

АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ МІКРООРГАНІЗМІВ. СТАН ПРОБЛЕМИ ТА ШЛЯХИ ЇЇ ВИРІШЕННЯ

Ю.І. Фещенко^{1,2}, М.І. Гуменюк¹, О.С. Денисов²

¹ ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського АМН України»

² Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України

Резюме. В статті наведені основні механізми розвитку та розповсюдження антибіотикорезистентності мікроорганізмів до часто використовуваних антибактеріальних засобів. Висвітлено актуальність проблеми стійкості мікроорганізмів до антибіотиків. Наведено сучасний стан антибіотикорезистентності найбільш значущих бактеріальних патогенів в країнах Європи та США. Автори акцентують увагу на необхідності комплексного підходу до вирішення проблеми антибіотикорезистентності, що включає обов'язковий систематичний моніторинг стану стійкості мікроорганізмів до антибіотиків, освітні програми для лікарів для запобігання неправильного використання антибіотиків, як основного фактору, що провокує розповсюдження стійкості мікроорганізмів до антибактеріальних засобів.

Ключові слова: антибіотикорезистентність, мікроорганізми, антибіотики.

АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ МИКРООГРАНИЗМОВ. СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И ПУТИ ЕЕ РЕШЕНИЯ

Ю.И. Фещенко, Н.И. Гуменюк, А.С. Денисов

Резюме. В статье приведены основные механизмы развития и распространения антибиотикорезистентности микроорганизмов к часто используемым антибактериальным средствам. Отражена актуальность проблемы устойчивости микроорганизмов к антибиотикам. Приведено современное состояние антибиотикорезистентности наиболее значимых бактериальных патогенов в странах Европы и США. Авторы акцентируют внимание на необходимости комплексного подхода к решению проблемы антибиотикорезистентности, что включает обязательный систематический мониторинг состояния устойчивости микроорганизмов к антибиотикам, образовательные программы для врачей для предотвращения неправильного использования антибиотиков, как основного фактора, который провоцирует распространение устойчивости микроорганизмов к антибактериальным средствам.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, микроорганизмы, антибиотики.

ANTIBIOTIC RESISTANCE OF MICROORGANISMS.

STATE OF PROBLEM AND WAY OF DECISION

Yu.I. Feshchenko, M.I. Gumenuk, O.S. Denisov

Resume. In the article the basic mechanisms of development and distribution of antibacterial resistance of microorganisms are resulted to the often in-use antibiotics. Actuality of problem of resistance of microorganisms to the antibiotics is reflected. The modern state of antibacterial resistance of most meaningful bacterial pathogens in the countries of Europe and USA is resulted. Authors accent attention on the necessity of the complex going near the decision of problem of antibacterial resistance, that includes the obligatory systematic monitoring of the state of resistance of microorganisms to the antibiotics, educational programs for doctors for prevention of the wrong use of antibiotics, as basic factor which provokes distribution of resistance of microorganisms to the antibiotics.

Key words: antibiotic resistance, microorganisms, antibiotics.

Адреса для листування:

Фещенко Юрій Іванович

03680, Київ, вул. М. Амосова, 10

ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського АМН України»

Антибіотикорезистентність основних збудників інфекційних захворювань є однією з найбільших проблем сучасної медицини. Швидкість, з якою формується і розповсюджується стійкість мікроорганізмів (МО) до антибактеріальних препаратів (АБП), вражає. Препарати, які ще декілька років тому були ефективними, сьогодні втрачають свої позиції і їх використання вимушено обмежується. Згідно даних Всесвітньої Організації Охорони здоров'я, швидке

підвищення стійкості мікроорганізмів до АБП загрожує підірвати основи охорони здоров'я, зроблені медичною наукою протягом останніх 50 років [1].

Виходів із ситуації, що склалася, на даний момент є два: інтенсифікувати розробку і впровадження нових АБП або знаходити методи контролю розповсюдження резистентності МО до препаратів, що вже існують і використовуються [30].

