

Периопераційна профілактика інфекцій верхніх сечових шляхів у перкутанній хірургії нефролітіазу

А. І. Сагалевич¹, В. В. Ожогін^{1,2}, О. С. Возіанов³, Я. О. Дубовий^{1,2}, Я. М. Постол^{1,2},
О. О. Никифоруку², О. М. Наумчук⁴

¹ Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

² Київська обласна клінічна лікарня

³ ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ

⁴ Київська міська клінічна лікарня № 18

Мета дослідження: порівняння ефективності та безпечності застосування в периопераційній профілактиці фосфоміцину трометамол з іншими стандартними антибіотиками у пацієнтів, що перенесли мініперкутанну нефролітотрипсію (мПНЛ).

Матеріали та методи. Дослідження проводили в період з травня 2020 р. до травня 2023 р. в урологічному відділенні Київської клінічної обласної лікарні (база кафедри урології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика). Критеріями включення у дослідження були пацієнти з конкрементами нирок або проксимально-відділу сечоводу, які мали показання до проведення мПНЛ, із загальним розміром каменів нирки від 1,0 до 4,0 см.

Двісті пацієнтів рандомно були розподілені на дві групи залежно від препарату, який був застосований з метою периопераційної профілактики, а саме: 95 пацієнтів отримували фосфоміцину трометамол (група А), тоді як інші 105 пацієнтів отримували цефалоспорин другого покоління – цефуроксим натрію (контрольна група Б).

Хворі групи А приймали одну пероральну дозу 3,0 г фосфоміцину за 12 год до мПНЛ. Пацієнти контрольної групи Б отримували дозу 1,5 г внутрішньовенно цефуроксиму за 12 год до операції.

Проведено аналіз частоти інфекційних ускладнень та побічних дій між двома групами, а також післяопераційні терміни перебування у стаціонарі.

Результати. Післяопераційні ускладнення інфекційного характеру фіксували у 15 пацієнтів обох груп, що становило 7,5% серед усіх 200 досліджуваних пацієнтів – 3 (3,2%) у групі А та 12 (11,4%) у групі Б ($p < 0,05$).

Відзначено більш низькі показники післяопераційної лихоманки у групі А – 2,1% проти 9,5% у групі Б ($p < 0,05$) з підвищенням співвідношення доопераційних та післяопераційних лейкоцитів крові (більше 1,5) у 3,2% пацієнтів групи А проти 10,5% групи Б відповідно ($p < 0,05$) та підвищенням С-реактивного білка крові – 45 ± 15 мг/л та 165 ± 45 мг/л відповідно по групах ($p < 0,0001$).

Пацієнтам групи фосфоміцину з нефростомічним дренажем його видаляли на наступний післяопераційний день у 75 (97,7%) проти 72 (87,8%) пацієнтів контрольної групи ($p < 0,05$).

Реєстрували статистичні відмінності між групами за середніми термінами перебування у стаціонарі – 1,9 у групі фосфоміцину проти 2,3 дні у контрольній групі відповідно ($p < 0,05$) та за середнім часом видалення сечовідного стента після процедури – $10,5 \pm 3,5$ дні у групі фосфоміцину та $14,5 \pm 4,5$ дні у контрольній групі ($p < 0,05$).

Висновки. Одна передопераційна пероральна доза 3,0 г фосфоміцину трометамол на тлі стандартної периопераційної інфекційної профілактики при перкутанній хірургії конкрементів верхніх сечових шляхів продемонструвала хорошу ефективність і безпечність на фоні зниження середнього терміну госпіталізації пацієнтів.

Фосфоміцину трометамол може використовуватися як один із основних варіантів з терапевтичною та профілактичною метою при лікуванні інфекцій сечостатевого тракту, що сприятиме запобіганню подальшого збільшення резистентності до широко вживаних антибіотиків. Хоча остаточних висновків і рекомендацій необхідні подальші дослідження.

Ключові слова: нефролітіаз, інфекції сечовідних шляхів, мініперкутанна нефролітотрипсія, периопераційна інфекційна профілактика, фосфоміцину трометамол.

Perioperative prophylaxis of upper urinary tract infections in percutaneous nephrolithiasis surgery
A. I. Sahalevych, V. V. Ozhohin, O. S. Vozianov, Ya. O. Dubovyi, Ya. M. Postol, O. O. Nykyforuk,
O. M. Naumchuk

The objective: to compare the effectiveness and safety of using fosfomycin trometamol in perioperative prophylaxis with other standard antibiotics in patients performing mini percutaneous nephrolithotripsy (mPNL).

Materials and methods. The study was conducted in the period from May 2020 to May 2023 in the urology department of the Kyiv Clinical Regional Hospital (base of the Department of Urology of the P. L. Shupyk National Institute of Health of Ukraine). The study inclusion criteria were patients with renal or proximal ureteral calculi with indications for mPNL, with a total size of renal calculi from 1.0 to 4.0 cm.

Two hundred patients were randomly divided into 2 groups, depending on the drug taken for perioperative prophylaxis. 95 patients took fosfomycin trometamol (group A), while the other 105 patients took the second-generation cephalosporin cefturoxime (control group B).

Patients in the fosfomycin group took a single oral dose of 3,0 g, which was taken 12 hours before mPNL. Control group B took a dose of 1.5 g of cefuroxime intravenously 12 hours before surgery. An analysis of the frequency of infectious complications and side effects between the two groups, as well as the postoperative length of stay in the hospital, was conducted.

Results. Postoperative infection complications were observed in 15 patients of both groups, which was 7.5% of all 200 studied patients: 3.2% (n=3) in the group A and 11.4% (n=12) in the group B (p<0,05).

Lower rates of postoperative fever were observed in the fosfomycin group - 2.1% versus 9.5% in the cefuroxime group (p<0,05) with an increase in the ratio of preoperative and postoperative leukocytes (more than 1.5) in the fosfomycin group in 3.2 % of patients versus 10.5% in the cefuroxime group (p<0,05) and an increase of C-reactive protein in the fosfomycin group 45±15 mg/l versus 165±45 mg/l, respectively (p<0.0001).

In patients in the fosfomycin group with nephrostomy drainage, it was removed on the next postoperative day in 75 (97,7%) vs 72 (87,8%) patients in the control group (p<0,05).

There were statistical differences between the groups in terms of the average length of stay in the hospital – 1.9 in the fosfomycin group versus 2.3 days in control group (p<0,05); and the mean time of ureteral stent removal after the procedure was 10.5±3.5 days in the fosfomycin group and 14.5±4.5 days in the control group (p<0,05).

