

## Динамика антибиотикорезистентности у *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, вызывающих ЛОР-патологию и внебольничные бронхолегочные заболевания у детей на Среднем Урале

Боронина Л.Г.<sup>1,2</sup>, Саматова Е.В.<sup>1,2</sup>, Блинова С.М.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

<sup>2</sup> Областная детская клиническая больница №1, Екатеринбург, Россия

Контактный адрес:

Елена Валерьевна Саматова  
Эл. почта: odkb1\_mlab@mail.ru

Ключевые слова: *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, антибиотикорезистентность, инфекции дыхательных путей, дети.

**Цель исследования.** Изучить распространенность и уровни резистентности к антибиотикам разных классов штаммов *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, выделенных на территории Свердловской области и Екатеринбурга в период 2013-2015 гг. от детей с внебольничными бронхолегочными заболеваниями и ЛОР-патологией.

**Материалы и методы.** Проанализированы антибиотикограммы 231 штамма *H. influenzae*, 289 штаммов *S. pneumoniae*, 266 штаммов *M. catarrhalis*, выделенных при внебольничных бронхолегочных заболеваниях и ЛОР-патологии у детей. Определение чувствительности к антибиотикам проводилось диско-диффузионным методом и с использованием тест-систем для бактериологических анализаторов; для определения чувствительности пневмококка к пенициллину применялась скрининговая методика, для обнаружения продукции β-лактамаз – диск с нитроцефином (хромогенный тест).

**Результаты.** У *H. influenzae* выявлено 211 (91,4%) β-лактамазонегативных ампициллиночувствительных штаммов, 13 (5,6%) β-лактамазопродуцирующих ампициллинорезистентных; 7 (3%) штаммов, вероятно, относятся к β-лактамазонегативным ампициллинорезистентным. Доля нечувствительных штаммов *S. pneumoniae* к пенициллину составила 33,2%, чувствительных к цефотаксиму и цефтриаксону 89,2% и 93,5%; уровень резистентности к эритромицину 27,3%, к клиндамицину 20,8%. β-Лактамазная активность обнаружена у 91,7% штаммов *M. catarrhalis*.

**Выводы.** *H. influenzae* сохраняет высокий уровень чувствительности к β-лактамам антибиотикам (91,4%). Увеличение доли устойчивых к пенициллину (33%) и другим β-лактамам штаммов пневмококка требует дальнейшего наблюдения. Высокая частота (91,7%) β-лактамазопродуцирующих штаммов *M. catarrhalis* делает сомнительным использование незащищенных пенициллинов для лечения таких инфекций.

## Changes in antimicrobial resistance in clinical pediatric isolates of *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, and *Moraxella catarrhalis* in Middle Ural area

Boronina L.G.<sup>1,2</sup>, Samatova E.V.<sup>1,2</sup>, Blinova S.M.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

<sup>2</sup> Pediatric Regional Clinical Hospital No.1, Yekaterinburg, Russia

Contacts:

Elena V. Samatova  
E-mail: odkb1\_mlab@mail.ru

Key words: *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, antimicrobial resistance, respiratory infections, children.

**Objective.** To reveal the prevalence of antimicrobial resistance of *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, and *M. catarrhalis* clinical pediatric isolates in Yekaterinburg and Sverdlovsk region during 2013-2015.

**Materials and Methods.** In total 231 *H. influenzae*, 289 *S. pneumoniae*, and 266 *M. catarrhalis* isolates were included in the study. Antimicrobial susceptibility testing was performed partially by disc-diffusion method and partially by automated method, depending on the local practice; β-lactamase production was detected by the nitrocefim disc test.

**Results.** Among *H. influenzae* isolates 211 (91.4%) were β-lactamase-negative and susceptible to ampicillin, 13 (5.6%) β-lactamase-positive and resistant to ampicillin; 7 (3%) – β-lactamase-negative and resistant to ampicillin. Among *S. pneumoniae* strains 33.2% were non-susceptible to penicillin; susceptibility to cefotaxime and ceftriaxone was 89.2% and 93.5% respectively; 27.3% of strains were resistant to erythromycin, 20.8% – to clindamycin. β-Lactamase production was detected in 91.7% of *M. catarrhalis* isolates.

**Conclusions.** *H. influenzae* remain very high susceptibility level to β-lactams. Increase of the prevalence of *S. pneumoniae* non-susceptibility to penicillin and other β-lactams require further monitoring. High rate of β-lactamase production by *M. catarrhalis* isolates was noted.

## Введение

Внебольничные заболевания дыхательных путей и ЛОР-органов стабильно занимают лидирующее место в общей структуре заболеваемости детей. Ряд клинических форм бронхолегочных патологий в значительной степени влияют на уровень младенческой смертности. Другие, начавшись в раннем возрасте, принимают хроническое течение, приводя к ограничению трудоспособности и/или к инвалидности во взрослом возрасте, частым госпитализациям, что свидетельствует о значимости проблем пульмонологии детского возраста как в педиатрии, так и для клинической медицины в целом [1, 2].

Внебольничные бронхолегочные заболевания и ЛОР-патология у детей чаще всего представлены острым и/или хроническим средним отитом, острым и/или хроническим синуситом (риносинуситом), острым тонзиллитом, фарингитом, эпиглоттитом, обострениями хронических инфекционно-воспалительных заболеваний легких (бронхоэктатическая болезнь и хронический бронхит) и внебольничной пневмонией [1-9].

К основным бактериальным возбудителям этих нозологий относят следующие микроорганизмы: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* и *Streptococcus pyogenes*. По данным Всемирной организации здравоохранения *S. pneumoniae* и *H. influenzae* являются ведущими возбудителями острых средних отитов и внебольничных пневмоний в детском возрасте. *S. pneumoniae* вызывает от 30 до 80% внебольничных пневмоний у лиц всех возрастов [9-20]. Наряду с *H. influenzae* и *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* вызывает инфекции как верхних (острый средний отит, синусит), так и нижних (пневмония, бронхит, обострение хронической обструктивной болезни легких у взрослых и хронических инфекционно-воспалительных заболеваний легких у детей) дыхательных путей, а также конъюнктивит. Описаны случаи внутрибольничных вспышек респираторного заболевания, вызванного *M. catarrhalis*, который сейчас установлен как нозокомиальный патоген. Как правило, инфицирование происходит эндогенно за счет распространения вышеназванных микроорганизмов с прилегающих участков слизистых, так как они часто являются представителями нормальной микрофлоры верхних дыхательных путей [21-27].

