

УДК 615.33.015.44:579.843.94

## Чувствительность к антибиотикам *Haemophilus influenzae*, выделенных у здоровых детей из организованных коллективов

Л.С. Страчунский<sup>1</sup>, О.И. Кречикова<sup>2</sup>, Г.К. Решедько<sup>1</sup>, О.У. Стецюк<sup>1</sup>, О.А. Егорова<sup>1</sup>, М.М. Кандалов<sup>1</sup>, Л.М. Бойко<sup>1</sup>, Е.Л. Рябкова<sup>1</sup>, Г.Д. Тарасова<sup>3</sup>, Б.М. Блохин<sup>4</sup>

<sup>1</sup> НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия

<sup>2</sup> Смоленский областной центр Госсанэпиднадзора, Смоленск, Россия

<sup>3</sup> Российский государственный медицинский университет, Москва, Россия

<sup>4</sup> Московский научно-исследовательский институт уха, горла и носа, Москва, Россия

Исследована эпидемиология антибиотикорезистентности назофарингеальных штаммов *Haemophilus influenzae*, выделенных у здоровых детей, посещавших детские организованные коллективы городов Москвы, Смоленска и Ярцево. *H. influenzae* выделена у 44% детей. Чувствительность к антибактериальным препаратам определяли с помощью Е-тестов. Резистентность гемофильной палочки, включая штаммы с промежуточным уровнем устойчивости, составила к ампициллину 2,1%, к амоксициллину/кла-

вуланату – 0,6%, к цефаклору – 0,6%, к ко-тримоксазолу – 20,9%. К кларитромицину были выявлены только штаммы с промежуточным уровнем резистентности. Ввиду высокой частоты устойчивости гемофильной палочки к ко-тримоксазолу, использование его в амбулаторной практике для лечения инфекций дыхательных путей необходимо ограничить.

**Ключевые слова:** антибиотикорезистентность, гемофильная палочка, бактерионосительство.

## Resultst of the Multicentre study of Nasopharyngeal Isolates of *Haemophilus influenzae* from Healthy Children in Day-Care Centers

L.S. Stratchounski<sup>1</sup>, O.I. Kretchikova<sup>2</sup>, G.K. Reshedko<sup>1</sup>, O.U. Stetciouk<sup>1</sup>, O.A. Egorova<sup>1</sup>, M.M. Kandalov<sup>1</sup>, L.M. Boyko<sup>1</sup>, E.L. Ryabkova<sup>1</sup>, G.D. Tarasova<sup>3</sup>, B.M. Blokhin<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

<sup>2</sup> Smolensk Regional Center for Epidemiology and Hygiene, Smolensk, Russia

<sup>3</sup> Russian State Medical University, Moscow, Russia

<sup>4</sup> Moscow Research Institute of Ear, Throat and Nose, Moscow, Russia

The rates of nasopharyngeal carriage of *Haemophilus influenzae* and epidemiology of its antimicrobial resistance in healthy children from day-care

centers have been investigated. The overall rate of nasopharyngeal *H. influenzae* carriage was 44%. The susceptibility testing was performed by E-tests. The resistance rates (including intermediately resistant strains) was: 2,1% to ampicillin, 0,6% to amoxycillin/clavulanate, 0,6% to cefaclor, 18,7 to clarithromycin (only intermediate resistance), 20,9% to trymethoprim/sulphamethoxazole. The

Контактный адрес:

Галина Константиновна Решедько

214019, Смоленск, а/я 5

Факс: (0812) 61-12-94

Эл. почта: galina@antibiotic.ru

antimicrobial resistance profiles varied in different centers. The clinical use of trimethoprim/sulphamethoxazole in respiratory tract infections

should be restricted because of the high resistance of *H. influenzae* to this antimicrobial.

**Key words:** antimicrobial resistance, *Haemophilus influenzae*, carriage.

## Введение

Эффективное этиотропное лечение инфекций, вызываемых гемофильной палочкой (*Haemophilus influenzae*), невозможно без учета эпидемиологических данных о ее чувствительности к антибактериальным препаратам [1].

В отечественных публикациях появляются спорные сведения о высокой частоте устойчивости *H. influenzae* к ряду антибактериальных препаратов, в том числе к аминопеницилинам, цефалоспорином и макролидам [2, 3, 4]. Основная их причина – отсутствие в нашей стране стандартных рекомендаций по тестированию этого возбудителя, включающих методику определения чувствительности, используемые среды и критерии интерпретации получаемых результатов.