Conclusions. One preoperative oral dose of 3,0 g of fosfomycin trometamol in combination with standard perioperative infection prophylaxis in percutaneous surgery of upper urinary tract stones showed good efficacy and safety with reducing of average length of hospitalization of patients.

Fosfomycin trometamol can be used as a mainstream option for therapeutic and prophylactic purposes in the treatment of urinary tract infections, which will help prevent further increases in resistance to commonly used antibiotics. However, further research is needed to draw definitive conclusions and recommendations.

Keywords: *nephrolithiasis, urinary tract infections, mini-percutaneous nephrolithotripsy, perioperative infection prevention, fosfomycin trometamol.*

Перкутанна нефролітотомія (ПНЛ) є ефективною процедурою видалення конкрементів нирок, особливо у пацієнтів з великими (більше 2,0 см) та коралоподібними конкрементами [1]. Проте ПНЛ, як і будь-яке інше хірургічне втручання, має низку ускладнень, де одним із найбільш частих ускладнень є інфекційні [2, 3].

Частота інфекційних ускладнень, таких, як лихоманка після ПНЛ, становить 10,8% [3], де в 1/3 пацієнтів лихоманка виникає, незважаючи на передопераційну стерильну культуру сечі [4]. Лихоманка після ПНЛ зазвичай має тимчасовий характер, однак у 5,0–7,6% пацієнтів може розвинути сепсис та септичний шок, тобто потенційно небезпечний для життя стан і найпоширеніша причина смерті [4, 5]. Для зменшення випадків виникнення цих ускладнень у керівництвах Європейської асоціації урологів (EAU) та Американської асоціації урологів (AUA) рекомендовано профілактичне використання антибактеріальних препаратів [6, 7].

Так, у деяких дослідженнях повідомлялося про те, що пролонговане передопераційне вживання профілактичних антибактеріальних препаратів продемонструвало більш низьку частоту інфекційних ускладнень у групах високого ризику після ПНЛ проти одноразової дози [8]. Проте результати деяких досліджень ставлять під сумнів необхідність пролонгованої передопераційної антибіотикотерапії через низьку ефективність запобігання ризику розвитку післяопераційної інфекції під час ПНЛ [9]. У цьому контексті питання пролонгованої передопераційної профілактики інфекційних ускладнень викликає дискусію і знову стає спірним. Водночас неправильне призначення антибактеріальних препаратів у післяопераційний період та недотримання стратегічних принципів периопераційної профілактики є основними причинами появи численних антибіотико-резистентних штамів бактерій [10].

Хоча існує консенсус щодо необхідності антибіотикопрофілактики, де керівництва з периопераційної профілактики при урологічних втручаннях в якості першої емпіричної лінії профілактики рекомендують цефалоспорины, фторхінолони, або триметоприм –

сульфаметоксазол [11, 12] або вибір режиму антибіотикотерапії на основі місцевої епідеміології лікарської стійкості потенційних патогенів [13].

Проте поява резистентних штамів, включаючи штами, що продукують β-лактамазу розширеного спектра (БЛРС) та проблеми безпеки, що пов'язані із застосуванням фторхінолонів, збільшили інтерес щодо пошуку інших антибіотиків, які можна застосовувати для інтраопераційної профілактики та терапії інфекцій сечових шляхів (ІСШ) [11, 14], де останнім часом фосфоміцину трометамол (ФТ) став цікавою альтернативою для лікування ІСШ завдяки низькій поширеності резистентності патогенів до цього антибіотика [14].

Хоча досвід застосування ФТ для лікування ІСШ зростає, поки немає чітких даних щодо його застосування для периопераційної профілактики інфекцій при виконанні перкутанної хірургії верхніх сечових шляхів.

Мета дослідження: оцінювання ефективності та безпеки застосування ФТ у периопераційній профілактиці інфекційних ускладнень після ПНЛ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження було проведене в період з травня 2020 року до травня 2024 року в Київській обласній клінічній лікарні (база кафедри урології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика). Протокол дослідження був ухвалений локальною етичною комісією.

Двісті пацієнтів рандомно були розподілені на дві групи залежно від виду антибіотика, який приймали з метою передопераційної профілактики:

- група А – 95 пацієнтів, які отримували одноразово одну дозу (3,0 г) ФТ;
- група Б (контрольна) – 105 пацієнтів, які отримували одноразово (1,5 г) цефалоспорин другого покоління – цефуросим.

Критерії включення у дослідження:

- наявність конкрементів нирок або проксимального відділу сечоводу, що діагностовані за даними ультразвукового дослідження та комп'ютерної томографії;

- хворі, які мали показання до проведення мініперкутанної нефролітотрипсії (мПНЛ);
 - загальний розмір каменів нирки – від 1,0 до 4,0 см.
- Критерії виключення із дослідження:*
- хронічні інфекції сечовивідних шляхів або анатомічні порушення сечовидільної системи;
 - позитивний засів сечі ($>10^{5-6}$ КОУ/мл);
 - лихоманка ($\geq 37,0$ °C);
 - пацієнти із сечовідним стентом або нефростомою;
 - порушення функції нирок (рівень креатиніну більше ніж 140 мкмоль/л);
 - пацієнти з вираженим гідронефрозом;
 - пацієнти, які потребували більше двох перкутанних доступів у нирку;
 - вагітні;
 - вік до 18 років;
 - пацієнти, які останні 6 міс приймали антибіотики з будь-якої причини, або з наявністю антибіотикорезистентності згідно з передопераційною антибіотикограмою сечі.

Хворі групи ФТ отримували одну пероральну дозу порошку (3,0 г) за 12 год до мПНЛ. Пацієнти контрольної групи Б отримували дозу 1,5 г внутрішньовенно цефалоспирину другого покоління – цефуроксиму за 12 год до операції.

Інтраопераційно пацієнти обох груп одноразово отримували антибіотикопрофілактику (цефуроксим 1,5 г) за 20–30 хв до початку основного етапу операції (перкутанного доступу) та повторно двічі (по 1,5 г): увечері в день операції та вранці у перший післяопераційний день. За відсутності післяопераційних інфекційних ускладнень (температура тіла $>37,9$ °C, підвищення С-реактивного білка більше 30 мг/л) подальшу антибактеріальну терапію не проводили.