Ведущим звеном в лечении внебольничных бронхолегочных заболеваний и ЛОР-патологии, вызванной данными возбудителями, является антибактериальная терапия. Именно инфекции дыхательных путей и ЛОР-органов – самая частая причина назначения антибиотиков: на их лечение приходится около 2/3 всех выписываемых антибактериальных препаратов в амбулаторной практике. Неадекватное назначение системных антибиотиков приводит к селекции и распространению резистентных микроорганизмов [2, 10, 28, 29]. Адекватное использование антибактериальных средств осложняется наличием у микроорганизмов устойчивости к антибиотикам. Поэтому для выбора правильной тактики лечения и формирования стратегии рациональной антибактериальной терапии, в том числе эмпирической, необходимо учитывать региональные и локальные данные по распространенности и устойчивости к антибиотикам основных возбудителей внебольничных бронхолегочных заболеваний и ЛОР-патологии у детей, включая мониторинг текущего уровня резистентности ведущих возбудителей.

Цель исследования – изучить распространенность и уровни резистентности к антибиотикам разных классов штаммов *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, выделенных на

территории Свердловской области и Екатеринбурга в период 2013-2015 гг. от детей с внебольничными бронхолегочными заболеваниями и ЛОР-патологией.

## Материалы и методы

Проанализированы антибиотикограммы 231 штамма *H. influenzae*, 289 штаммов *S. pneumoniae*, 266 штаммов *M. catarrhalis*, выделенных из бронхоальвеолярного лаважа, мокроты, пунктата плевральной полости, отделяемого среднего носового хода, отделяемого среднего уха (полученного при тимпаноцентезе или самостоятельной перфорации барабанной перепонки), от 92 пациентов отделения торакальной хирургии (обострение хронического инфекционно-воспалительного заболевания легких, внебольничная пневмония) и от 557 детей, наблюдающихся в поликлинике, с ЛОР-патологией (острый и хронический риносинусит, острый и хронический гнойный средний отит, этмоидит) в 2013–2015 гг.

Определение чувствительности к антибиотикам проводилось 2 способами: диско-диффузионным методом (ДДМ) и с использованием тест-систем АТВ НАЕМО, АТВ STREP 5 для полуавтоматического анализатора АТВ Expression (bioMérieux, Франция) и тест-систем STP6F, HPB1 для полуавтоматического анализатора SENSITITRE (TREK Diagnostic Systems, США). Для тестирования *S. pneumoniae* ДДМ использовался агар Мюллера-Хинтона (аМХ) с добавками в соответствии с действующей нормативной документацией [30-32]. Для определения чувствительности пневмококка к пенициллину применяли скрининговую методику тестирования (диск с оксациллином 1 мкг). Для выявления индуцибельной  $MLS_B$ -резистентности (к макролидам-линкозамидам-стрептограминам) использовался так называемый D-тест (D-образная зона вокруг диска с клиндамицином напротив диска с эритромицином является индикатором данного фенотипа). Для тестирования *M. catarrhalis* ДДМ применялся аМХ с добавками в соответствии с Клиническими рекомендациями [31,32]. Использовались диски с антибиотиками (bioMérieux, Франция; Oxoid, Великобритания): амоксициллин/клавуланат, цефуроксим, цефотаксим, цефтриаксон, цефепим, хлорамфеникол, тетрациклин, офлоксацин, левофлоксацин, триметоприм/сульфаметоксазол, оксациллин, эритромицин, клиндамицин, ванкомицин, в соответствии с действующей нормативной документацией [30-32], а также диск с нитроцефином (хромогенный тест) для определения продукции  $\beta$ -лактамаз. Оценка результатов и контроль качества ДДМ осуществлялись согласно действующей нормативной документации [30-32].

Статистическую обработку и анализ полученных результатов проводили с помощью компьютерных программ: Microsoft® Office 2010 и Excel Statistica® (Data analysis software system, StatSoft) версия 6.0.

## Результаты и обсуждение

***H. influenzae***. Результаты определения чувствительности 231 штамма *H. influenzae* к антимикробным препаратам за исследуемый период представлены в табл. 1.

**$\beta$ -лактамы антибиотиками**. Наименьшая частота устойчивых штаммов к ампициллину была в 2013 г. – 6,4%, затем наблюдалось постепенное нарастание резистентности: в 2014 г. – 8,4%, в 2015 г. – 14%. Однако различия в уровне резистентности были статистически недостоверными ( $p > 0,05$ ). В проведенном

**Таблица 1.** Частота выявления нечувствительных (умереннорезистентных и резистентных) штаммов *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* к антимикробным препаратам, выделенных при ЛОР-патологии и внебольничных бронхолегочных заболеваниях у детей, 2013-2015 гг. (%)

Антибиотик	<i>H. influenzae</i>	<i>S. pneumoniae</i>	<i>M. catarrhalis</i>
Ампициллин	8,6	–*	91,7
Пенициллин	–	33,2	–
Амоксициллин/ клавуланат	0,9	0	0
Цефаклор	12,2	–	4
Цефуросим	4,8	17,4	1,3
Цефотаксим	0,8	10,8	0
Цефтриаксон	–	6,5	0
Эритромицин	–	28	1,7
Клиндамицин	–	24,4	–
Офлоксацин	0,8	–	0,7
Левифлоксацин	0	0,7	0
Моксифлоксацин	–	0	–
Хлорамфеникол	2,2	9,1	1,2
Триметоприм/ сульфаметоксазол	36,8	24,5	32,7
Рифампицин	1,3	–	1,3
Тетрациклин	3	6,9	1,3
Ванкомицин	–	0	–
Линезолид	–	0	–
Тигециклин	–	17,7	–

\* исследование не проводилось.

исследовании по антибиотикочувствительности основных патогенов, вызывающих внебольничные инфекции дыхательной системы у детей на Среднем Урале 2005-2007 гг., наблюдалась обратная тенденция постепенного снижения резистентности штаммов к ампициллину – с 9,1% в 2005 г. до 3,5% в 2007 г. [33]. Эффективность β-лактамовых антибиотиков, являющихся препаратами выбора при лечении инфекций, вызываемых *H. influenzae*, ограничивается возможной продукцией этим микроорганизмом β-лактамаз, которые разрушают амино- и другие пенициллины. Но устойчивость к ампициллину может быть также обусловлена и другими механизмами приобретенной резистентности, например, изменением мишени действия β-лактамовых антибиотиков – пенициллинсвязывающих белков или снижением проницаемости наружной клеточной стенки, что обуславливает появление БЛНАР-штаммов (β-лактамазо-негативных ампициллинорезистентных) гемофил. Как правило, такие штаммы резистентны к ампициллину, амоксициллину, амоксициллину/клавуланату, ампициллину/сульбактаму, пиперациллину, пиперациллину/тазобактаму [31,32]. Тест с нитроцефином для определения продукции β-лактамаз проводился для всех штаммов *H. influenzae*, при этом у 13 (5,6%) штаммов он оказался положительным.