Перший варіант розвитку подій є довготривалим і економічно надзвичайно вартісним. З мо-

менту розробки нової молекули АБП до виходу на ринок готового препарату можуть пройти роки, а іноді і десятиліття.

Другий варіант не є менш складним, ніж перший, але він дозволяє приймати заходи сьогодні, що є надзвичайно актуальним.

Насправді, найбільший успіх може бути забезпечений лише у випадку паралельного розвитку обох процесів: розробки і впровадження нових АБП і використання програм по зменшенню і контролю рівня резистентності МО до існуючих засобів [30].

Відомо, що рівні резистентності різних МО до різних АБП мають відмінності в залежності від регіону. Тому, насамперед вкрай важливою є адекватна оцінка стану антибіотикорезистентності основних збудників до широко використовуваних АБП. На жаль, в Україні сьогодні не існує актуальних об'єктивних систематизованих даних щодо стану антибіотикорезистентності МО [3, 5, 7, 8].

Антибіотикорезистентність мікроорганізмів — поняття та види

Резистентність МО до АБП може бути природною і набутою.

Природна стійкість є постійною видовою ознакою МО, вона відома, легко прогнозується і протягом часу залишається без змін. Природно стійкі МО або не мають мішені для дії антибіотика, або їх мембрана є непроникною, або антибіотик ферментативно інактивується. МО, що мають природну резистентність до певних АБП, апіорі до них не чутливі.

Механізми розвитку резистентності МО

На даний час відомі наступні механізми набутої резистентності МО:

- модифікація мішені дії,
- інактивація антибіотика,
- активне виведення антибіотика з мікробної клітини (ефлюкс),
- порушення проникності зовнішніх структур мікробної клітини,
- формування метаболічного шунта.

Набута резистентність у МО може забезпечуватись одним з наведених механізмів, а також їх комбінаціями.

Доцільно навести основні механізми, якими забезпечується резистентність МО до найбільш часто використовуваних класів АБП.

β-лактами

β-лактами є найбільш чисельним і найбільш часто використовуваним класом антибактерійних засобів.

Найбільш поширеним механізмом резистентності МО до β-лактаміє їх ферментативна інактивація за допомогою β-лактамаз. На сьогоднішній день відомо вже більше 500 β-лактамаз, які відрізняються за активністю щодо певних β-лактаміє (гідролізують переважно пеніциліни або цефалоспорини, або і ті та інші однаково), стійкістю до дії інгібіторів (клавуланової кислоти, сульбактаму, тазобактаму), а також за локалізацією генів, що їх кодують (табл. 1). Локалізація генів визначає характер і швидкість розповсюдження резистентності: при плазмідній ло-

Таблиця 1

Властивості найбільш поширених β-лактамаз

Фермент	Властивості
Плазмідні β-лактамази класу А стафілококів	Гідролізують природні і напівсинтетичні пеніциліни крім метициліну та оксациліну. Чутливі до інгібіторів.
Плазмідні β-лактамази широкого спектру класу А грамнегативних бактерій	Гідролізують природні і напівсинтетичні пеніциліни, цефалоспорини I покоління. Чутливі до інгібіторів.
Плазмідні β-лактамази розширеного спектру класу А грамнегативних бактерій	Гідролізують природні і напівсинтетичні пеніциліни, цефалоспорини I–IV покоління. Чутливі до інгібіторів.
Хромосомні β-лактамази класу С грамнегативних бактерій	Гідролізують природні і напівсинтетичні пеніциліни, цефалоспорини I–III покоління. Не чутливі до інгібіторів.
Хромосомні β-лактамази класу А грамнегативних бактерій	Гідролізують природні і напівсинтетичні пеніциліни, цефалоспорини I–II покоління. Чутливі до інгібіторів.
Хромосомні β-лактамази класу В грамнегативних бактерій	Ефективно гідролізують практично усі Я-лактами, в тому числі карбапенеми. Не чутливі до інгібіторів.
Плазмідні β-лактамази класу D грамнегативних бактерій (переважно <i>P. aeruginosa</i>)	Гідролізують природні і напівсинтетичні пеніциліни, цефалоспорини I–II покоління. Багато з них здатні також гідролізувати цефалоспорини III покоління. Більшість не чутливі до інгібіторів.