С целью выяснения реальной картины антибиотикорезистентности нами проведено исследование чувствительности *H. influenzae*, выделенных из носоглотки здоровых детей, посещавших детские дошкольные коллективы, к ампициллину, амоксициллину/клавуланату, цефаклору, эритромицину, рокситромицину, кларитромицину и ко-тримоксазолу.

## Материал и методы исследования

В исследование были включены штаммы *H. influenzae*, выделенные из носоглотки здоровых детей, посещавших детские дошкольные организованные коллективы городов Москвы, Смоленска и Ярцево. Отбирали детей с нормальной температурой тела, не имевших катаральных явлений и не получавших антибактериальных препаратов в последние 2 нед.

Клинический материал из носоглотки брали с помощью гибких тампонов с альгинатом кальция (Fisher Scientific, США), после чего сразу засеивали на чашки с шоколадным агаром. Чашки транспортировали в бактериологическую лабораторию Госсанэпиднадзора Смоленской области. Время от забора материала до поступления в лабораторию не превышало 12 ч.

Идентификацию проводили на основании морфологии колоний на шоколадном агаре, резистентности к бацитрацину (10 мкг), потребности в X и V факторах и по биохимическим признакам (API NH, биоМерье, Франция). Продукцию  $\beta$ -лактамаз определяли, используя диски с нитроцефином.

Чувствительность исследовали с помощью E-тестов (AB Biodisk, Швеция) на среде НТМ (*Haemophilus Test Medium*), рекомендованной NCCLS (Национальным комитетом по клиническим лабораторным стандартам США) [5]. Среда НТМ готовили в лаборатории на основе агара Мюллера–Хинтон с добавлением дрожжевого экстракта (Oxoid, Великобритания) до конечной концентрации 5 мкг/мл и специальных добавок – НТМ supplement (Oxoid, Великобритания), содержащих необходимые для роста *H. influenzae* факторы X (гематин) и V (НАД) в конечных концентрациях 15 мкг/мл среды.

Для тестирования использовали суспензию точной культуры *H. influenzae*, соответствующую стандарту мутности 0,5 по МакФарланду. Чашки инкубировали в течение 16–18 ч при температуре 35 °С в CO<sub>2</sub>-инкубаторе (5–7% CO<sub>2</sub>). Определяли значения *минимальной подавляющей концентрации* (МПК) ампициллина (AM), амоксициллина/клавуланата (XL), цефаклора (CF), эритромицина (ER), рокситромицина (RO), кларитромицина (CH), ко-тримоксазола (TS). Для интерпретации результатов определения чувствительности использовали критерии NCCLS [5].

Для контроля качества определения чувствительности использовали штаммы, рекомендованные NCCLS: *H. influenzae* ATCC 49247 и ATCC 49766. Для контроля качества определения чувствительности к ингибиторозащищенным пеницилинам использовали контрольный штамм *Escherichia coli* ATCC 35218.

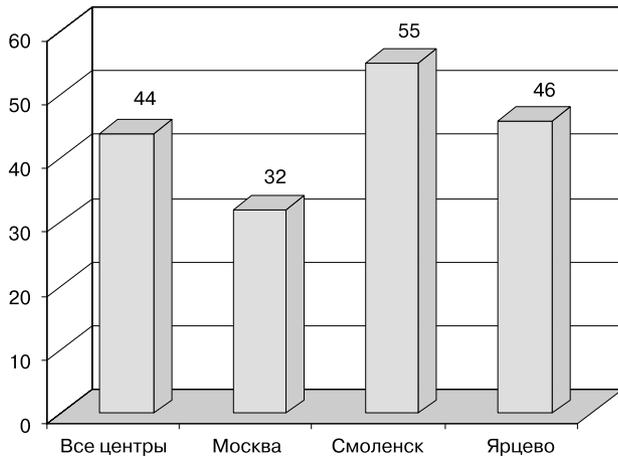
Анализ результатов проводили с использованием компьютерной программы M-Lab (НИИАХ, Смоленск).

## Результаты исследования

Обследованы 733 здоровых ребенка в детских садах Москвы, Смоленска и Ярцево, из которых у 322 (43,9%) была выделена *H. influenzae*. Частота носительства составила в Смоленске 55%, в Москве – 32%, в Ярцево – 46% (рис. 1).