Таким образом, было выявлено 211 (91,4%) β-лактамазо-негативных ампициллиночувствительных (БЛНАЧ) штаммов; 13 (5,6%) – β-лактамазопродуцирующие ампициллинорезистентные (БЛПАР); 7 (3%) штаммов, скорее всего, можно отнести к БЛНАР: эти штаммы давали отрицательный тест с нитроцефином, были резистентны к ампициллину и цефаклору, умереннорезистентны (n=4) или резистентны к цефуросиму (n=3), из них 2 штамма были резистентны и к амоксициллину/клавуланату. Для сравнения: доля обнаруженных в нашем исследовании штаммов *H. influenzae*, резистентных к ампицил-

лину, значительно меньше, чем у пациентов с внебольничной пневмонией в Китае – 35%, из них β-лактамазопродуцирующих 31% [34]; в Африке доля резистентных к ампициллину штаммов составляет в среднем 30% [35]. По данным литературы средний уровень продукции β-лактамаз в мире – 12,3%, по Европе – 14,5% [7, 26, 29, 36-38]. В период с 2002 по 2004 гг. частота продукции *H. influenzae* β-лактамаз в Москве составляла 3,2–4,9%, БЛНАР-штаммы обнаружены единично; в течение 2011–2012 гг. в Санкт-Петербурге выявляли лишь единичные изоляты *H. influenzae*, продуцирующие β-лактамазы [28]. Доля БЛНАР-штаммов у детей на Среднем Урале практически не изменилась и в 2005-2007 гг. составляла 3,7% [33]. Преимуществами в терапии внебольничных респираторных инфекций, вызванных БЛНАЧ-штаммами, обладают ингибиторозащитные аминопенициллины и цефалоспорины II поколения, поскольку цефалоспорины I поколения не обладают активностью в отношении *H. influenzae* [7, 26, 28, 30]. Для терапии заболеваний, вызванных БЛНАР-штаммами, можно использовать цефалоспорины III-IV поколений и карбапенемы, к которым до настоящего времени не описано резистентных штаммов, либо другие классы антибиотиков при непереносимости β-лактамов [7, 26-28].

По данным многоцентрового исследования ПеГАС (2004-2009 гг.) чувствительность клинических изолятов *H. influenzae* в РФ к фторхинолонам составляла 100% [6, 7, 12, 26, 28], такие же данные получены в странах Африки [35]. Однако появились сообщения, что частота встречаемости штаммов с повышенным значением минимальной подавляющей концентрации (МПК) фторхинолонов возрастает, и это делает необходимым дальнейшее наблюдение [30, 38, 39]. В нашем исследовании обнаружено два таких штамма (резистентные к офлоксацину в 2013 г.), то есть наблюдается незначительное снижение чувствительности к фторхинолонам у клинических изолятов *H. influenzae* на Среднем Урале со 100% (2005-2007 гг.) [33] до 99,2% (2013-2015 гг.). Несмотря на высокую эффективность фторхинолонов в отношении *H. influenzae*, они не обладают значительными преимуществами в сравнении с защищенными аминопенициллинами и цефалоспорины II поколения (за исключением клинических ситуаций, когда назначение фторхинолонов определяется наличием нежелательных явлений в отношении β-лактамов), поэтому их применение в качестве средств первого ряда нецелесообразно.

Уровень устойчивости к тетрациклину в РФ составлял по данным ПеГАС-II (2004-2005 гг.) 5% [6, 12, 26], по данным ПеГАС-III (2006-2009 гг.) 3,8% [7, 12]. Уровень резистентности выделенных штаммов к хлорамфениколу составил 1,4%, в среднем по России 5%, в других странах 0,5-24,9% [6, 12, 26, 35]. Несмотря на низкий уровень резистентности *H. influenzae* к тетрациклину (2,2% по результатам нашего исследования как в 2005-2007 гг. [33], так и в 2013-2015 гг. – 2,2% резистентных и 0,8% умереннорезистентных) и высокую эффективность тетрациклинов при лечении легочных заболеваний за счет кумуляции их в тканях легких, тетрациклиновые антибиотики нельзя рассматривать как препараты первого ряда в терапии бронхолегочных заболеваний у детей, что связано с большим количеством нежелательных лекарственных реакций.

Был отмечен высокий уровень резистентности *H. influenzae* к триметоприму/сульфаметоксазолу – 36,8%, но отмечается некоторая тенденция к снижению резистентности: от 34,4% в 2013 г. до 25,6% в 2015 г. (с небольшим повышением в 2014 г. – 43,1%, при этом различия в уровне резистентности 2014 г. были статистически недостоверными, p=0,05). На-

блюдаемое снижение уровня резистентности *H. influenzae* к данному антибиотику, вероятно, связано с уменьшением его применения у детей после трех лет, хотя еще пять лет назад среди клинических штаммов *H. influenzae*, выделенных от детей с внебольничными инфекциями дыхательной системы на Среднем Урале, отмечался неуклонный рост резистентности к триметоприму/сульфаметоксазолу [33]. Уровень устойчивости в Москве (2002-2004 гг.) к триметоприму/сульфаметоксазолу составлял 30-40% [28], в РФ по данным ПЕГАС-II (2004-2005 гг.) – 29,8% [6, 12, 26], ПЕГАС-III (2006-2009 гг.) 32,8% [7, 12]. По данным мировой литературы в Европе и Азии этот показатель колеблется от 30% до 60% [34, 38]. В связи с высоким уровнем устойчивости к этому антибиотику и относительно высокой частотой нежелательных лекарственных реакций его нельзя рассматривать как препарат первого ряда, особенно у детей.

***S. pneumoniae*.** Результаты чувствительности 289 штаммов *S. pneumoniae* к антимикробным препаратам представлены в табл. 1.