Набута ж резистентність МО є великою проблемою і прогнозувати її досить важко. Основною особливістю набутої резистентності є її зміна протягом часу. Виникнення набутої стійкості можливе двома шляхами: мутації у власних генах МО та отримання з зовні генетичного матеріалу, що відповідає за резистентність [22, 23, 25, 27, 28].

калізації спостерігається швидке внутрішньо- та міжвидове розповсюдження резистентності, при хромосомній — розмноження резистентного кло-ну МО [15, 16, 21, 25].

Не зважаючи на те, що нові генерації β-лактаміє захищені інгібіторами, на сьогоднішній день резистентність до них також стає проблемою. Роз-

повсюдження резистентності, пов'язаної з β -лактамазами широкого та розширеного спектру знижує вірогідну ефективність застосування АБП даного класу [15, 16, 18].

Практично серед усіх грамнегативних бактерій зустрічається резистентність до β -лактамів, що пов'язана зі зниженням проникності клітинної стінки внаслідок мутацій МО [19]. Також останнім часом з'являється інформація про активне виведення β -лактамів з мікробної клітини. Найбільше цей механізм стосується синьогнійної палички, яка може активно виводити навіть карбапенеми.

Сьогодні в багатьох країнах світу широко розповсюджується резистентність МО до β -лактамів, що пов'язана з модифікацією мішені дії антибіотика. Цей вид резистентності ще має назву β -лактамазонегативної. Проблема полягає в тому, що МО, що мають цей вид резистентності, стійкі не тільки до природних і напівсинтетичних β -лактамів, а й до інгібіторозахищених препаратів. Наприклад, в Японії частота виявлення β -лактамазонегативнорезистентної гемофільної палички досягає 50% всіх резистентних МО даного виду. Схожі тенденції спостерігаються і в деяких країнах Європи.

Резистентність до β -лактамів розповсюджується досить швидко. За даними дослідження TRUST, в США з 2000 по 2005 рр. резистентність пневмокока до амоксициліну/клавуланату (Аугментин, Амоксиклав) виросла в 2 рази (з 6,5 до 12,9%) [14, 20].

Ще одним важливим фактором є вірогідна стимуляція розповсюдження резистентності при застосуванні АБП класу β -лактамів. Враховуючи те, що резистентність МО може виникати внаслідок отримання чужорідного генетичного матеріалу, застосування АБП, що руйнують клітинну стінку, може сприяти вивільненню генетичного матеріалу, що відповідає за резистентність, та його захопленню початково чутливою клітиною. Вбудова гену, що кодує резистентність, призводить до міжвидового розповсюдження резистентності, причому не тільки до β -лактамів, а й до АБП інших класів.

Давно відомо, що широта використання АБП в значній мірі корелює з рівнем резистентності до них МО.

Загальна кількість β -лактамічних АБП, що реалізуються через аптечну мережу України, досягає 30 млн одиниць на рік! Необхідно врахувати також те, що β -лактами — препарати, що найчастіше закупаються лікарнями, кількість яких у наведеній цифрі не врахована.

З огляду на «освіченість» пацієнтів, «лікування» нежиті за допомогою АБП, безконтрольність продажу ліків в нашій країні абсолютно не дивно, що проблема резистентності до даної групи АБП з кожним роком стає все гострішою.

Знаючи кількість населення України і приблизну кількість АБП, що реалізуються через аптеки, не важко зробити висновок про те, що лише

за останніх 7 років кожному громадянину нашої країни, включаючи немовлят, проведений мінімум один повноцінний 7-денний курс лікування β -лактамічним антибіотиком.

Отже, можна запідозрити, що людини, яка б не приймала в житті β -лактамічний антибіотик, не існує.