Активность антибактериальных препаратов в отношении 300 штаммов *H. influenzae* представлена в табл. 1, 2 и на рис. 2.

Наиболее активными антибактериальными препаратами в отношении исследованных штаммов



**Рис. 1.** Частота выделения *H. influenzae* от здоровых детей, %

*H. influenzae* были  $\beta$ -лактамы. Амоксициллин/клавуланат и цефаклор, к которым были чувствительны 99,4% штаммов, незначительно превосходили по активности ампициллин, чувствительность к которому составила 97,9%.

Резистентными к ампициллину были 3 (0,9%) штамма *H. influenzae*. Один из них имел МПК ампициллина 128 мг/л, но был чувствителен к амоксициллину/клавуланату и цефаклору. Тест с нитроцефином подтвердил продукцию  $\beta$ -лактамаз этим микроорганизмом. Резистентность к ампициллину у 2 других штаммов скорее всего не являлась результатом выработки  $\beta$ -лактамаз (отрицательный результат теста с нитроцефином).

Данные изоляты были также устойчивы к амоксициллину/клавуланату и цефаклору. Четыре (1,3%) штамма *H. influenzae* обладали промежуточным уровнем устойчивости к ампициллину, но были чувствительны к амоксициллину/клавуланату и цефаклору, а тест с нитроцефином не выявил продукцию  $\beta$ -лактамаз.

Таким образом, частота продуцентов  $\beta$ -лактамаз у *H. influenzae* составила 0,3%. Все устойчивые к ампициллину штаммы были выделены в Смоленске.

Здесь была также выделена одна гемофильная палочка с промежуточным уровнем устойчивости к ампициллину. Из штаммов *H. influenzae*, выделенных в Москве, 3 (4,1%) были умеренно резистентны к ампициллину при сохранении чувствительности к амоксициллину/клавуланату и цефаклору. В Ярцево все штаммы были чувствительны к  $\beta$ -лактамам.

Из макролидов самые низкие значения МПК наблюдались у эритромицина (МПК<sub>50</sub> – 4 мг/л, МПК<sub>90</sub> – 8 мг/л). Для рокситромицина МПК<sub>50</sub> составила 16 мг/л, МПК<sub>90</sub> – 32 мг/л. МПК<sub>50</sub> кларитромицина – 6 мг/л, МПК<sub>90</sub> – 12 мг/л. К кларитромицину были чувствительными 81,3% штаммов *H. influenzae*. В Москве МПК<sub>90</sub> рокситромицина составила 48 мг/л, в то время как в Смоленске и Ярцево – 32 и 24 мг/л соответственно. Для эритромицина МПК<sub>90</sub> в Москве и Смоленске составила 8 мг/л, в то время как в Ярцево – 4 мг/л. К кларитромицину в Москве были чувствительны только 67,6% штаммов *H. influenzae* по сравнению с 84,7% в Смоленске. В Ярцево все штаммы были чувствительны к кларитромицину.

Ко-тримоксазол обладал относительно низкой активностью в отношении *H. influenzae*: 20,3% штаммов были резистентны, 0,6% обладали промежуточным уровнем устойчивости. Самая высокая устойчивость наблюдалась в Москве, где резистентные штаммы составили 24,3%, несколько ниже в Смоленске – 21,1%. В Ярцево уровень устойчивости к ко-тримоксазолу составил 5,9%.

Два штамма (0,6%) обладали множественной устойчивостью к ампициллину, амоксициллину/клавуланату, цефаклору, ко-тримоксазолу и были умеренно резистентны к кларитромицину.

Распределение МПК исследованных штаммов представлено на рис. 3–9.

### Обсуждение результатов исследования

Выявленная частота выделения *H. influenzae* из назофарингеальных мазков у здоровых детей существенно не отличалась от результатов подобных ис-

**Таблица 1.** Активность исследуемых антибиотиков в отношении *H. influenzae*

Антибиотик	n	R, %	I, %	S, %	МПК <sub>50</sub>	МПК <sub>90</sub>	Диапазон МПК
Ампициллин	300	0,9	1,2	97,9	0,19	0,38	0,016–128
Амоксициллин/клавуланат	300	0,6	0	99,4	0,5	1	0,016–8
Цефаклор	300	0,6	0	99,4	1	3	0,25–32
Эритромицин	300	–	–	–	4	8	1–16
Кларитромицин	300	0	18,7	81,3	6	12	1–24
Рокситромицин	300	–	–	–	16	32	4–128
Ко-тримоксазол	300	20,3	0,6	79,1	0,125	32	0,016–32