Выявлено 33,2% нечувствительных (умереннорезистентных и резистентных) штаммов *S. pneumoniae* к пенициллину, что выше, чем в исследовании ПЕГАС-III. По величине МПК пенициллина для всех типов инфекций, кроме менингита, пневмококки делят на 3 группы: чувствительные (МПК ≤ 0,06 мг/л), умереннорезистентные (МПК 0,12-2 мг/л), резистентные (МПК > 2 мг/л) [31, 32]. Метод скрининга для определения чувствительности пневмококка к β-лактамам позволяет разделить штаммы пневмококка на две группы: группу чувствительных ко всем β-лактамам препаратов штаммов независимо от локализации инфекции (зона ингибиции роста ≥ 20 мм) и вторую группу, для которой зона ингибиции роста < 20 мм и в которую будут входить и часть чувствительных, и умереннорезистентных, и резистентных штаммы. Неоднородность второй группы будет зависеть от диаметра зоны ингибиции роста, локализации инфекции и экстраполяции результатов к определенному β-лактаму, что и обуславливает дальнейшую тактику в отношении определения МПК и интерпретации результатов [31, 32]. Уровень нечувствительности к пенициллину по данным многоцентровых проспективных исследований ПЕГАС-I-III в России (где были представлены и штаммы из Екатеринбурга) составил в период с 1999-2009 гг. 8,1-11,2%. Таким образом, за 10-летний период имело место повышение резистентности пневмококка к пенициллину: с менее чем 10% (1999-2005 гг.) до 11,2% (2006-2009 гг.) [2, 6, 16, 28]. Как показывают многоцентровое исследование Церберус (2008-2012 гг.) и исследования группы ПЕГАС в 2010-2013 гг., уровень нечувствительности пневмококков к пенициллину *in vitro* в РФ остается низким – 2,0 и 4,7% нечувствительных изолятов соответственно [7, 40]. А в исследовании Н.А. Маянского и соавт., результаты которого опубликованы в 2016 г. [10], только при остром среднем отите в Москве за период 2011-2013 гг. уровень нечувствительности к пенициллину достиг 45%. В целом в РФ среди нечувствительной популяции отмечается преобладание умереннорезистентных изолятов с ежегодным приростом количества таких штаммов не только в России, но и в других странах [11, 35, 36, 40], равно как и в наших исследованиях: 2005-2007 гг. – 10% [33] и 2013-2015 гг. – 14,5%. В некоторых странах устойчивость к пенициллину достигает 60% и более, часто ассоциирована с резистентностью к трем и более классам антибиотиков, то есть расценивается как полирезистентность [6, 29, 34, 36-38].

За 2013-2015 гг. в Екатеринбурге и Свердловской области активность цефотаксима и цефтриаксона в отношении всех исследованных штаммов *S. pneumoniae* была 89,2% и 93,5%. В целом по России наблюдается снижение чувствительности к цефалоспорином III поколения с 98-99% (1999-2009 гг.) до 91,9% (2010-2013 гг.) [6, 16, 40], но эти показатели ниже, чем в Азии (74,1%) [38]. Менее активен в отношении штаммов *S. pneumoniae* цефалоспорин II поколения – цефуроксим (17,4% нечувствительных штаммов). Стабильно высокую активность (100%) в отношении исследованных штаммов демонстрировал амоксициллин/клавуланат, как в РФ, так и за рубежом [2, 6, 16, 29, 35, 38]. β-лактамы являются препаратами выбора для терапии пневмококковых инфекций, однако распространение пенициллинорезистентных пневмококков (что отражено и в нашем исследовании) становится существенной проблемой в терапии таких инфекций и требует определения антибиотикограммы, часто с определением МПК, и с учетом локализации поражения.

Уровень резистентности к эритромицину штаммов *S. pneumoniae* составил 27,3%, что коррелирует с данными по России, но ниже чем в Европе и Азии [6, 16, 29, 34, 36, 38, 40]. Несколько меньше уровень резистентности к клиндамицину – 20,8%, что также коррелирует с данными по РФ [40]. В России в период с 2006 по 2009 гг. (ПЕГАС-III) частота устойчивости к эритромицину составляла 4,6%, к клиндамицину – 4,5% [16, 28]. Более поздние исследования демонстрируют рост частоты резистентности *S. pneumoniae* к макролидам и линкозамидам. Как показывает многоцентровое исследование Церберус (2008-2012 гг.), в РФ резистентность *S. pneumoniae* к эритромицину составляет 8,4%; большинство макролидорезистентных *S. pneumoniae* демонстрировали устойчивость к клиндамицину, что, возможно, означает преобладание в РФ MLS<sub>B</sub>-фенотипа резистентности [7]. По данным исследований группы ПЕГАС в 2010-2013 гг. частота нечувствительности к различным макролидам и линкозамидам варьировала в пределах от 18,2% до 27,4% [40]. Имеют место региональные и временные различия: так, установлено, что в Москве, Санкт-Петербурге и Иркутске в период с 2004 по 2007 гг. частота нечувствительных к эритромицину изолятов пневмококка составляла 11,3-12,5%, а в Томске лишь 2,3%, в свою очередь частота устойчивости к клиндамицину – 5,2-8,9% и 1,2% соответственно [28]. В Москве у штаммов пневмококка, выделенных с августа 2011 г. по апрель 2013 г. от детей с острым средним отитом, уровни резистентности к эритромицину и клиндамицину составили 34% и 30% [10]. Доля нечувствительных штаммов *S. pneumoniae* у детей города Красноярск к эритромицину – 16,6%, клиндамицину – 10% [11]. В 2011-2013 гг. в Санкт-Петербурге среди пневмококков, циркулирующих у 30,8% изолятов, к клиндамицину – у 14,8% [28]. Динамическое исследование на Среднем Урале показало рост резистентности к эритромицину и клиндамицину с 16,7% и 7,5% в 2005-2007 гг. [33] до 27,3% и 20,8% в 2013-2015 гг. В связи с неконтролируемым применением антимикробных препаратов, и в первую очередь β-лактамов, к ним часто развиваются аллергические реакции. В этом случае макролиды и линкозамиды являются препаратами выбора, чаще всего в амбулаторной практике, особенно у детей, по причине высокой комплаентности, с учетом их фармакокинетики и фармакодинамики, что ведет к увеличению потребления современных макролидов и линкозамидов. А это в свою очередь приводит к появлению и широкому



распространению резистентных штаммов, что подтверждается и нашими исследованиями. Поэтому в стационаре рекомендуется применять данные классы антибиотиков по результатам тестирования к ним выделенных штаммов *S. pneumoniae*.

Выявлено снижение резистентности к триметоприму/сульфаметоксазолу в отношении штаммов *S. pneumoniae* – обнаружено 24,5% нечувствительных (19,7% резистентных, 4,8% умеренно-резистентных) штаммов, по сравнению с 2005-2007 гг. – 58,1% нечувствительных (33,9% резистентных, 24,2% умеренно-резистентных) штаммов [33]. Проведенные исследования группы ПеГАС, в том числе в 2010-2013 гг., показали высокий уровень резистентности к данному препарату [6, 10, 16, 26, 28, 40]. В 2007 г. распространенность нечувствительных штаммов составила в Европе 25,6% и Азии 61,7% [38].

Левифлоксацин и моксифлоксацин относятся к антипневмококковым фторхинолонам, частота устойчивости к которым минимальна, в отдельные годы выявлены лишь единичные нечувствительные штаммы [6, 7, 16, 28, 34, 38, 39, 40], что подтверждается и результатами наших исследований 2013-2015 гг. и 2005-2007 гг. [33]. Для сравнения, в Тайване, частота выделения нечувствительных штаммов от общего количества обнаруженных пневмококков увеличилась с 1,6% (2 из 127) в 2011 г. до 4,6% (13 из 283) в 2014 г., а затем снизилась до 1,5% (3 из 202) в первой половине 2015 г. [41].