Як вже згадувалося вище, резистентність до β -лактамів формується досить швидко. А, як відомо, етіологічним фактором більшості бактерійних інфекцій (насамперед інфекцій дихальних шляхів) є активація ендogenous флори, що знаходиться в організмі людини, під впливом провокуючих факторів. Саме тому не рекомендується застосовувати β -лактами тим, хто вже їх приймав впродовж попередніх 3-х міс у зв'язку з високою вірогідністю того, що резистентність патогенів до препаратів могла вже сформуватися і препарат буде неефективний.

Макроліди

На даний час відомо 3 різновиди модифікації мішені дії для макролідів, кетолідів та лінкозамідів: метилювання 23S субодиноці рРНК, що є спільною мішенню для дії всіх вказаних АБП, мутація в 5 домені 23S субодиноці рРНК та мутації в генах рибосомальних білків L4 та L22.

Найбільше розповсюдження має резистентність, що пов'язана з процесом метилювання мішені. Сьогодні серед багатьох МО визначено більше 20 генів, що кодує фермент метилазу. Метилювання мішені забезпечує високий рівень резистентності до вказаних АБП [25].

Враховуючи те, що макроліди, кетоліди та лінкозаміди мають спільну ділянку для зв'язування з мішенню, формування резистентності до одного класу АБП в більшості випадків призводить до появи перехресної резистентності з іншими вказаними класами препаратів [10, 11].

Активне виведення макролідів та лінкозамідів забезпечують декілька транспортних систем. Основне значення має система, що кодується *mef*-геном.

Також макроліди та лінкозаміди можуть підлягати ферментативній інактивації. Ферменти, що інактивують АБП даних класів, описані серед грамположитивних та грамнегативних МО.

На сьогодні в країнах Європи спостерігають прогресуючий ріст резистентності клінічно значущих патогенів до макролідів, що пов'язують з широтою їх застосування. Враховуючи те, що макроліди переважно не мають бактерицидного ефекту, їх застосування в якості монотерапії може призводити до селекції резистентних штамів МО.

Аміноглікозиди

Найширше розповсюдженим механізмом набутої резистентності МО до аміноглікозидів є їх ферментативна інактивація. Інактивованій антибіотик втрачає здатність до зв'язування з рибосомою МО, внаслідок чого стає неефективним.

На сьогодні відомо більше 50 ферментів, що здійснюють інактивацію АБП вказаного класу. Проблема полягає також у тому, що гени, що кодують синтез ферментів, в більшості випадків розміщені на плазмідах. А це в свою чергу призводить до швидкого внутрішньо- та міжвидового розповсюдження резистентності.

У грамнегативних МО можуть зустрічатися майже всі комбінації набутої резистентності до окремих представників АБП класу аміноглікозидів. Причому один МО може мати декілька різних генів, що кодують інактивуючі ферменти, отже, проявляти стійкість до різних АБП вказаного класу.

Стосовно грампозитивних МО, клінічне значення має розповсюдження серед них ферменту, що інактивує більшість аміноглікозидів. Цікаво, що маркером наявності цього ферменту є стійкість МО до гентаміцину. Враховуючи широту застосування і теперішній рівень резистентності МО до цього антибіотика, можна зробити висновок про те, що резистентність грампозитивних МО до аміноглікозидів також є актуальною клінічною проблемою.

Доволі значущим для практики є ще один механізм стійкості МО до аміноглікозидів — зниження проникності клітинної стінки внаслідок мутацій. Також аміноглікозиди можуть активно виводитися з мікробної клітини.

Природну стійкість до аміноглікозидів мають всі анаеробні мікроорганізми. Пов'язане це з відсутністю у цих МО системи транспорту електронів, яка необхідна для переносу аміноглікозидів всередину мікробної клітини. Саме з цієї ж причини факультативні анаероби більш стійкі до дії аміноглікозидів, коли знаходяться в анаеробних умовах [12, 13, 19, 25].