Слід відзначити, що лихоманку оцінювали у випадку підвищення температури тіла більше 37,9 °C у першу післяопераційну добу, яка вимагала застосування жарознижувальних препаратів, що належить до II класу ускладнень за Clavien–Dindo. В якості маркерів діагностики та динаміки розвитку післяопераційних запальних процесів ми використовували співвідношення доопераційних та післяопераційних лейкоцитів крові (референтне значення до 1,5) [15] та аналіз високочутливого С-реактивного білка крові, де останній є одним із самих ранніх лабораторних маркерів запального процесу та дозволяє спрогнозувати його розвиток вже через 2–3 год після операції, досягаючи свого піку через 6 год після початку запального процесу (референтне значення до 5 мг/л) [16].

Операцію мПНЛ виконували за стандартною методикою:

- ретроградна катетеризація сечоводу;
- пацієнт у положенні на животі;
- виконання перкутанного доступу під комбінованим ультразвуковим та Ro-контролем;
- безпосередньо нефроскопія (мПНЛ 15-17-21Ch, Karl Storz).

Статистичний аналіз отриманих даних здійснений за допомогою програмного забезпечення Statistica 10 для Windows (StatSoft.Inc, США). Кількісні параметри представлені середніми рівнями показників – (M) \pm стандартним відхиленням (СВ), якісні параметри – за частотними характеристиками. Достовірність відмінностей між групами була визначена на основі t-тесту Стьюдента або U-тесту Манна–Уїтні.

Порівняльний аналіз статистичної значущості відмінностей між групами проводили за допомогою хі-квадрат (χ^2) або хі-квадрат з поправкою Йейтса. Під час проведення порівняльного аналізу статистичної

Таблиця 1

Демографічні та клінічні характеристики пацієнтів

Показник	Група А, n=95	Група В, n=105	p
Вік, рік	49,3 \pm 15,2	47,7 \pm 13,9	0,4402
Чоловіча стать, n (%)	54 (51,4%)	56 (53,3%)	0,589
Жіноча стать, n (%)	41 (48,6%)	49 (46,7%)	0,773
Розташування конкременту, n (%)			
Миска	34 (35,8%)	39 (37,1%)	0,848
Миска + нижня група чашечок	28 (29,5%)	32 (30,5%)	0,878
Миска + нижня група + середня група чашечок	9 (9,5%)	7 (6,7%)	0,465
Миска + нижня група + верхня група чашечок	3 (3,2%)	2 (1,9%)	0,555
Нижня група + середня група чашечок	2 (2,1%)	2 (1,9%)	0,919
Нижня група + верхня група чашечок	2 (2,1%)	2 (1,9%)	0,919
Проксимальний відділ сечоводу	17 (17,9%)	21 (20,2%)	0,843
Кам'яна маса, n (%)			
1,0–2,0 см	15 (15,7%)	18 (18,9%)	0,797
2,0–2,5 см	37 (38,9%)	39 (41,1%)	0,794
2,3–3,0 см	31 (32,6%)	35 (36,8%)	0,928
3,0–4,0 см	12 (12,6%)	13 (13,7%)	0,965
Гідронефроз, n (%)			
Відсутній	47 (49,5%)	61 (58,1%)	0,222
Легкий	29 (30,5%)	27 (25,7%)	0,451
Помірний	19 (20,0%)	17 (16,2%)	0,485
Виражений	-	-	

значущості відмінностей у деяких випадках застосовували точний тест Фішера. Для всіх статистичних оцінок статистичне значення перевіряли на рівні не нижче 95,0% ($p < 0,05$ означає, що різниця є значною).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Стать, вік, розміри конкременту та його розташування були схожими у двох досліджуваних групах (табл. 1). Згідно з критеріями включення, передопераційна інфекція сечовивідних шляхів в обох групах була відсутня. В якості процедури фрагментації конкрементів використовували лазерну літотрипсію (Ho:YAG 20 Вт) у 89 (93,7%) пацієнтів групи А та у 97 (92,4%) пацієнтів групи В. Комбінацію лазерної та пневматичної літотрипсії застосовували у 6 (6,3%) пацієнтів групи ФТ та у 8 (7,6%) пацієнтів контрольної групи.

Тривалість процедури та показники відсутності конкрементів були схожими у досліджуваних групах:

- тривалість процедури у групі ФТ – $38,4 \pm 28,7$ хв проти контрольної групи – $41,8 \pm 27,8$ хв ($p = 0,396$);
- показники повної відсутності конкрементів (%SFR), з резидуальними конкрементами до 3–4 мм – 97,9% (93 хворих) проти 96,2% (101 пацієнт) відповідно ($p = 0,481$).

Не було жодної статистичної різниці між групами щодо варіанту завершення операції:

- із встановленням нефростомічного дренажу у групі ФТ та контрольній групі – 65 (63,8%) проти 68 (64,8%) відповідно; $p = 0,881$;
- із встановленням нефростомічного дренажу та сечовідного стенту – 12 (12,6%) проти 14 (13,3%) відповідно; $p = 0,883$;

- tubeless (встановлення стента без нефростомічного дренажу) – 13 (13,7%) проти 16 (15,2%) відповідно; $p = 0,763$;
- totally tubeless (без дренажів) – 5 (5,7%) проти 7 (6,7%) відповідно; $p = 0,766$.

Нефростомічний дренаж серед 77 пацієнтів у групі ФТ видаляли на наступний післяопераційний день (після 3–4-годинного перетискання) у 75 (97,4%), а серед 82 пацієнтів контрольної групи – у 72 (87,8%) осіб відповідно ($p = 0,023$).

Проте були відзначені статистичні відмінності між групами як за середніми термінами перебування у стаціонарі – 1,9 дні у групі ФТ проти 2,3 дні у контрольній групі; $p = 0,008$, так і за середнім часом післяопераційного видалення сечовідного стенту – $10,5 \pm 3,5$ дні проти $14,5 \pm 4,5$ дні відповідно; $p = 0,0003$ (табл. 2).

Такі ускладнення, як інтраопераційні/післяопераційні кровотечі, у пацієнтів досліджуваних груп не відзначали. Ускладнення інфекційного характеру зафіксовані у 15 пацієнтів обох груп, що становило 7,5% серед усіх 200 досліджуваних: 3,2% ($n = 3$) у групі ФТ та у 11,4% ($n = 12$) групи цефуроксиму ($p < 0,05$) (табл. 3).