Таблица 2. Распределение популяции *H. influenzae* по значениям МПК исследованных антибиотиков, %

Антибиотик	0,016	0,032	0,047	0,064	0,094	0,125	0,19	0,25	0,38	0,5	0,75	1	1,5	2	3	4	6	8	12	16	24	32	48	64	128
Ампициллин	0,5	0,5	0,5	3	8	22	3	5	26	25	11	26	6	3	2	2	1	0,5							0,5
Амоксициллин/клавуланат	0,5	0,5	0,5	3	8	22	3	5	26	25	11	26	6	3	2	1	0,5	1							0,5
Цефаклор								1	2	6	12	34	25	7	5	3	4	4	2	1				1	
Эритромицин												1	3	10	20	37	17	9	2	1					
Кларитромицин												2	10	23	23	13	4	2							
Рокситромицин												2	6	16	21	24	15	11	2,5	2					0,5
Ко-тримоксазол	0,5	1	7	14	19	20	10	5	2	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5

следований в других странах.

Во Франции при исследовании здоровых детей, посещавших организованные коллективы, частота выделения *H. influenzae* составила 43% [6], в то время как в нашей работе – 44%. По другим данным, частота назофарингеального носительства гемофильной палочки у детей в возрасте от 3 до 12 лет была ниже и составила в Швейцарии 39,1% [7], в Пакистане – 28,6% [8], Коста-Рике 27,9% [9].

Поскольку *H. influenzae*, колонизирующие носоглотку, могут в дальнейшем вызывать инфекции верхних дыхательных путей [10, 11, 12], исследование чувствительности к антибиотикам назофарингеальных штаммов имеет большое практическое значение, так как может служить ориентиром при выборе антибиотиков для эмпирической антибактериальной терапии [13].

Из результатов исследования можно сделать вывод, что устойчивость *H. influenzae* к ампициллину не является терапевтической проблемой у детей в Москве, Смоленске и Ярцево Смоленской области. Так, уровень резистентности штаммов к ампициллину составил 2,1%, что значительно ниже показателей, по-

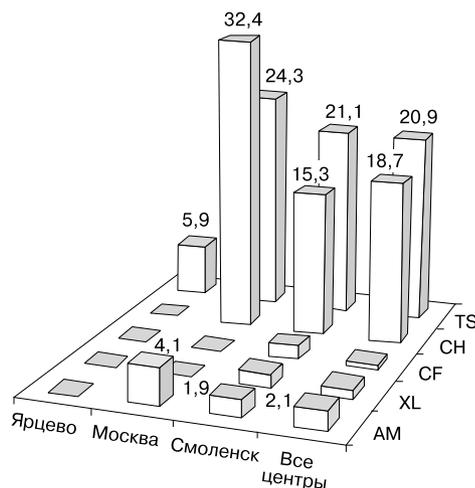


Рис. 2. Частота резистентности (I + R) *H. influenzae* к антибиотикам, %

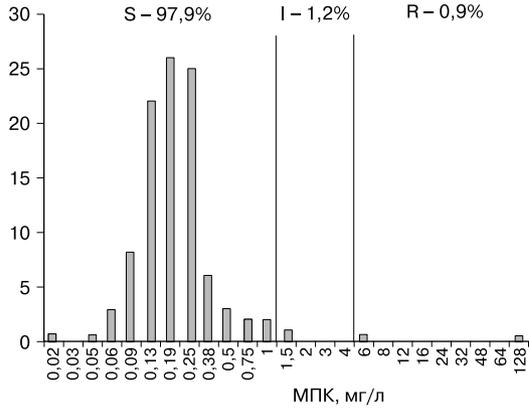
лученных в многоцентровом исследовании Alexander Project, где резистентность к ампициллину у клинических штаммов *H. influenzae* варьировала от 20,6 до 24,3% [15].

Основной механизм устойчивости *H. influenzae* к аминопеницилинам – продукция плазмидных TEM-1  $\beta$ -лактамаз, которые составляют более 90% от числа всех  $\beta$ -лактамазопродуцирующих штаммов [16]. Помимо плазмидной резистентности у около 8% штаммов резистентность к  $\beta$ -лактамам обусловлена синтезом хромосомной  $\beta$ -лактамазы ROB-1 [16].