Найбільше практичне значення має природна стійкість до аміноглікозидів стрептококів та ентерококів, причина якої — анаеробний метаболізм вказаних мікроорганізмів [25].

Фторхінолони

Механізм дії фторхінолонів є унікальним. Мішенями цих препаратів в бактерійній клітині є ферменти топоізомерази IV, що відповідає за організацію просторового розташування хромосоми усередині бактерії і за розділення хромосом в процесі поділу клітини, та ДНК-гіраза, що відповідає за процес суперспіралізації бактерійної ДНК [9–11, 26].

Резистентність до АБП класу фторхінолонів може бути обумовлена двома механізмами: модифікацією мішені дії (мутації в генах ДНК-гірази та топоізомерази IV) та активним виведенням препарату з мікробної клітини. До того ж останній механізм стосується переважно «старих» хінолонів, а у «нових» на даний момент він не має клінічного значення.

Формування резистентності до фторхінолонів відбувається ступенево. При виникненні мутації в

гені одного з ферментів клінічно значуща резистентність не виникає, так як ефективність антибіотика забезпечується дією стосовно іншої мішені [24, 25, 27, 29].

Отже, формування клінічно значимої резистентності відбувається у випадку виникнення мутацій у генах, що кодують обидва ферменти, а одночасне виникнення подвійних мутацій маловірогідне. На практиці у МО з високим рівнем резистентності виявляють декілька мутацій у генах, що кодують обидва ферменти. Саме цим пояснюється повільний темп розвитку резистентності до «нових» фторхінолонів. За даними дослідження TRUST, що вже згадувалося вище, за 5 років широкого використання левофлоксацину (2000–2005 рр.) рівень резистентності до нього пневмокока змінився з 0 до 0,5% в той час як до амоксициліну/клавуланату виріс в 2 рази (з 6,5 до 12,9%), а до кліндаміцину — у 1,5 разу (з 12,1 до 18,6%).

Більш того, якщо у пневмокока визначалася множинна резистентність (стійкість до антибіотиків трьох різних класів), 99,1% штамів з них зберігали чутливість до левофлоксацину, в той час як до цефуроксиму — тільки 18,3%, а до азитроміцину — лише 16,8% [14, 20].

Важливим фактором є також те, що фторхінолони є найменшими індукторами розповсюдження резистентності, а частота виникнення мутацій мало залежить від частоти їх використання. Це пов'язане як з швидким бактерицидним ефектом препаратів, що забезпечується порушенням роботи генетичного апарату бактерійної клітини, так і малою вірогідністю виникнення подвійних мутацій, що могли б забезпечити клінічно значущий рівень резистентності [22, 23, 29].

Сучасний стан антибіотикорезистентності респіраторних патогенів в країнах Європи

В рамках II Міжнародного конгресу з антиінфекційної хіміотерапії (Київ, 2009) доповідь професора Ван Елдере (Католицький університет, Левен, Бельгія) була присвячена огляду сучасного стану антибіотикорезистентності основних збудників інфекційного загострення ХОЗЛ — *S. pneumoniae*, *H. influenzae* та *M. catarrhalis*. Наведені професором Ван Елдере дані резистентності МО до АБП стосуються країн Європи, але, враховуючи територіальну близькість деяких з них до України, цінність їх для вітчизняної медичної спільноти не можна недооцінювати.

Наприклад, резистентність пневмокока до пеніциліну в країнах Східної Європи (за даними Європейської системи нагляду за антибіотикорезистентністю — EARSS) у 2008 р. знаходилась в межах від 25% у Болгарії і Польщі до 50% в Угорщині і перевищувала 50% у Румунії. Збільшення рівня резистентності пневмокока до β -лактамів та макролідів спостерігається у всіх країнах Європи. В той же час резистентність пневмокока до левофлоксацину та інших «нових» фторхінолонів в країнах Централь-

ної та Східної Європи знаходиться в межах від 0 до 0,9% і залишається однією з найнижчих серед час-то використовуваних АБП [8].