При порівнянні показників післяопераційної лихоманки у пацієнтів обох груп було виявлено, що у групі ФТ частота післяопераційної лихоманки була нижче та спостерігалася у 2 (2,1) пацієнтів, тоді як у групі цефуроксиму цей показник фіксували у 10 (9,5%) осіб ($p < 0,05$). Про наявність розвитку післяопераційних інфекційних ускладнень свідчило підвищення співвідношення доопераційних та післяопераційних лейкоцитів крові більше 1,5, а саме: у групі ФТ цей показник

Таблиця 2

Показники результативності оперативного втручання

Показник	Група А, n=95	Група В, n=105	p
Тривалість процедури, хв	$38,4 \pm 28,7$	$41,8 \pm 27,8$	0,396
Стан, вільний від каменя, n (%)	93 (97,9%)	101 (96,2%)	0,481
Нефростома, n (%)	65 (63,8%)	68 (64,8%)	0,881
Встановлення нефростоми + сечовідний стент, n (%)	12 (12,6%)	14 (13,3%)	0,883
Tubeless, n (%)	13 (13,7%)	16 (15,2%)	0,763
Totally tubeless, n (%)	5 (5,7%)	7 (6,7%)	0,766
Видалення нефростоми у 1-й післяопераційний день, n (%)	75 (97,7)**	72 (87,8)**	0,023*
Середній ліжко-день, доба	1,9	2,3	0,008*
Середній час післяопераційного видалення сечовідного стенту, доба	$10,5 \pm 3,5$	$14,5 \pm 4,5$	0,0003*

Примітки: * – при $p < 0,05$ різниця між двома групами є значущою.

** – серед хворих з нефростомами: у 77 осіб групи А та у 82 пацієнтів групи В.

Таблиця 3

Аналіз частоти післяопераційних інфекційних ускладнень

Показник	Група А, n=95	Група В, n=105	p
Загальна кількість інфекційних ускладнень, n (%)	3 (3,2%)	12 (11,4%)	0,028*
Лихоманка (Clavien-Dindo II), n (%)	2 (2,1%)	10 (9,5%)	0,028*
Співвідношення доопераційних та післяопераційних лейкоцитів крові $> 1,5$, n (%)	3 (3,2%)	11 (10,5%)	0,043*
Післяопераційний рівень С-реактивного білка, мг/л	45 ± 15	165 ± 45	$< 0,0001$ *
Уросепсис, n (%)	0	0	

Примітка: * – При $p < 0,05$ різниця між двома групами є значущою.

становив 3 (3,2%) особи проти 11 (10,5%) пацієнток у групі цефуроксиму відповідно ($p < 0,05$). Водночас рівень підвищення С-реактивного білка крові у групі ФТ був значно нижче, ніж у групі цефуроксиму – 45 ± 15 мг/л проти 165 ± 45 мг/л відповідно ($p < 0,0001$).

Беручи до уваги розвиток післяопераційного пієлонефриту, у 3 (3,2%) осіб групи ФТ та у 12 (11,4%) пацієнтів з групи цефуроксиму їм була продовжена антибактеріальна терапія (цефалоспориновий ряд) в амбулаторному режимі протягом 5–7 діб. Усім іншим пацієнтам – 92 (96%) із групи ФТ та 88% ($n=93$) із групи цефуроксиму застосування антибіотиків було завершено протягом першої післяопераційної доби, без розвитку інфекційних ускладнень у віддаленому післяопераційному періоді. Необхідно відзначити, що у жодного пацієнта обох досліджуваних груп розвиток сепсису не спостерігався.

Побічні ефекти від вживання антибактеріальних препаратів у групі А було зареєстровано у 2 (2,1%) пацієнтів, що проявлялося шлунково-кишковими симптомами (діарея), у групі В побічних ефектів зафіксовано не було.

На сьогодні відомо, що частота інфекційних ускладнень після ПНЛ може спостерігатися до 10,8% випадків, незважаючи на тривалу періопераційну антибактеріальну профілактику цефалоспоринами або аміноглікозидами та фторхінолонами [3, 4]. Проте результати цього дослідження свідчать, що незважаючи на ідентичну інтра- та післяопераційну профілактику інфекційних ускладнень у хворих, які передопераційно одноразово використовували ФТ (3,0 г за 12 год до операції), навіть за наявності високої частоти помірною та легкого гідронефрозу (50,5% проти 41,9%), вони були менш схильні до післяопераційних інфекційних ускладнень, ніж пацієнти, які перед операцією отримували одноразово дозу цефалоспоринів другого покоління (цефуроксим 1,5 г за 12 год до операції): 2,1% проти 9,5% відповідно.

Наразі кількість досліджень з питань застосування ФТ у періопераційній профілактиці ІСШ при перкутанній хірургії нефролітазу вкрай мало. Ми змогли ідентифікувати тільки декілька досліджень, де в одному з них [17] автори повідомили про хорошу ефективність, аналогічну тій, яку ми спостерігали у наших пацієнтів. У дослідженні повідомлялося про негативні засіви сечі у 95% пацієнтів одразу після операції та у 85% через 2–3 тиж після.

В інших дослідженнях, присвячених періопераційній профілактиці при виконанні уретеролітотрипсії з використанням ФТ (2 дози ФТ до операції та 1 доза через 24 год після уретероскопії) автори відзначили зниження частоти інфекцій у групі ФТ порівняно з контрольною групою (3% проти 6,1%) та дійшли висновку, що періопераційна профілактика ФТ потенційно більш ефективна, ніж стандартна профілактика лікування антимікробними препаратами [18, 19]. Ці дані схожі з даними F.M. Wagenlehner et al., які відзначили значне зниження частоти післяопераційних симптоматичних інфекцій у пацієнтів, які отримували періопераційну профілактику ФТ – до 3,3%, на відміну від пацієнтів у двох інших групах профілактики (8,1% для амоксициліну та 8,3% для ко-тримоксазолу) [20].

У нашому дослідженні була застосована одна доза (3,0 г) ФТ в якості періопераційної профілактики, ви-

ходячи з попередніх досліджень F. Gokalp et al. [21], де авторам вдалося довести, що одноразова пероральна доза 3,0 г ФТ за 4–6 год до ендоскопічних операцій (включаючи УРС та ПНЛ) є такою ж ефективною, як і подвійна доза, що дозволяє знизити не тільки антибактеріальне та економічне навантаження на пацієнта, але й зменшити ризик розвитку побічних ефектів препарату. Слід відзначити, що на адекватність та ефективність застосування однієї дози ФТ вказано і в Європейському комітеті з тестування антимікробної чутливості (EUCAST), який у 2022 р. знизив контрольну точку чутливості для *E. coli* з 32 мг/л до 8 мг/л щодо ФТ, який застосовується при ІСШ, де *Escherichia coli* є основною (80–90% випадків) причиною ІСШ [22].