В большинстве стран Европы и США частота устойчивости пневмококка к тетрациклину, так же как и в России, варьирует от 22 до 43% [6, 7, 11, 16, 26, 28]. Высокий уровень приобретенной резистентности, значительное количество нежелательных лекарственных реакций, а также появление на рынке более современных препаратов, ограничило использование этого антибиотика, в частности в Екатеринбурге и Свердловской области, и привело к снижению доли нечувствительных штаммов с 39% (2005-2007 гг.) [33] до 6,9% (2013-2015 гг.).

Резистентность к хлорамфениколу по нашим данным составила 9,1%. Этот антибиотик необходимо включать в исследование, что особенно важно для лечения пневмококковых менингитов, так как хлорамфеникол может быть альтернативой цефалоспорином III поколения.

Для лечения тяжелых пневмококковых инфекций, вызванных штаммами с высоким уровнем резистентности к антибактериальным препаратам разных классов, в ряде случаев применяется ванкомицин. В нашем исследовании все штаммы к нему чувствительны, как и в целом по России [40].

Ярким примером рационального применения ванкомицина для лечения тяжелых пневмококковых инфекций является следующая клинический случай:

Пациент В., 2 года 9 месяцев, поступил 22.10.2013 г. в 00.10 из рабочего поселка А. в неотложном порядке в отделение торакальной хирургии ОДКБ №1 с направительным диагнозом «левосторонняя пневмония». Из истории болезни (anamnesis morbi): 08.10.2013 г. – первое обращение к хирургу по поводу увеличения лимфатических узлов. Далее осмотрен ЛОР-врачом, диагностирован острый ринофарингит, назначена местная терапия. 11.10 появился кашель, диагностирован острый трахеит, назначен азитромицин в капсулах. С 16.10 отмечается подъем температуры до фебрильных значений, кашель, одышка. 16.10 поступил в ЦРБ в связи с ухудшением общего состояния. Выполнена рентгенография легких с заключением: левосторонняя пневмония. 17.10 переведен в отделение анестезиологии и реанимации из-за ухудшения состояния вследствие дыхательной недостаточности, общей

интоксикации. С 16.10 получал цефтриаксон, с 18.10 – имипенем (тиенам) + азитромицин (сумамед). В ОАК лейкоцитоз, ускоренное СОЭ, анемия. Направлен для дальнейшего лечения в ОДКБ №1. Анамнез жизни без особенностей. Из объективного статуса при поступлении: состояние тяжелое за счет дыхательной недостаточности и интоксикационного синдрома, анемии, температура 39,5°C. Сознание ясное. Ребенок вялый. Отмечается периорбитальный и периоральный цианоз. Увеличены периферические лимфатические узлы: подчелюстные, шейные с двух сторон до 1 см, безболезненные. Визуализируется участие в акте дыхания вспомогательной мускулатуры, левая половина грудной клетки отстает в акте дыхания. Грудная клетка ассиметрична, уплощена левая половина. Притупление перкуторного звука в нижних отделах. Выставлен клинический диагноз: Острая гнойно-деструктивная пневмония слева. Экссудативный плеврит. Дыхательная недостаточность 0-1 ст. Анемия воспалительного генеза. Антибактериальная терапия: назначены тиенам + клацид. Уровень С-реактивного белка 235,24 мг/л. 22.10 в 1:00 – учитывая клинические и инструментальные данные, проведена лечебно-диагностическая пункция левой плевральной полости. Получен серозный выпот светло-желтого цвета в объеме 85 мл, отправлен в транспортной среде Эймса на посев в лабораторию клинической микробиологии. 23.10 при нативной микроскопии биоматериала по Граму обнаружены в скудном количестве детрит, лизированные эритроциты, грамположительные диплококки в «капсуле», культурально – единичный рост *S. pneumoniae*; в отделение по телефону передана предварительная информация и просьба о коррекции антибактериальной терапии (на тот момент – имипенем (тиенам) и кларитромицин (клацид)). 24.10 – подтверждение выделения пневмококка. Замена антибиотиков на ванкомицин. 25.10 выдача результата с антибиотикограммой (АТВ STREP 5, bioMerieux, Франция): пенициллин МПК = 2 мг/л (R); цефотаксим МПК = 1 мг/л (I); эритромицин – R; клиндамицин – S; левофлоксацин – S; хлорамфеникол – S; триметоприм/сульфаметоксазол – R; тетрациклин – R; ванкомицин МПК = 1 мг/л (S). 25.10 состояние ребенка улучшилось, по словам лечащего врача – практически с первой инъекции препарата.

**M. catarrhalis.** β-Лактамазная активность исследована у 266 штаммов *M. catarrhalis*, обнаружена в 91,7% случаев. Наибольшее число штаммов, не вырабатывающих β-лактамазу, обнаружено в 2014 г. (2013 и 2015 гг. по 5 штаммов, соответственно). По последним литературным сведениям среди штаммов *M. catarrhalis* повсеместно наблюдается высокая частота продукции β-лактамаз [21,23,28,31-34]. В России частота выработки β-лактамаз колеблется в пределах 90–98% [28]. У *M. catarrhalis* существует два типа хромосомно опосредованных β-лактамаз, которые ингибируются клавулановой кислотой: BRO-1 (Ravisio-type) и BRO-2 (1908-type) [21,23]. Штаммы, продуцирующие BRO-1, встречаются в 10 раз чаще, чем BRO-2-продуцирующие штаммы. МПК ампициллина и пенициллина для BRO-1 штаммов часто выше (например, ≥4,0 мкг/мл), чем у BRO-2 (≤0,5 мкг/мл) штаммов [21]. Штаммы, продуцирующие BRO-1, как правило, резистентны к цефалоспорином I поколения, имеют сниженную чувствительность к цефалору, но чувствительны к цефуроксиму, цефалоспорином III и IV поколений, поскольку лишь частично подвергаются гидролизу β-лактамазами. При обнаружении β-лактамазной активности штаммы резистентны к природным пенициллинам, амино-, карбокси-, уреидопенициллинам. В таких случаях необходимо определять чувствительность к другим β-лактамам.

Результаты определения чувствительности 266 штаммов *M. catarrhalis* к антимикробным препаратам, выделенных из различных клинических материалов за изучаемый период, представлены в табл. 1.