Резистентність *H. influenzae* до ампіциліну в країнах Європи в період 2002–2008 рр. знаходилась в межах від 11,8 до 45,5%. При цьому спостерігається швидке збільшення кількості штамів МО, резистентність у яких не пов'язана з продукцією β-лактамаз (β-лактамазонегативна антибіотикорезистентність) [8].

Стосовно ще одного частого збудника респіраторних інфекцій — *M. catarrhalis*. Визначено, що більше 95% штамів цього МО резистентні до ампіциліну, але амоксицилін/клавуланат в 95% випадків зберігає ефективність. До «нових» же фторхінолонів чутливі всі 100% штамів *M. catarrhalis* [2, 4–8].

Наведені дані демонструють, що рівень резистентності респіраторних патогенів до β-лактамів та макролідів в країнах Європи стрімко збільшується. Навіть не маючи актуальних даних щодо резистентності МО в Україні, можна зробити припущення, що у нас стан проблеми не кращий.

Сучасні консенсусні документи IDSA (Infectious Diseases Society of America — Американське товариство інфекційних захворювань) і ATS (American Thoracic Society — Американське торакальне товариство) по лікуванню хворих на негоспітальну пневмонію рекомендують респіраторні ФХ як препарати вибору для лікування госпіталізованих пацієнтів [31]. Враховуючи швидкий ріст резистентності патогенів до β-лактамів і макролідів, є сенс переглянути місце респіраторних фторхінолонів (наприклад, левофлоксацину) у вітчизняних протоколах надання медичної допомоги хворим з респіраторною патологією. До того ж результатами багатьох закордонних рандомізованих досліджень доведена клінічна і фармакоеконічна перевага використання монотерапії левофлоксацином перед комбінацією β-лактама + макролід у пацієнтів з бактерійним захворюванням дихальної системи [32, 33].

Методи вирішення проблеми антибіотикорезистентності мікроорганізмів

Сьогодні наукова медична спільнота одногосло-сно погоджується з тим, що обмеження використання АБП, як єдиний шлях контролю та зменшення резистентності, є неефективним. Контроль та зменшення рівня резистентності клінічно значимих патогенів до найбільш часто застосовуваних АБП можливі лише за комплексного підходу до вирішення проблеми:

1. Освітні програми для лікарів.
2. Використання найбільш адекватних АБП в адекватних дозах.
3. Моніторинг резистентності МО в межах країни, регіону, лікувального закладу і, бажано, відділення.

4. Державні програми, спрямовані на стримування розповсюдження і контроль резистентності.
5. Протоколи використання АБП, що засновані на місцевих даних про резистентність МО, а не на гіпотетичному переносі даних, отриманих в інших країнах.
6. Обмеження безрецептурного продажу АБП.
7. Застосування деескалаційної антибіотикотерапії в стаціонарі.
8. Застосування ступінчастої антибіотикотерапії в стаціонарі.
9. Пріоритет внутрішньовенного введення АБП в умовах стаціонару, що дозволяє повністю контролювати процес лікування, чим забезпечується профілактика виникнення резистентності.

ВИСНОВКИ

Проблема резистентності є багатогранною і важкою для вирішення. Причини виникнення і швидкого розповсюдження резистентності МО на даний час не є до кінця визначеними. Тому лише комплексний підхід і використання усіх можливих методів і заходів приведе до успіху.

