneumoniae* та *E. coli*. Супербактерії NDM-1 представляють серйозну епідемічну загрозу, оскільки практично нечутливі до всіх АБ, що використовують у практичній медицині, за винятком колістину [18, 23]. В Італії у 80% населення віддаленого від цивілізації гірського села одномоментно відібрані зразки калу для виявлення в ньому мікроорганізмів і визначення їх чутливості до АБ. Лише у 26,9% обстежених виділені штами *E. coli* були чутливими до найбільш часто використовуваних АБ, інші штами були резистентними до одного чи більше препаратів, в тому числі до тетрацикліну (у 64% спостережень), ампіциліну (у 58%), триметоприм-сульфаметоксазолу (у 50%), хлорамфеніколу (у 41%); 34% ізолятів були резистентними до всіх препаратів. За даними опитування, ли-

ше 8 з 108 обстежених осіб колись застосовували антибактеріальні препарати, 6 – колись відвідували лікарню, 4 – були госпіталізовані хоча б один раз. Тваринам в селі також ніколи не давали АБ. Тривала персистенція резистентних штамів *E.coli*, занесених в село, незрозуміла [20].

В Україні, за результатами досліджень, проведених в Інституті епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського АМН України (2013), понад 70% мікроорганізмів, що спричиняють ВЛІ, нечутливі, щонайменше, до одного АБ. Основними проблемними в хірургії мікроорганізмами є MRSA *S. aureus*, ванкоміцин-резистентний ентерокок (VRE), деякі грамнегативні бактерії (GNB), що мають клініко-епідеміологічне значення стосовно проблем контролю поширення інфекції. GNB, що виробляють БЛРС *E. coli*, *K. pneumoniae*, штами *Acinetobacter baumannii*, резистентні до всіх АБ, за винятком іміпенему. Існують штами *S. aureus*, середньочутливі до ванкоміцину (VISA), чи резистентні до ванкоміцину (VRS). Варіанти лікування пацієнтів з приводу таких інфекцій часто обмежені.

За даними епідеміологічного дослідження (2008 – 2012 рр.), встановлено високу резистентність основних збудників гнійно-запальних інфекцій до всіх класів і груп АБ, що становила: до *S. aureus* – 27,3%, *E. faecalis* – 35,5%, *E. coli* – 28,7%, *Enterobacter spp.* – 29,0%, *P. aeruginosa* – 49,8%. Встановлено, що інфекції, спричинені резистентною мікрофлорою, сьогодні є провідною причиною смерті хворих [24]. На регіональному рівні за результатами дослідження ізолятів мікроорганізмів в урологічних стаціонарах Івано-Франківська у 2007 – 2009 рр., в структурі збудників запальних ІСШ переважали грампозитивні мікроорганізми (54,6%), частота виявлення коагулазонегативних стафілококів становила 28,7%, *S. aureus* – 23,4%. З грамнегативних мікроорганізмів, виділених з сечі, 67% ізолятів ідентифіковані як *E. coli*, виявляли також збудників роду *Proteus*. Найбільша кількість (78,6%) штамів грампозитивних мікроорганізмів, виділених з сечі, були стійкими до іміпенему, майже однаковою була частка штамів, резистентних до тобраміцину, тетрацикліну та еритроміцину – відповідно (66,7 ± 19,2), (65,2 ± 1,5) та (63,7 ± 1,5)%. Частка урологічних ізолятів ентеробактерій, резистентних до АБ трьох груп, становила 48,7%, неферментуючих збудників – 57,9%. З грамнегативних мікроорганізмів, резистентних до чотирьох груп АБ, найбільшу частку становили неферментуючі збудники (29,8%), резистентність неферментуючих мікроорганізмів, зокрема, *P. aeruginosa*, до п'яти АБ становила 15,8%, частка стафілококів, резистентних до 5 АБ і більше, не перевищувала 3,5% [25].