Частота побічних ефектів, що спостерігалися в наших досліджуваних групах, була вкрай низькою. Ці результати узгоджуються з поєднаним аналізом безпеки в 12 клінічних дослідженнях, в яких одна пероральна доза 3,0 г ФТ мала хорошу переносимість і побічні ефекти, переважно шлунково-кишкові симптоми, залишається стабільно низькою протягом тривалого часу застосування (до 6,1% пацієнтів) [23]. Аналогічні низькі показники побічних дій (до 5,6%) були зареєстровані в клінічному дослідженні, присвяченому вивченню ефективності трьох доз ФТ [24].

Наш вибір ФТ в якості основного засобу періопераційної профілактики ІСШ ґрунтувався на тривалому (більше 9 років) та позитивному досвіді його застосування в періопераційній профілактиці при ендоскопічних операціях, що пов'язано з його високою бактерицидною активністю та широким антибактеріальним спектром проти як грампозитивних, так і грамнегативних патогенів [25]. Також відомо, що ФТ не є схильним до проблем перехресної резистентності, має низьку токсичність з мінімальною кількістю побічних реакцій на фоні високої біодоступності та швидкості всмоктування [26].

Результати попередніх досліджень продемонстрували, що одноразовий пероральний прийом 3,0 г ФТ досягає пікової концентрації у сечі протягом 4 год зі збереженням концентрації в сечі >128 мг/л протягом 24–48 год з урахуванням його уроселективності та є достатнім для пригнічення багатьох видів уропатогенів [27]. І тільки виражена ниркова недостатність суттєво впливає на фармакокінетику ФТ, проте не рекомендується змінювати дози при легкій та помірній нирковій недостатності.

У нашому дослідженні ми обрали цефалоспорини другого покоління (цефуроксим) для періопераційної антибіотикопрофілактики в контрольній групі як антибактеріальний препарат, що включений в рекомендовану базу України та найчастіше використовується в таких випадках. Хоча цефалоспорини другого покоління, які були застосовані в нашому дослідженні ефективні, однак низка останніх досліджень демонструє ріст стійкості клінічних ізолятів *E. coli* як до фторхінолонів, так і до цефалоспоринів, що може свідчити про їх обмежену ефективність [28, 29].

Окрім того, застосування препаратів із надто широким діапазоном антибактеріальної дії потенційно може призвести до появи нових штамів бактерій з чисельною лікарською стійкістю. У зв'язку з цим Cassig et al., рекомендують

використовувати антибіотики з вузьким діапазоном дії та антибіотики «старого» покоління в якості вибору антибіотикопрофілактики. Ця рекомендація була заснована на таких факторах, як вартість, період напіврозпаду, безпека та стійкість до антибіотиків. Авторі радять не використовувати більш нові антибактеріальні препарати та антибіотики більш широкого спектра дії, оскільки вони можуть сприяти підвищенню резистентності мікроорганізмів [28].

Водночас поширення β -лактамаз розширеного спектра дії (БЛРС) серед ізолятів *Enterobacteriaceae* вносить найбільший вклад у формування резистентності уропатогенів як позаликарняних, так і внутрішньолікарняних ІСШ, де продукція цих ферментів забезпечує зростаючу резистентність бактерій до цефалоспоринов другої–четвертої генерації [30–32]. Протягом 2012–2023 рр. переважна більшість мікробактеріальних ізолятів *E.coli* та *Klebsiella pneumoniae*, за даними EARS-Net (Європейська мережа зі спостереження за антибіотикорезистентністю), були стійкими принаймні до одного з тестованих антибіотиків і багато з них мали комбіновану стійкість до цефалоспоринов третьої генерації, фторхінолонів та аміноглікозидів [29]. При цьому і цефалоспоринони, і фторхінолони залишаються найбільш вживаними антибактеріальними препаратами серед урологів України, незважаючи на зростаючі показники їх резистентності [33].

Враховуючи наведені вище дані, в європейських країнах відзначається значний ріст застосування ФТ у зв'язку зі збільшенням кількості мікроорганізмів з чисельною лікарською стійкістю, для яких ФТ як у монотерапії, так і в комбінації є альтернативним варіантом [34, 35]. Так, у порівняльному дослідженні G. Kahlmeter et al., відзначено, що 90% штамів *E.coli*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella spp.*, *Serratia spp.* та *Proteus vulgaris* були чутливі до ФТ з мінімальною інгібуючою концентрацією, яка необхідна для пригнічення росту 90% організмів та становить 32 мг/л [36].

ФТ залишається найбільш часто застосовуваним засобом лікування ІСШ в Італії, Бельгії та Бразилії, що пов'язано зі збереженням низьким рівнем резистентності штамів *E.coli* до ФТ та унікальним механізмом дії препарату на тлі відсутності побічних ефектів, таких, як нефротоксичність. Важливо, що ФТ володіє хорошою антибактеріальною активністю не тільки проти *E.coli* без продукції БЛРС, але також зберігає високу активність у відношенні *E.coli*, що продукують БЛРС, з показниками резистентності 0 та 4,3% відповідно і показниками чутливості бактерії 95,1% та 87,0% відповідно [37].

Ці дані відповідають результатам дослідження H. Pullukcu et al., де автори відзначили стійкість *E.coli* (що продукують БЛРС) до ко-тримоксазолу, ципрофлоксацину, амікацину та фосфоміцину з ефективністю 54,5%, 49,8%, 22,7% та 1,4% відповідно [38]. А в нещодавно проведених дослідженнях було показано, що в парентеральній формі він не поступається не тільки піперациліну – тазобактаму [39], але і меропенему [40] з метою цілеспрямованого лікування ускладнених інфекцій сечовивідних шляхів.

Так, у 2020 р. Європейське агентство з лікарських засобів (ЕМА) схвалило ФТ для інфузії при лікуванні захворювань широкого спектра (включаючи ускладнені інфекції сечовивідних шляхів, інфекції кісток та

суглобів, бактеріальний менінгіт), коли звичайні антибактеріальні препарати вважаються неефективними. А в деяких європейських країнах, таких, як Австрія, Франція, Німеччина, Греція та Іспанія дозволене внутрішньовенне застосування ФТ разом з іншими антибіотиками, такими, як β -лактамінгібуючими антибіотиками чи фторхінолонами у критично важких пацієнтів, що страждають карбапенем – резистентними інфекціями, які спричинені ентеробактеріями [41].