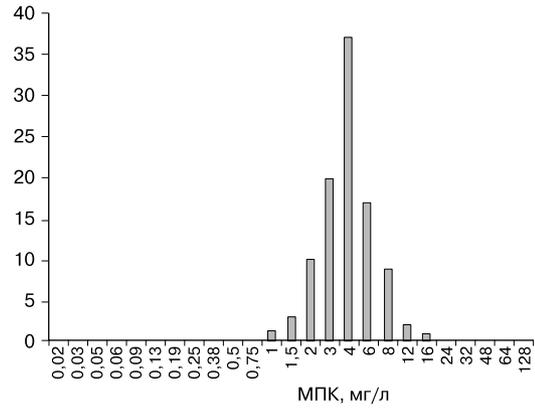
Однако резистентность гемофильной палочки к  $\beta$ -лактамам может быть обусловлена не только продукцией  $\beta$ -лактамаз. В последнее время стали появляться данные о штаммах *H. influenzae*, устойчивых к ампициллину и амоксициллину и не продуцирующих  $\beta$ -лактамазы [17]. Такие микроорганизмы получили название BLNAR ( *$\beta$ -lactamase-negative ampicillin-resistance*). Их устойчивость связана с изменением пенициллинсвязывающих белков или снижением проницаемости наружной клеточной мембраны, в результате чего они становятся резистентными к ингибиторозащищенным пенициллинам и к отдельным цефалоспорином [18].

В 1995 г. появилось первое сообщение о штаммах *H. influenzae*, продуцировавших  $\beta$ -лактамазы, отличающихся резистентностью к амоксициллину/клавуланату и поэтому обозначенных как BLPACR ( *$\beta$ -lactamase-producing and amoxicillin-clavulanate-resistant*) [19].

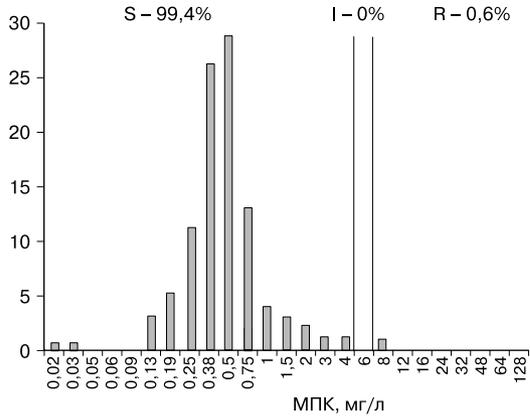
Возможные объяснения этого феномена – гиперпродукция  $\beta$ -лактамаз TEM-1 и ROB-1, продукция измененных  $\beta$ -лактамаз, устойчивых к действию клавулановой кислоты, а также нового типа



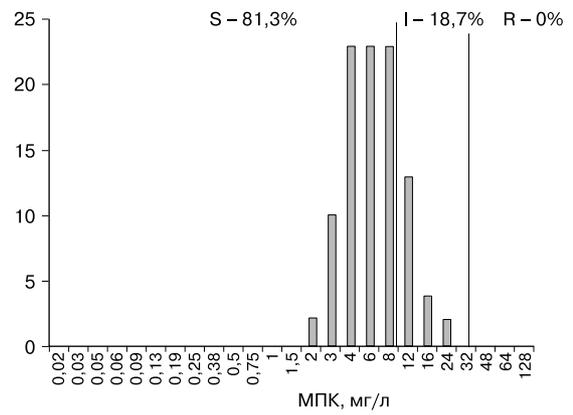
**Рис. 3.** Распределение исследованных штаммов *H. influenzae* по МПК ампициллина, %



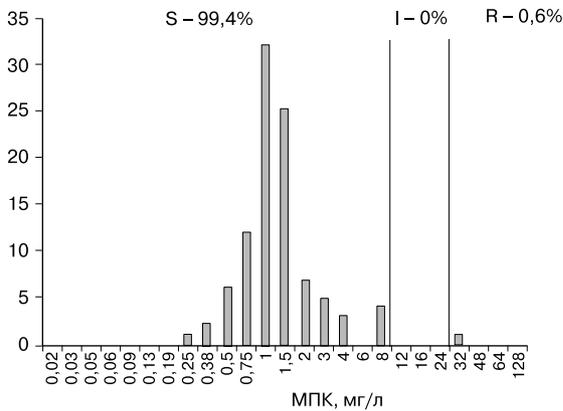
**Рис. 6.** Распределение исследованных штаммов *H. influenzae* по МПК эритромицина, %