Таким чином, найбільш тяжкі, життєнебезпечні інфекції спричиняє група резистентних мікроорганізмів, які Американське товариство з інфекційних захворювань (IDSA) у 2010 р. позначило як «ESKAPE»-патогени, оскільки вони ефективно «унікають» впливу антибактеріальних препаратів. До них відносять: *Enterococcus faecium*, що характеризується збільшенням резистентності до ванкоміцину; *Staphylococcus aureus* (MRSA) – характеризується швидким збільшенням резистентності до сучасних препаратів, недостатньою ефективністю таблетованих препаратів для проведення ступеневої терапії; *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* – внас-

лідок продукції БЛРС спричиняють тяжкі інфекції з високою летальністю; *Acinetobacter baumannii* – в останні роки спричиняє нозокоміальні інфекції з високою летальністю, резистентний до карбапенемів; *Pseudomonas aeruginosa* – збільшилася частота інфікування, резистентність до карбапенемів, фторхінолонів, аміноглікозидів; *Enterobacter spp.* – має мультирезистентність, зумовлену продукцією БЛРС, карбапенемаз, цефалоспориноз; збільшилася частота госпітальних інфекцій. З приводу такої ситуації IDSA запропонувала розробити до 2020 р. 10 нових ефективних і безпечних АБ та використовувати альтернативні профілактичні заходи з метою зменшення частоти застосування АБ, особливо при рецидивах ІСШ. Впровадження системи епідеміологічного надзору показало, що поява та поширення резистентності різних мікроорганізмів нерівномірні, а встановити її кореляцію з використанням препаратів неможливо [26].

З сучасних підходів до призначення АБ в урології запропоновані декілька альтернатив для лікування й профілактики неускладнених ІСШ [27]. Так, АБ можна призначати при безсимптомній бактеріурії (ББУ) за винятком двох ситуацій: при вагітності і перед проведенням хірургічних та інвазивних процедур, оскільки ризик виникнення симптоматичної інфекції однаковий як у пацієнтів, яким проводили антибактеріальну терапію при ББУ, так і у тих, яким її не проводили. Крім того, ББУ, можливо, навіть є захисною у жінок в період менопаузи за рецидивуючих ІСШ. Призначення АБ не завжди потрібне при гострому неускладненому циститі. Ці дані основані на порівнянні впливу ібупрофену і ципрофлоксацину та їх однакової ефективності при циститі. З інших варіантів лікування гострого неускладненого циститу як альтернативу АБ рекомендують препарат рослинного походження Канефрон® Н, що має діуретичний, спазмолітичний, протизальний, антимікробний та антиадгезивний ефект. Ця рекомендація основана на результатах пілотного дослідження, проведеного в Україні, Канефрон® Н в режимі монотерапії призначали для лікування хворих з приводу гострого неускладненого циститу і загострення рецидивуючих інфекцій нижніх сечових шляхів. При цьому у деяких пацієнтів бактеріурія зменшувалася, у деяких – збільшувалася чи не змінювалася, симптоми ж захворювання зникали. Це нова концепція, вона означає, що ми не усуваємо збудників, а лікуємо пацієнта. В лікуванні уросепсису дослідники рекомендують не втратити час. У пацієнтів при септичному шоку строки застосування АБ досить важливі, кожних 30 хв відтермінування підвищується смертність. Лише тяжко хворим потрібне проведення масивної антибактеріальної терапії у перші 30 хв [28]. Через критичну ситуацію з резистентністю до уропатогенів (фторхінолони зумовлюють збільшення резистентності і появу штамів БЛРС, збільшується полірезистентність, що спонукає лікарів частіше призначати карбапенеми, а їх більш широке використання, в свою чергу, спричиняє збільшення резистентності до них і переносу резистентних генів від пацієнта до пацієнта, від штама до штама), дослідники вважають за необхідне переконувати лікарів у правильному і більш раціональному використанні АБ. Також необхідний конструктивний діалог пацієнтів з лікарями і

фармацевтами щодо необхідності адекватного застосування АБ [29].