Штаммы *M. catarrhalis*, продуцирующие β-лактамазу, являются резистентными к ампициллину, относящемуся к аминопенициллинам, поэтому результаты определения β-лактамазной активности можно экстраполировать как результат детекции на чувствительность к данному антимикробному препарату и не проводить дополнительного тестирования [31,32]. Это заключение подтверждено результатами нашего параллельного исследования β-лактамазной активности и тестирования к ампициллину у 151 штамма *M. catarrhalis* при определении чувствительности на тест-системе АТВ НАЕМО.

Следовательно, высокий уровень (91,7%) β-лактамазопродуцирующих штаммов *M. catarrhalis* может обусловить неэффективность применения природных пенициллинов, амино-, карбокси-, или уреидопенициллинов для терапии инфекций, вызванных данным возбудителем; необходимо назначение ингибиторзащищенных β-лактамов, цефалоспоринов II-III поколения или антибиотиков других классов по результатам тестирования [27].

К амоксициллину/клавуланату, цефотаксиму, цефтриаксону, левофлоксацину были чувствительны все выделенные штаммы.

Высокую (>98%) чувствительность *M. catarrhalis* проявляла к цефуроксиму, офлоксацину, хлорамфениколу, рифампицину, тетрациклину, эритромицину, что не противоречит зарубежным данным [21, 22, 23]. Однако при длительном лечении фторхинолонами штаммы *M. catarrhalis* могут приобрести к ним резистентность [22].

Обращает на себя внимание доля нечувствительных штаммов *M. catarrhalis* к триметоприму/сульфаметоксазолу – 32,7%. Аналогичные сведения об уровне резистентности опубликованы в работе Johnson et al. (свыше 10% изолятов из Латинской Америки), хотя в большинстве мировых исследований резистентность к данному антибиотику менее 2% [21, 34]. Однако наши исследования в отношении триметоприма/сульфаметоксазола демонстрируют такой уровень резистентности, что позволяет говорить о высоком риске неэффективности лечения и делает применение препарата недостаточно обоснованным в отсутствие антибиотикограммы.

Существенных различий в динамике антибиотикорезистентности штаммов *M. catarrhalis* к протестированным антимикробным препаратам за изучаемый период не выявлено.

В отечественной литературе содержится мало сведений об уровнях резистентности штаммов *M. catarrhalis* к антимикробным препаратам, что, вероятно, связано с недооценкой клинической значимости и определенными трудностями выделения. Так, сбор биоматериала, как правило, осуществляет средний медицинский персонал, возможно, недостаточно обученный, а то и сам пациент; не во всех практических лабораториях есть качественные питательные среды для первичного посева материала; *M. catarrhalis* необходимо дифференцировать с

видами-комменсалами непатогенных нейссерий, которые часто выделяются из клинических респираторных образцов, являясь контаминантами мокроты и бронхоальвеолярного лаважа. Кроме того, до ноября 2014 г. (фактически – до 2015 г.) в нормативных документах отсутствовали критерии оценки тестирования *M. catarrhalis* к антибиотикам, включающие методику определения чувствительности, используемые среды и интерпретацию полученных результатов.

Достоверных различий в антибиотикочувствительности у штаммов *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, выделенных при ЛОР-патологии в сравнении с внебольничными бронхолегочными заболеваниями, не выявлено.

В доступной нам литературе не удалось отыскать исследования по антибиотикорезистентности штаммов *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, выделенных при ЛОР-патологии и внебольничных бронхолегочных заболеваниях у детей в России за 2013-2015 гг., что, с одной стороны, послужило поводом для написания данной статьи, но, с другой стороны, не позволило провести корректное сравнение своих локальных данных.

Несмотря на то, что в исследовании показана резистентность клинических штаммов *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, выделенных при внебольничных бронхолегочных заболеваниях и ЛОР-патологии у детей, эти микроорганизмы могут явиться причиной и других нозологических форм, включая менингит и сепсис. Большинство выделенных штаммов *H. influenzae* имели капсулу и относились к I, II и III биотипу. Кроме того, в проведенном нами исследовании по серотипированию штаммов *S. pneumoniae* методом мультиплексной ПЦР наблюдалось совпадение серотипов, выделенных при сепсисе и менингите, с серотипами, полученными от детей при внебольничных бронхолегочных заболеваниях и ЛОР-патологии [42]. В связи с этим результаты определения резистентности к антимикробным препаратам на Среднем Урале могут быть использованы для стартовой терапии любых инфекций в нашем регионе, в этиологической структуре которых имеют место эти возбудители.

## Заключение

При выборе антибиотиков для эмпирической терапии необходимо использовать локальные данные микробиологического мониторинга антибиотикорезистентности, так как при обнаружении 10-20% и более устойчивых штаммов их нельзя рекомендовать для этой цели. *H. influenzae* высокочувствительна к β-лактамам антибиотикам. Увеличение доли устойчивых к пенициллину (33%) и другим β-лактамам штаммов пневмококка требует дальнейшего наблюдения. Высокая частота (91,7%) β-лактамазопродуцирующих штаммов *M. catarrhalis* делает сомнительным использование пенициллинов для лечения таких инфекций; при выявлении их в ассоциации с микроорганизмами, чувствительными к β-лактамам, необходимо назначение ингибиторзащищенных β-лактамов или других антибиотиков по результатам тестирования.