Говорячи про СКХ, ми не можемо ігнорувати характер структури конкрементів, де одним із субстратів, що входить до складу конкременту, є бактерії, на що вказують дані, отримані під час обстеження 5238 пацієнтів із СКХ. Встановлено, що відповідність між бактеріологічним посівом сечі із сечового міхура та конкременту нирки становить тільки 53,5%, а між бактеріологічним посівом сечі з миски нирки та каменем нирки – 94,1% [43]. Цей факт не повинні пропускати урологи при плануванні ендоскопічних операцій з приводу СКХ верхніх сечових шляхів і враховувати, що «планктонна» флора сечі із сечового міхура менш значуща для розвитку післяопераційних інфекційних ускладнень, аніж флора конкрементів, оскільки бактерії знаходяться в ниркових каменях у складі біоплівки.

У зв'язку із зазначеним вище, під час періопераційної профілактики інфекційних ускладнень необхідно враховувати, що під час проведення передопераційного курсу антимікробної терапії гинуть «планктонні» мікроорганізми сечі, на відміну від бактерій, інтегрованих в біоплівку конкременту, що вимагає підбору адекватного та ефективного антибактеріального препарату [43].

Так, проведене експериментальне дослідження, за порівняльною оцінкою антибактеріальної дії ФТ та цефалоспоринов другої генерації на бактерії всередині сечових конкрементів продемонструвало, що навіть емпіричне призначення ФТ більш ефективно, ніж застосування антибактеріальних препаратів цефалоспоринового ряду, які зазвичай використовують у періопераційній профілактиці [44]. Авторі зазначили, що ФТ має більш сильну антибактеріальну дію не тільки на «планктонні» форми бактерій, але і на бактерії у складі конкременту, що ефективно знижує ймовірність інфекції та сепсису після операції з приводу видалення сечових конкрементів.

Отже, це одне з небагатьох досліджень, в яких оцінено періопераційну профілактику з використанням ФТ при перкутанній нефролітотрипсії порівняно зі стандартним внутрішньовенним введенням антибактеріальних препаратів (цефалоспоринов другого покоління), що дозволяє припустити, що цей режим безпечний та має хорошу ефективність. Зростаюча місцева резистентність до інших антибактеріальних препаратів робить ФТ досить привабливим та економічно ефективним варіантом для періопераційної профілактики ІСШ при виконанні ендоурологічних операцій, оскільки він володіє низькою бактеріальною резистентністю та ефективний навіть при полімікробній культурі.

ФТ може бути дійсною альтернативою цефалоспоринам, фторхінолонам, аміноглікозидам та може використовуватися як один із основних варіантів з терапевтичною та профілактичною метою при ліку-

ванні інфекції сечостатевого тракту, що сприятиме запобіганню подальшого збільшення резистентності до широко застосовуваних антибіотиків. Хоча для остаточних висновків і рекомендацій необхідні подальші дослідження.

ВИСНОВКИ

Отримані дані дозволяють припустити, що включення ФТ в антибактеріальну періопераційну профілактику у поєднанні з цефалоспорином у пацієнтів,

яким проводиться мПНЛ, може мати позитивний ефект, сприяючи зменшенню термінів госпіталізації, післяопераційних інфекційних ускладнень та зниженню термінів післяопераційного застосування антибактеріальних препаратів аж до їх відміни.

Отже, наше дослідження може бути інформативним для лікарів при ухваленні рішення щодо вибору періопераційної антибіотикопрофілактики при перекутаних методах видалення конкрементів верхніх сечовивідних шляхів.

Відомості про авторів

Сагалевич Андрій Ігорович – д-р мед. наук, проф., проф. кафедри урології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (050) 326-63-55. *E-mail: sagalevich260570@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-5273-6907

Ожогін Владислав Валерійович – аспірант, кафедра урології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (096) 445-98-18. *E-mail: empatium@icloud.com*

ORCID: 0000-0002-2589-9409

Возіанов Олександр Сергійович – д-р філософії, ст. наук. співроб., відділ ендоскопічної урології та літотрипсії, ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ; тел.: (063) 044-35-47. *E-mail: dr.vozianov.uro@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-0981-4807

Дубовий Ярослав Олександрович – аспірант, кафедра урології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (093) 743-70-74. *E-mail: dp241193dja@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-0671-8753

Постол Ярослав Миколайович – аспірант, кафедра урології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (095) 470-13-76. *E-mail: urodoctorkv@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-2361-5211

Никифорук Ольга Остапівна – аспірантка, кафедра урології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (095) 330-53-24. *E-mail: onykyforuk18@gmail.com*

ORCID: 0009-0006-9439-6713

Наумчук Олександр Миколайович – завідувач, відділення центру лазерної урології, Київська міська клінічна лікарня № 18; тел.: (093) 793-06-81. *E-mail: dr.naumchuk@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-8724-1226

Information about the authors

Sahalevych Andriy I. – MD, PhD, DSc, Professor, Professor of the Department of Urology Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (050) 326-63-55. *E-mail: sagalevich260570@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-5273-6907

Ozhohin Vladyslav V. – graduate student of the Department of Urology of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (096) 445-98-18. *E-mail: empatium@icloud.com*

ORCID: 0000-0002-2589-9409

Vozianov Oleksandr S. – MD, PhD, senior researcher, department of endourology and lithotripsy, SI «Academician O.F. Vozianov Institute of Urology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv; tel.: (063) 044-35-47. *E-mail: dr.vozianov.uro@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-0981-4807

Dubovyi Yaroslav O. – graduate student of the Department of Urology of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (093) 743-70-74. *E-mail: dp241193dja@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-0671-8753

Postol Yaroslav M. – graduate student of the Department of Urology of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (095) 470-13-76. *E-mail: urodoctorkv@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-2361-5211

Nykyforuk Olha O. – graduate student of the Department of Urology of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (095) 330-53-24. *E-mail: onykyforuk18@gmail.com*

ORCID: 0009-0006-9439-6713

Naumchuk Oleksandr M. – Head of the Department of the Center for Laser Urology Kyiv City Clinical Hospital No. 18; tel.: (093) 793-06-81. *E-mail: dr.naumchuk@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-8724-1226