ЛІТЕРАТУРА

1. Antimicrobial Resistance [Электронный ресурс]. — Режим доступа : <http://www.who.int/drugresistance/en/>
2. Anderson, V. R., Levofloxacin: a review of its use as a high-dose, short-course treatment for bacterial infection. [Text] / Anderson V. R., Perry C. M. // *Drugs*. — 2008. — V. 68, (4) — P.535-565.
3. Bhavnani, S.M. Outcomes evaluation of patients with ESBL- and non-ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species as defined by CLSI reference methods: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. [Text] / Bhavnani S.M., Ambrose P.G., Craig W.A., et al. // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* — 2006 — V. 54 (3) — P.231-236.
4. Biedenbach, D. J. Characterization of fluoroquinolone-resistant b-hemolytic *Streptococcus spp.* isolated in North America and Europe including the first report of fluoroquinolone-resistant *Streptococcus dysgalactiae* subspecies *equisimilis*: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (1997-2004). [Text] / Biedenbach D. J., Toleman M. A., Walsh T. R., et al. // *Diagn. Microbiol. Infect.* — 2006 — V. 55 (2) — P.119-127.
5. Brown, S. D. Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* and *Haemophilus influenzae* collected from patients across the USA, in 2001- 2002, as part of the PROTEKT US study. [Text] / Brown S.D., Rybak M.J. // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2004 — V. 54 - Suppl. 1 — P.i7-i15.
6. Croom, K. F. Levofloxacin: a review of its use in the treatment of bacterial infections in the United States. [Text] / Croom KF, Goa KL. // *Drugs*. — 2003 — V. 63 (24) — P.2769-802.

7. Doern, G. V. Antimicrobial susceptibility among community-acquired respiratory tract pathogens in the USA: data from PROTEKT US 2000-01. [Text] / Doern G.V., Brown S.D. // J. Infect. – 2004 – V. 48 (1) – P.56-65.
8. EARSS Annual Report 2008. On-going surveillance of *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *E. coli*, *E. faecium*, *E. faecalis*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*. Period of data collection: January 1999 – December 2008 This document was prepared by the EARSS Management Team, members of the Advisory Board, and national representatives of EARSS, Bilthoven, The Netherlands, October 2009.
9. Fritsche, T. R. Potency and spectrum of garenoxacin tested against an international collection of skin soft tissue infection pathogens: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (1999-2004). [Text] / Fritsche T. R., Sader H. S., Jones R. N. // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. – 2007 - 58 (1) – P.19-26.
10. Hoban, D. Antimicrobial susceptibility of community-acquired respiratory tract pathogens in North America in 1999-2000: findings of the PROTEKT surveillance study. [Text] / Hoban D., Waites K., Felmingham D. // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. – 2003 - 45 (4) – P.251-9.
11. Iannini, P.B. Designing an antimicrobial to meet key criteria for success. [Text] / Iannini P.B., Tillotson G.S. // Consultant 2000 - 40 (13 Suppl. Respiratory tract infections: is «first-line» therapy now second best?) – P.S21-S28.
12. Jacobs, M.R. The Alexander Project 1998-2000: susceptibility of pathogens isolated from community-acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents. [Text] / Jacobs M.R., Felmingham D., Appelbaum P.C., et al. // J. Antimicrob. Chemother. – 2003 – 52 (2) – P. 229-46.
13. Jones, R. N. Contemporary *in vitro* spectrum of activity summary for antimicrobial agents tested against 18 569 strains non-fermentative Gram-negative bacilli isolated in the SENTRY antimicrobial surveillance program (1997-2001). [Text] / Jones R. N., Sader H. S., Beach M. L. // Int. J. Antimicrob. Agents – 2003 - 22 (6) – P.551-6.
14. Karlowky, J.A. Susceptibilities to levofloxacin in *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* clinical isolates from children: results from 2000-2001 and 2001-2002 TRUST studies in the United States. [Text] / Karlowky J.A., Thornsberry C., Critchley I.A., et al. // Antimicrob. Agents Chemother. – 2003 – 47 (6) – P.1790-7.
15. Lee, S.Y. Impact of extended-spectrum b-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species on clinical outcomes and hospital costs: a matched cohort study. [Text] / Lee S.Y., Kotapati S., Kuti J.L., et al. // Infect. Control Hosp. Epidemiol. – 2006 - 27 (11) – P.1226-1232.
16. Pfaller, M. A. Antimicrobial activity of cefepime tested against ceftazidime-resistant Gram-negative clinical strains from North American Hospitals: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (1998-2004). [Text] / Pfaller M. A., Sader H. S., Fritsche T. R., et al. // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. – 2006 - 56 (1) – P.63-8.
17. Prins, J.M. Clinical relevance of antibiotic-induced endotoxin release. [Text] / Prins J.M., van Deventer S.J., Kuijper E.J., Speelman P. // Antimicrob Agents Chemother. – 1994 – 38 – P.1211-1218.
18. Sahn, D.F. Antimicrobial resistance trends among sinus isolates of *Streptococcus pneumoniae* in the United States (2001-2005). [Text] / Sahn D.F., Benninger M.S., Evangelista A.T., et al. // Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2007 - 136 (3) – P. 385-9.
19. Tulkens, P.M. Intracellular distribution and activity of antibiotics. [Text] / Tulkens P.M. // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 1991 – 10 – P. 100–106.
20. Thornsberry, C. Regional trends in antimicrobial resistance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* in the United States: results from the TRUST Surveillance Program, 1999-2000. [Text] / Thornsberry C., Sahn D.F., Kelly L.J., et al. // Clin. Infect. Dis. – 2002 - 34 Suppl. 1 - S4-S16.
21. Белоусов, Ю. Б. Клиническая фармакология и фармакотерапия. [Текст] / Белоусов Ю. Б. // М.: МИА, 2010. – 872 с.
22. Березняков, И. Г., Инфекции и антибиотики. [Текст] / Березняков И. Г. // Харьков, Константа, 2004. – 447 с.
23. Березняков И.Г. Фторхинолоны: уникальный класс антибактериальных средств. [Текст] / Березняков И.Г. // Инфекции и антибиотики. Харьков: Константа, 2004. – С.146-164.
24. Зильбер, Э. К. Неотложная пульмонология. [Текст] / Зильбер Э. К. // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 264 с.
25. Козлов, С. Н. Современная антимикробная химиотерапия: Руководство для врачей. [Текст] / Козлов С. Н. // М.: МИА, 2009. - 448 с.
26. Лещенко, С. И., Применение левофлоксацина в практике пульмонолога, [Текст] / Лещенко С. И. // Украинский пульмонологический журнал - №4 - 2009.
27. Падейская, Г. Н. Антибактериальные препараты. Группа хинолонов/фторхинолонов: практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии [Текст] / Г. Н. Падейская; под ред. Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова // — Смоленск.: МАКМАХ - 2007. – С. 94–100.
28. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии [Текст] / Под редакцией Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова. Москва, – 2002.
29. Сидоренко, С.В. Фторированные хинолоны – спектр активности и клиническое значение.