Для реалізації завдань щодо стримування стійкості мікроорганізмів до антимікробних препаратів та профілактики ВЛІ необхідно надати проблемам впровадження інфекційного контролю у закладах охорони здоров'я, а також стримання стійкості мікроорганізмів до про-

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Glybochko PV, Alyaeva YuG. Integrativnaya urologiya: rukovodstvo dlya vrachev. Moskva: Medforum, 2014. 432 s. [In Russian].
2. Efimenko NA, Khрупkin VI, Khveshchuk PF, i dr. Antibiotikoprofilaktika i antibiotikoterapiya osnovnykh form khirurgicheskikh infektsiy: Metod rekomendatsii. Moskva: GVMU MO RF, 2002. 50 s. [In Russian].
3. Bartoloni A, Bartalesi F, Mantella A, Dell'Amico E, et al. High prevalence of acquired antimicrobial resistance unrelated to heavy antimicrobial consumption. J Infect Dis. 2004;189:1291–4.
4. Emerging Antibiotics: Will we have what we need? [Internet]. Available from: <http://www.antibiotic.ru/>. [In Russian].
5. Synetar EO, Brych OI, Loskutova MM, ta in. Antybiotykoostoiikist ta adhezyvni vlastyosti zbudnykiv kateter-asotsiiovanykh infektsii sechovyvidnykh shliakhiv. Mikrobiolohichniy zhurnal. 2014;76(3):36–41. [In Ukrainian].
6. Hlobalnaia stratehiya VOZ po sderzhyvaniyu ustoichyvosti k protivomykrobnym preparatam. Zheneva, 2014. [Internet]. Available from: http://www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy_Russian.pdf. [In Russian].
7. Salmanov AH. Pisliaoperatsiini infektsii, sprychyneni antybiotyko-rezystentnyimi mikroorhanizmamy v Ukraini. In: Materialy Mizhnarodnoi naukovo-praktychnoi konferentsii «Aktualni problemy vnutrishnolikarnianykh infektsii: rezystentnist mikroorhanizmv do antimikrobnnykh preparativ, dezinfektsiia ta sterylizatsiia». Kyiv, 2014:13–21. [In Ukrainian].
8. Sernyak YuP, Fukszon AS, Roshchin YuV, ta in. Problema kateter-assotsiiovanykh infektsiy mochevogo trakta i bakterialnykh biologicheskikh plenok v sovremennoy urologii. Zdorov'e muzhchiny. 2005;(2):40–4. [In Russian].
9. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing/ tenth informational supplement. NCCLS Document M. 2010;100:10.
10. Shulutko EM, Bulanov AYu, Klyasova GA. Kateter-assotsiiovannaya infektsiya mochevyvodyashchikh putey: faktory riska i metody profilaktiki. Vestnik intensivnoy terapii. 2005;(4):73–7. [In Russian].
11. Coogan MM, Fidel PL, Komesu MC, et al. Candida and mycotic infections. Adv Dent Res. 2006;19(1):130–8.
12. Bouza E, San Juan R, Munoz P, et al. European perspective on nosocomial urinary tract infections II. Report on the microbiology workload, etiology and antimicrobial susceptibility (ESGNI 004 study). Clin Microbiol Infect. 2001;7(10):532–42.
13. Kondratiuk VM. Mikrobiolohichne obhruntuvannia deiakykh sposobiv profilaktyky hniino-zapalnykh uskladnen, poviazanykh z vykorystanniam kateteriv [tezysy]. Kharkiv, 2009. 17 s. [In Ukrainian].
14. Lautenbach E, Metlay JP, Bilker WB, et al. Association between fluoroquinolone resistance and mortality in Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae infections: the role of inadequate empirical antimicrobial therapy. Clin Infect Dis. 2005;41(7):923–9.