ПОСИЛАННЯ

1. Skolarikos A, Alivizatos G, de la Rosette JJ. Percutaneous nephrolithotomy and its legacy. *Eur Urol.* 2005;47(1):22-8. doi: 10.1016/j.eururo.2004.08.009.
2. Shin TS, Cho HJ, Hong SH, Lee JY,

Kim SW, Hwang TK. Complications of Percutaneous Nephrolithotomy Classified by the Modified Clavien Grading System: A Single Center's Experience over 16 Years. *Korean J Urol.*

2011;52(11):769-75. doi: 10.4111/kju.2011.52.11.769.
3. Türk C, Petřík A, Sarica K, Seitz C, Skolarikos A, Straub M, Knoll T. EAU Guidelines on Interventional Treatment for

Urolithiasis. *Eur Urol.* 2016;69(3):475-82. doi: 10.1016/j.eururo.2015.07.041.
4. Rashid AO, Fakhulddin SS. Risk factors for fever and sepsis after percutaneous nephrolithotomy. *Asian J*

- Urol. 2016;3(2):82-7. doi: 10.1016/j.ajur.2016.03.001.
5. Koras O, Bozkurt IH, Yonguc T, Degirmenci T, Arslan B, Gunlusoy B, et al. Risk factors for postoperative infectious complications following percutaneous nephrolithotomy: a prospective clinical study. *Urolithiasis*. 2015;43(1):55-60. doi: 10.1007/s00240-014-0730-8.
6. EAU Guidelines. Urolithiasis. Edn. presented at the EAU Annual Congress Paris 2024 [Internet]. EAU Guidelines Office, Arnhem, the Netherlands; 2024. Available from: <https://uroweb.org/guidelines/urolithiasis/chapter/guidelines>.
7. Lightner DJ, Wymer K, Sanchez J, Kavoussi L. Best Practice Statement on Urologic Procedures and Antimicrobial Prophylaxis. *J Urol*. 2020;203(2):351-6. doi: 10.1097/JU.000000000000509.
8. Bag S, Kumar S, Taneja N, Sharma V, Mandal AK, Singh SK. One week of nitrofurantoin before percutaneous nephrolithotomy significantly reduces upper tract infection and urosepsis: a prospective controlled study. *Urol*. 2011;77(1):45-9. doi: 10.1016/j.urology.2010.03.025.
9. Doğan HS, Sahin A, Cetinkaya Y, Akdoğan B, Ozden E, Kendi S. Antibiotic prophylaxis in percutaneous nephrolithotomy: prospective study in 81 patients. *J Endourol*. 2002;16(9):649-53. doi: 10.1089/08927790276 1402989.
10. Exner M, Bhattacharya S, Christiansen B, Gebel J, Goroncy-Bermes P, Hartemann P, et al. Antibiotic resistance: What is so special about multidrug-resistant Gram-negative bacteria? *GMS Hyg Infect Control*. 2017;12:05. doi: 10.3205/dgkh000290.
11. Wolf JS Jr, Bennett CJ, Dmochowski RR, Hollenbeck BK, Pearle MS, Schaeffer AJ, et al. Best practice policy statement on urologic surgery antimicrobial prophylaxis. *J Urol*. 2008;179(4):1379-90. doi: 10.1016/j.juro.2008.01.068.
12. Etani T, Asaoka M, Kondo S, Wachino C, Tomiyama N, Hattori T, et al. Efficacy of fosfomycin in preventing infection after endoscopic combined intrarenal surgery in periods of limited supply of first- and second-generation cephalosporins. *Int J Urol*. 2022;29(9):977-82. doi: 10.1111/iju.14896.
13. Mrkobrada M, Ying I, Mokrycke S, Dresser G, Elsayed S, Bathini V, et al. CUA Guidelines on antibiotic prophylaxis for urologic procedures. *Can Urol Assoc J*. 2015;9(1-2):13-22. doi: 10.5489/cuaj.2382.
14. Qiao LD, Zheng B, Chen S, Yang Y, Zhang K, Guo HF, et al. Evaluation of three-dose fosfomycin tromethamine in the treatment of patients with urinary tract infections: an uncontrolled, open-label, multicentre study. *BMJ Open*. 2013;3(12):e004157. doi: 10.1136/bmjopen-2013-004157.
15. Hao X, Wang X, Ding H, Zheng S, Li Z, Yin H, et al. A model for sepsis prediction after retrograde intrarenal surgery and the use of the preoperative/postoperative white blood cell ratio to predict progression from sepsis to septic shock. *World J Urol*. 2022;40(12):2979-90. doi: 10.1007/s00345-022-04182-1.
16. Kutluhan MA, Unal S, Ozayar A, Okulu E, Kayigil O. Predictive Value of Preoperative High-Sensitive C-reactive Protein (hs-CRP)/Albumin Ratio in Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) After Semi-rigid Ureterscopy. *Cureus*. 2022;14(3):e23117. doi: 10.7759/cureus.23117.
17. Szopinski T, Antoniewicz AA, Borówka A. The prophylactic use of fosfomycin in endoscopic procedures associated urinary tract infections. *Urol Pol*. 2002;55(1):1-7. doi: 10.1007/s11255-017-1776-7.
18. Schaeffer EM. Re: Evaluation of Perioperative Prophylaxis with Fosfomycin Tromethamine in Ureterscopic Stone Removal: An Investigator-Driven Prospective, Multicenter, Randomized, Controlled Study. *J Urol*. 2019;201(6):1035. doi: 10.1097/JU.000000000000229.
19. Qiao LD, Chen S, Lin YH, Li JX, Hu WG, Hou JP, et al. Evaluation of perioperative prophylaxis with fosfomycin tromethamine in ureterscopic stone removal: an investigator-driven prospective, multicenter, randomized, controlled study. *Int Urol Nephrol*. 2018;50(3):427-32. doi: 10.1007/s11255-017-1776-7.
20. Wagenlehner FM, Thomas PM, Naber KG. Fosfomycin trometamol (3,000 mg) in perioperative antibiotic prophylaxis of healthcare-associated infections after endourological interventions: a narrative review. *Urol Int*. 2014;92(2):125-30. doi: 10.1159/000355103.
21. Gokalp F, Abat D, Koras O, Yildirak E, Sigva H, Kulak B, et al. Single-dose fosfomycin could prevent infectious complications after retrograde intrarenal surgery: A prospective study. *Prog Urol*. 2023;33(3):110-7. doi: 10.1016/j.purol.2022.12.011.
22. Cai T, Novelli A, Tascini C, Stefani S. Rediscovering the value of fosfomycin trometamol in the era of antimicrobial resistance: A systematic review and expert opinion. *Int J Antimicrob Agents*. 2023;62(6):106983. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2023.106983.
23. Naber KG. Fosfomycin trometamol in treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in adult women--an overview. *Infection*. 1992;20(4):310-2. doi: 10.1007/BF01710021.