## Литература

- Rozinova N.N., Mizernickij Ju.L., editors. Chronic lung diseases in children. Moskva: Praktika, 2011. Russian. (Розина Н.Н., Мизерницкий Ю.Л., редакторы. Хронические заболевания легких у детей. Москва: Практика, 2011.).
- Kosenko I.M. Antibacterial therapy for community-acquired respiratory and ENT infections: new opportunities in overcoming resistance. Farmateka. 2011;(18):15-20. Russian. (Косенко И.М. Антибактериальная терапия внебольничных респираторных и лор-инфекций: новые возможности в преодолении резистентности. Фарматека. 2011;(18):15-20.).
- Kunel'skaja N.L., Ivojlav A.Ju., Pakina V.R., Janovskij V.V., Pavlikova E.V. Rational antimicrobial therapy for acute otitis media in children. Farmateka. 2015;(14):51-54. Russian. (Кунельская Н.Л., Ивойллов А.Ю., Пакина В.Р., Яновский В.В., Павликова Е.В. Рациональная антимикробная терапия острых средних отитов у детей. Фарматека. 2015;(14):51-54.).
- Krjukov A.I., Kunel'skaja N.L., Ivojlav A.Ju., et al. Principles of therapy of acute bacterial sinusitis in childhood. Farmateka. 2016;(4):48-51. Russian. (Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Ивойллов А.Ю. и соавт. Принципы терапии острого бактериального синусита в детском возрасте. Фарматека. 2016;(4):48-51.).
- Nosulja E.V. Clinical aspects of antibiotic therapy of acute sinusitis. Lechashij vrach. 2011;(9). Russian. (Носуля Е.В. Клинические аспекты антибиотикотерапии острого синусита. Лечащий врач. 2011;(9)).
- Community-acquired pneumonia in adults: practical recommendations for diagnosis, treatment and prevention. Russian Respiratory Society. Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. A manual for doctors. Moskva, 2010. Russian. (Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Российское респираторное общество. Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. Пособие для врачей. Москва 2010.).
- Clinical recommendations for the diagnosis, treatment and prevention of severe community-acquired pneumonia in adults. Russian Respiratory Society. Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. Moskva, 2014. Russian. (Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых. Российское респираторное общество. Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. Москва 2014.).
- Beasley V., Joshi P.V., Singanayagam A., Molyneux P.L., Johnston S.L., Mallia P. Lung microbiology and exacerbations in COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2012;7:555-569.
- Zajcev A.A., Sinopal'nikov A.I. Macrolides in the regimens of antibacterial therapy of the community-acquired infection of the lower respiratory tract. Russkij medicinskij zhurnal. 2014;25:1824. Russian. (Зайцев А.А., Синопальников А.И. Макролиды в режимах антибактериальной терапии внебольничной инфекции нижних дыхательных путей. Русский медицинский журнал. 2014;25:1824.).
- Majanskij N.A., Aljab'eva N.M., Lazareva M.A., et al. Antimicrobial Susceptibility, Clonal and Serotype Diversity of Streptococcus pneumoniae Isolated from Children with Acute Otitis Media in Moscow. Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija. 2016;18(2):84-92. Russian. (Маянский Н.А., Алябьева Н.М., Лазарева М.А. и соавт. Чувствительность к антибиотикам, клональная и серотиповое разнообразие пневмококков у детей с острым средним отитом в г. Москве. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2016;18(2):84-92.).
- Protasova I.N., Per'janova O.V., Bahareva N.V., et al. Antimicrobial Susceptibility of Pediatric Streptococcus pneumoniae Isolates in Krasnojarsk. Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija. 2014;16(2):144-148. Russian. (Протасова И.Н., Перьянова О.В., Бахарева Н.В. и соавт. Чувствительность к антибиотикам пневмококков, выделенных у детей города Красноярск. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2014;16(2):144-148.).
- Sivaja O.V., Kozlov R.S., Krechikova O.I., et al. Antimicrobial Resistance of Haemophilus influenzae in Russia: Results of Multicenter Study «PeGASus». Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija. 2014;16(1):54-69. Russian. (Сивая О.В., Козлов Р.С., Кречикова О.И. и соавт. Антибиотикорезистентность Haemophilus influenzae в России: результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2014;16(1):54-69.).
- Murav'ev A.A., Chagarjan A.N., Bratus' E.V., et al. Serological Characteristics and Antimicrobial Susceptibility of Streptococcus pneumoniae Isolated from Children Under 5 Years and Patients >65 Years in Belarus and Ukraine. Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija. 2013;15(2):147-158. Russian. (Муравьев А.А., Чагарян А.Н., Братусь Е.В. и соавт. Серологическая характеристика и чувствительность к антибиотикам серотипов Streptococcus pneumoniae, циркулирующих в различных регионах Беларуси и Украины, выделенных у детей до 5 лет и пациентов старше 65 лет. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2013;15(2):147-158.).
- Kozlov R.S., Chagarjan A.N., Kozlova L.V., Murav'ev A.A. Serological Characteristics and Antimicrobial Susceptibility of Streptococcus pneumoniae Isolated from Children 0-5 Years of Age in Different Regions of Russia. Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija. 2011;13(2):177-187. Russian. (Козлов Р.С., Чагарян А.Н., Козлова Л.В., Муравьев А.А. Серологическая характеристика и чувствительность к антибиотикам пневмококков, выделенных у детей в возрасте до 5 лет в отдельных регионах Российской Федерации. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2011;13(2):177-187.).
- Laboratory diagnosis of community-acquired pneumonia. Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, October 21, 2013. Methodology guidelines 4.2.3115-13. Russian. (Лабораторная диагностика внебольничных пневмоний. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 21 октября 2013 г. Методические указания 4.2.3115-13.).
- Kozlov R.S., Sivaja O.V., Krechikova O.I., et al. Antimicrobial Resistance of Streptococcus pneumoniae in Russia over the 1999-2009: Results of Multicenter Prospective Study PEHASus. Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija. 2010;12(4):329-341. Russian. (Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречикова О.И. и соавт. Динамика резистентности Streptococcus pneumoniae к антибиотикам в России за период 1999-2009гг. (результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС). Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2010;12(4):329-341.).
- Kozlov R.S., Krechikova O.I., Murav'ev A.A., et al. Incidence of Community-Acquired Pneumonia and Acute Otitis Media in Children 0-5 Years in Russia and Role of S. pneumoniae or H. influenzae in the Etiology of the Diseases. Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija. 2013;15(4):246-259. Russian. (Козлов Р.С., Кречикова О.И., Муравьев А.А. и соавт. Результаты исследования распространенности в России внебольничной пневмонии и острого среднего отита у детей в возрасте до 5 лет (PAPIRUS). Роль S. pneumoniae и H. influenzae в этиологии данных заболеваний. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2013;15(4):246-259.).
- Mayanskiy N., Alyabieva N., Ponomarenko O., et al. Bacterial etiology of acute otitis media and characterization of pneumococcal serotypes and genotypes among children in Moscow, Russia. Pediatric Infectious Dis J. 2015;34(3):255-260.
- Majanskij N.A., Aljab'eva N.M., Ivanenko A.M., et al. Bacterial etiology of acute otitis media in children under 5 years of age: the role of Streptococcus pneumoniae. Voprosy diagnostiki v pediatrii. 2013;(3):5-13. Russian. (Маянский Н.А., Алябьева Н.М., Иваненко А.М. и соавт. Бактериальная этиология острого среднего отита у детей до 5 лет: роль Streptococcus pneumoniae. Вопросы диагностики в педиатрии. 2013;(3):5-13.).
- Gurov A.V. Clinical-microbiological evaluation of foci of purulent-septic diseases in otorhinolaryngology. PhD Thesis: M., 2011. Russian. (Гуров А.В. Клинико-микробиологическая оценка очагов гнойно-септических заболеваний в оториноларингологии [автореферат диссертации]. ГБУЗ «Московский научно-практический Центр оториноларингологии». М.; 2011.).
- Versalovic J., editor. Manual of Clinical Microbiology. 10th edition. Volume 1 and 2. Washington: ASM PRESS; 2011.
- Tamang M.D., Dey S., Makaju R.K., et al. Prevalence of Moraxella catarrhalis of the respiratory tract in elderly patients. Kathmandu Univ Med J. 2005;3(9):39-44.
- Murphy T.F., Parameswaran G. Moraxella catarrhalis a Human Respiratory Tract Pathogen. Clin Infect Dis. 2009;49(1):124-131.
- Broides A., Dagan R., Greenberg D., Givon-Lavi N., Leibovitz E. Acute otitis media caused by Moraxella catarrhalis epidemiologic and clinical characteristics. Clin Infect Dis. 2009;49(11):1641-1647.
- Perez A.C. Interactions between Streptococcus pneumoniae and Moraxella catarrhalis in polymicrobial communities affect antimicrobial resistance and survival in vivo [dissertation]. Wake Forest Univ.; 2014.
- Svistushkin V.M., Andreeva I.V., Stecjuk O.U. Review of Current Guidelines on the Management of Pediatric Patients with Acute Bacterial Rhinosinusitis. Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija.