15. Hyle EP, Lipworth AD, Zaoutis TE 3rd, et al. Impact of inadequate initial antimicrobial therapy on mortality in infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae: variability by site of infection. Arch Intern Med. 2005;165(12):1375–80.
16. Burgess DS, Hall RG, Lewis JS 2nd, et al. Clinical and microbiologic analysis of a hospital's extended-spectrum beta-lactamase-producing isolates over a 2-year period. Pharmacotherapy. 2003;23(10):1232–37.
17. Gaynes R, Edwards JR. National Nosocomial Infections Surveillance System. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. Clin Infect Dis. 2005;41:848–54.
18. Centers for Disease Control and Prevention. Detection of Enterobacteriaceae isolates carrying metallo-beta-lactamase – United States. Morb Mortal Wkly Rep. 2010;59(24):750.
19. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. Functional classification scheme for b-lactamases and its correlation with molecular structure. Antimicrob Agents Chemother. 1995;39:1211–33.
20. Nijssen S, Florijn A, Top J, et al. Unnoticed spread of integron – carrying Enterobacteriaceae in intensive care units. Clin Infect Dis. 2005;41(1–9):10–1.
21. Whitener CJ, Park SY, Browne FA, et al. Vancomycin-resistant Staphylococcus aureus in the absence of vancomycin exposure. Clin Infect Dis. 2004;38:1049–57.
22. Goldstein FW, Kitzis MD. Vancomycin – resistant Staphylococcus aureus: no apocalypse now. Clinical Microbiology and Infection. 2003;9:761–5.
23. Wirth T, Falush D, Lan R, Colles, et al. Sex and virulence in Escherichia coli: an evolutionary perspective. Mol Microbiol. 2006;60:1136–51.
24. Aktualni problemy antybiotyko-rezystentnosti, dezinfektsii ta sterylizatsii. Materialy naukovo-praktychnoi konferentsii z mizhnarodnoiu uchastiu. Kyiv, 2013. 173 s. [In Ukrainian].
25. Frych NI. Analiz chutlyvosti do antybiotykv klinichnykh shtamiv mikroorhanizmv, vydilynykh v khirurgichnykh ta urolohiichnykh statsionarakh m. Ivano-Frankivska. Annals of Mechnikov Institute. 2011;(2):39–47. [In Ukrainian].
26. Salmanov AH, Mariievskiy VF, Verner OM. Stratehiia borotby z antybiotyko-rezystentnistiu v khirurgii. In: Materialy Mizhnarodnoi naukovo-praktychnoi konferentsii «Aktualni problemy vnutrishnolikarnianykh infektsii: rezystentnist mikroorhanizmv do antimikrobnnykh preparativ, dezinfektsiia ta sterylizatsiia». Kyiv, 2014:10–12. [In Ukrainian].
27. Naber K. Kakie alternatyvy dlya lecheniya i profilaktiki neoslozhnennoy infektsii mochevykh putey? [Internet]. Available from: <http://urozab.ru/news/12889.html>. [In Russian].
28. Vagenlener F. Optimalnoe vedenie urosepsisa v urologii. [Internet]. Available from: <http://urozab.ru/news/12889.html>. [In Russian].
29. Basseti M. Rezistentnost k antibiotikam kak problema myrovogo masshtaba. [Internet]. Available from: <http://urozab.ru/news/12889.html>. [In Russian].
30. Lazoryshynets VV, Salmanov AH. Antybiotyko-rezystentnist zbudnykiv vnutrishnolikarnianykh infektsii. In: Materialy Mizhnarodnoi naukovo-praktychnoi konferentsii «Aktualni problemy vnutrishnolikarnianykh infektsii: rezystentnist mikroorhanizmv do antimikrobnnykh preparativ, dezinfektsiia ta sterylizatsiia». Kyiv, 2014:7–10. [In Ukrainian].