24. Qiao LD, Zheng B, Chen S, Yang Y, Zhang K, Guo HF, et al. Evaluation of three-dose fosfomycin tromethamine in the treatment of patients with urinary tract infections: an uncontrolled, open-label, multicentre study. *BMJ Open*. 2013;3(12):e004157. doi: 10.1136/bmjopen-2013-004157.
25. Falagas ME, Roussos N, Gkegkes ID, Rafailidis PI, Karageorgopoulos DE. Fosfomycin for the treatment of infections caused by Gram-positive cocci with advanced antimicrobial drug resistance: a review of microbiological, animal and clinical studies. *Expert Opin Investig Drugs*. 2009;18(7):921-44. doi: 10.1517/13543780902967624.
26. Roussos N, Karageorgopoulos DE, Samonis G, Falagas ME. Clinical significance of the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of fosfomycin for the treatment of patients with systemic infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;34(6):506-15. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2009.08.013.
27. Patel SS, Balfour JA, Bryson HM. Fosfomycin tromethamine. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy as a single-dose oral treatment for acute uncomplicated lower urinary tract infections. *Drugs*. 1997;53(4):637-56. doi: 10.2165/00003495-199753040-00007.
28. Cassir N, Rolain JM, Brouqui P. A new strategy to fight antimicrobial resistance: the revival of old antibiotics. *Front Microbiol*. 2014;5:551. doi: 10.3389/fmicb.2014.00551.
29. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net). Annual Epidemiological Report 2022. Stockholm; 2023. 46 p.
30. Bruxvoort KJ, Bider-Canfield Z, Casey JA, Qian L, Pressman A, Liang AS, et al. Outpatient Urinary Tract Infections in an Era of Virtual Healthcare: Trends From 2008 to 2017. *Clin Infect Dis*. 2020;71(1):100-08. doi: 10.1093/cid/ciz764.
31. Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging publichealth concern. *Lancet Infect Dis*. 2008;8(3):159-66. doi: 10.1016/S1473-3099(08)70041-0.
32. Diene SM, Merhej V, Henry M, El Filali A, Roux V, Robert C, et al. The rhizome of the multidrug-resistant Enterobacter aerogenes genome reveals how new «killer bugs» are created because of a sympatric lifestyle. *Mol Biol Evol*. 2013;30(2):369-83. doi: 10.1093/molbev/mss236.
33. Shostak M, Kostev F, Krasilyuk L, Petrovsky Y. A new look at the role of fosfomycin in the era of multidrug-resistant urinary tract infections. *Health Man*. 2023;4(4):54-66. doi: 10.30841/2786-7323.4.2023.298561.
34. Candel FJ, Cantón R. Current approach to fosfomycin: From bench to bedside. *Enferm Infect Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2019;37(1):1-3. doi: 10.1016/j.eimc.2018.10.002.
35. Ruiz RJ, Salavert LM. Fosfomycin in infections caused by multidrug-resistant Gramnegative pathogens. *Rev Esp Quimioter*. 2019;32(1):45-54.
36. Kahlmeter G, Poulsen HO. Antimicrobial susceptibility of Escherichia coli from community-acquired urinary tract infections in Europe: the ECO-SENS study revisited. *Int J Antimicrob Agents*. 2012;39(1):45-51. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2011.09.013.
37. Qiao LD, Chen S, Yang Y, Zhang K, Zheng B, Guo HF, et al. Characteristics of urinary tract infection pathogens and their in vitro susceptibility to antimicrobial agents in China: data from a multicenter study. *BMJ Open*. 2013;3(12):e004152. doi: 10.1136/bmjopen-2013-004152.
38. Pullukcu H, Aydemir Ş, Şişgözü TM, Sipahi OR, Çilli Hall JR, Tünger A. Is there a rise in resistance rates to fosfomycin and other commonly used antibiotics in Escherichia coli-mediated urinary tract infections? A perspective for 2004–2011. *Turk J Med Sci*. 2013;43(4):537-41. doi: 10.3906/sag-1210-75.
39. Kaye KS, Rice LB, Dane AL, Stus V, Sagan O, Fedosiuk E, et al. Fosfomycin for Injection (ZTI-01) Versus Piperacillin-tazobactam for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infection Including Acute Pyelonephritis: ZEUS, A Phase 2/3 Randomized Trial. *Clin Infect Dis*. 2019;69(12):2045-56. doi: 10.1093/cid/ciz181.
40. Sojo-Dorado J, López-Hernández I, Rosso-Fernandez C, Morales IM, Palacios-Baena ZR, Hernández-Torres A, et al. Effectiveness of Fosfomycin for the Treatment of Multidrug-Resistant Escherichia coli Bacteremic Urinary Tract Infections: A Randomized Clin Trial. *JAMA Netw Open*. 2022;5(1):e2137277. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.37277.
41. Mattioni MV, Hrabak J, Bitar I. Fosfomycin resistance mechanisms in Enterobacteriales: an increasing threat. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;13:1178547. doi: 10.3389/fcimb.2023.1178547.
42. Walton-Diaz A, Vinay JI, Barahona J, Daels P, González M, Hidalgo JP, et al. Concordance of renal stone culture: PMUC, RPUC, RSC and post-PCNL sepsis-a non-randomized prospective observation cohort study. *Int Urol Nephrol*. 2017;49(1):31-5. doi: 10.1007/s11255-016-1457-y.
43. Castellani D, Teoh JY, Pavia MP, Pretore E, Dell'Atti L, Galosi AB, et al. Assessing the Optimal Urine Culture for Predicting Systemic Inflammatory Response Syndrome After Percutaneous Nephrolithotomy and Retrograde Intrarenal Surgery: Results from a Systematic Review and Meta-Analysis. *J Endourol*. 2022;36(2):158-68. doi: 10.1089/end.2021.0386.
44. Song F, Liu C, Zhang J, Yusheng L, Zili H. Antibacterial effect of fosfomycin tromethamine on the bacteria inside urinary infection stones. *Int Urol Nephrol*. 2020;52:645-54. doi: 10.1007/s11255-019-02358-0.

Стаття надійшла до редакції 23.08.2024. – Дата першого рішення 29.08.2024. – Стаття подана до друку 26.09.2024