- [Текст] / Сидоренко С.В. // Клин. антибиотикотер. 2001. – (5-6) – С.31–5.
30. Фещенко, Ю. И. Рациональная антибиотикотерапия больных с инфекциями нижних дыхательных путей. [Текст] / Фещенко Ю. И., Дзюблик А. Я. // Украинский пульмонологический журнал - №4 – 2009.
31. Mandell, LA. Infectious Diseases Society of America; American Thoracic Society. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. [Text] / Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, Dowell SF, File TM Jr, Musher DM, Niederman MS, Torres A, Whitney CG // Clin Infect Dis. – 2007. – Mar 1 - 44 - Suppl 2 – P.27-72.
32. Thomas, M. File. A Multicenter, Randomized Study Comparing the Efficacy and Safety of Intravenous and/or Oral Levofloxacin versus Ceftriaxone and/or Cefuroxime Axetil in Treatment of Adults with community-Acquired Pneumonia. [Text] / Thomas M. File, Jr., John Segreti, Lala Dunbar, Richard Player et al. // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – Sept. 1997. – Vol. 41 – No. 9. – P.1965–1972.
33. Konstantinos, Z. Respiratory fluoroquinolones for the treatment of community-acquired pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. [Text] / Konstantinos Z. Vardakas, MD, Ilias I. Siempos, MD, Alexandros Grammatikos, MD, Zoe Athanassa, MD, Ioanna P. Korbila, et al. // CMAJ. - December 2 – 2008 – 179 (12) - doi:10.1503/cmaj.080358.