- 2012;14(3):176-190. Russian. (Свиштушкин В.М., Андреева И.В., Стецюк О.У. Обзор современных рекомендаций по тактике ведения пациентов с острым бактериальным риносинуситом в педиатрической практике. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2012;14(3):176-190.)
27. Radcig E.Ju., Pivneva N.D., Kotova E.N., Ermilova N.V., Bogomil'skij M.R. Efficacy of III generation oral cephalosporin in children with ENT pathology. *Lechashhij vrach*. 2014;(10):52-4. Russian. (Радциг Е.Ю., Пивнева Н.Д., Котова Е.Н., Ермилова Н.В., Богомилский М.Р. Эффективность перорального цефалоспорино III поколения при ЛОР-патологии у детей. *Лечащий врач*. 2014;(10):52-4.)
  28. Jakovlev S.V., Sidorenko S.V., Rafal'skij V.V., Spichak T.V., eds. Strategy and tactics of rational use of antimicrobial agents in outpatient practice: Russian practical recommendations. M.: Presto;2014. Russian. (Яковлев С.В., Сидоренко С.В., Рафальский В.В., Спичак Т.В., редакторы. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Российские практические рекомендации. М.: Издательство Престо; 2014.)
  29. Tatochenko V.K., Bakradze M.D., Hohlova T.A., Rogova O.A. Rational antibacterial therapy of respiratory tract infections. Available from: <http://www.remedium.ru/pda/doctor/detail.php?ID=65131>. Russian. (Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д., Хохлова Т.А., Рогова О.А. Рациональная антибактериальная терапия инфекций дыхательных путей. Доступно по адресу: <http://www.remedium.ru/pda/doctor/detail.php?ID=65131>.)
  30. Susceptibility testing of microorganisms to antibacterial drugs. Federal Center for Sanitary and Epidemiological Control of the Russian Ministry of Health. Methodology guidelines 4.2.1980-04. Russian. (Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России. Методические указания 4.2.1980-04.)
  31. Susceptibility testing of microorganisms to antibacterial drugs. Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. Clinical guidelines. Version 2014-11. Russian. (Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. Клинические рекомендации. Версия 2014-11.)
  32. Susceptibility testing of microorganisms to antibacterial drugs. Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. Clinical guidelines. Version 2015-02. Russian. (Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. Клинические рекомендации. Версия-2015-02.)
  33. Boronina L.G., Bliнова S.M., Lavrinenko E.V. Comparative characteristics of antibiotic susceptibility of the main pathogens that cause out-of-hospital infections of the respiratory system in children in the Middle Urals in 2005-2007. *Ural'skij medicinskij zhurnal*. 2008;53(13):28-35. Russian. (Боронина Л.Г., Блинова С.М., Лавриненко Е.В. Сравнительная характеристика антибиотикочувствительности основных патогенов, вызывающих внебольничные инфекции дыхательной системы у детей на Среднем Урале в 2005-2007 гг. *Уральский медицинский журнал*. 2008;53(13):28-35.)
  34. Yawei Z., Feife Z., Hui W., et al. Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* isolated from community-acquired respiratory tract infections in China: Results from the CARTIPS Antimicrobial Surveillance Program. *J Glob Antimicrob Resist*. 2016;5:36-41.
  35. A. Guèye Ndiaye, Hounkponou Edwige, Fatou Bintou Guèye, Cheikh Saad Bouh Boye. Trend in Antibiotic Resistance of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* strains Isolated from community Acquired Respiratory Tract Infections in Dakar, Senegal Between 2005 and 2008. *Microbiol Insights*. 2010;3:45-52.
  36. Tudose C., Bumbacea D., Bogdan M., Group BACTRO. Antibiotic resistance of *S. pneumoniae* and *H. influenzae* strains isolated from patients with community acquired respiratory tract infections. BACTRO multicenter, multidisciplinary study. *Pneumologia*. 2011;60(1):30-35.
  37. Angoulvant F., Cohen R., Doit C., et al. Trends in antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* isolated from nasopharyngeal flora in children with acute otitis media in France before and after 13 valent pneumococcal conjugate vaccine introduction. *BMC Infect Dis*. 2015;15:236-244.
  38. Pillar C.M., Thornsberry C., Sahn D.F. Susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* Collected Across Europe and Asia to Levofloxacin and Other Respiratory Agents; Results from GLOBAL Surveillance (1997-2007). *Penetration*. 2010;14-22.
  39. Daoud Z., Hanna N., Cocosaki A. Patterns of susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* at a university hospital. Proceedings of the 15th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Copenhagen, Denmark, 2-5 April 2005. Abstr. 1461.
  40. Kozlov R.S., Suhorukova M.V., Sivaja O.V., et al. Susceptibility to antimicrobial agents of clinical strains *Streptococcus pneumoniae*, isolated in different regions of the Russian Federation in 2010-2013. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. 2015;17(2):31. Russian. (Козлов Р.С., Сухорукова М.В., Сивая О.В. и соавт. Чувствительность к антимикробным препаратам клинических штаммов *Streptococcus pneumoniae*, выделенных в различных регионах РФ в 2010-2013 гг. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2015;17(2):31.)
  41. Chen H.H., Li H.C., Su L.H., Chiu C.H. Fluoroquinolone-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* isolates from a medical center in the pneumococcal conjugate vaccine era. *J Microbiol Immunol Infect*. 2016 Jun 2. pii: S1684-1182(16)30044-5.
  42. Samatova E.V., Druj A.M., Caur G.A., Boronina L.G. Serotyping of strains of *Streptococcus pneumoniae* by multiplex PCR, isolated in children in the Middle Urals. *Jepidemiologija i infekcionnye bolezni*. 2012;(5):26-30. Russian. (Саматова Е.В., Друй А.М., Цаур Г.А., Боронина Л.Г. Серотипирование штаммов *Streptococcus pneumoniae* методом мультиплексной ПЦР, выделенных у детей на Среднем Урале. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2012;(5):26-30.)