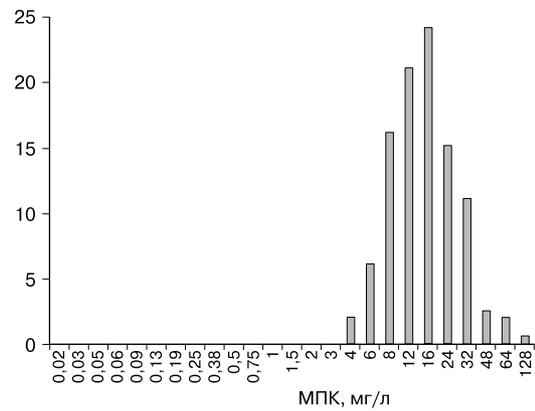
**Рис. 4.** Распределение исследованных штаммов *H. influenzae* по МПК амоксициллина/клавуланата, %



**Рис. 7.** Распределение исследованных штаммов *H. influenzae* по МПК кларитромицина, %



**Рис. 5.** Распределение исследованных штаммов *H. influenzae* по МПК цефаклора, %



**Рис. 8.** Распределение исследованных штаммов *H. influenzae* по МПК рокситромицина, %

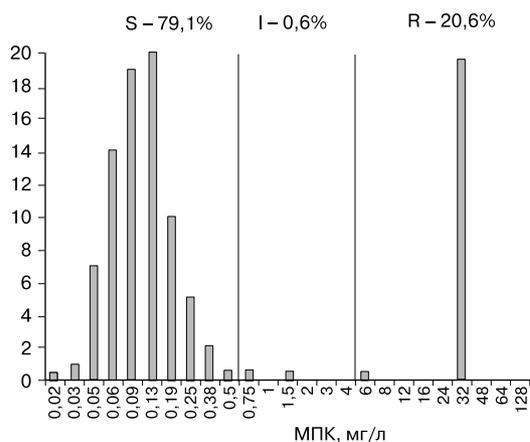


Рис. 9. Распределение исследованных штаммов *H. influenzae* по МПК ко-тримоксазола, %

$\beta$ -лактамаз, которые эффективно не подавляются клавуланатом, выработка измененных пенициллинсвязывающих белков в дополнение к продукции типичных  $\beta$ -лактамаз TEM-1 и ROB-1 [28]. Имеются лишь единичные сообщения о выделении VLPACR гемофильных палочек [19].

В данном исследовании только у 1 (0,3%) штамма *H. influenzae* была выявлена продукция  $\beta$ -лактамаз, что значительно ниже, чем в исследованиях, проведенных в Швейцарии – 8,6% [7] и во Франции – 41,6% [20]. Следует отметить, что даже в пределах одной страны в различных регионах эта частота может существенно отличаться. Так, например, во Франции в различных регионах продукция  $\beta$ -лактамаз у штаммов *H. influenzae* варьировала от 0 до 84,1% [20].

Два штамма *H. influenzae*, характеризовавшиеся устойчивостью к ампициллину, амоксициллину/клавуланату и цефаклору, вероятно, являлись представителями категории BLNAR. По литературным данным, среди назофарингеальных изолятов *H. influenzae* такие штаммы не выделялись. Однако, по данным Alexander Project, среди клинических штаммов гемофильной палочки BLNAR составили в 1994–1996 гг. в Испании от 1 до 2%, а в Англии – 0,5–0%, во Франции в 1994–1995 гг. – 0,5–0,6% [15].

Полученные результаты свидетельствуют о том, что гемофильные палочки, устойчивые к ампициллину как в результате продукции  $\beta$ -лактамаз, так и вследствие действия других механизмов, в исследованной популяции не распространены, и аминокпенициллины сохраняет высокую активность *in vitro* в отношении штаммов *H. influenzae*, выделяемых у носителей. Однако популяции микроорганизмов могут быть неоднородными в разных регионах, что

подтвердилось при проведении данного исследования в 3 центрах, поэтому существует необходимость получения региональных эпидемиологических данных об антибиотикорезистентности.

Выявление  $\beta$ -лактамазапродуцирующих штаммов и появление BLNAR среди *H. influenzae* требует повышенного внимания к использованию ампициллина в клинической практике, поскольку под влиянием его нерационального применения количество подобных штаммов может возрасти, как это отмечается в других странах [17, 22].

К амоксицилину/клавуланату и цефаклору выявлена одинаковая чувствительность – 99,4%. По данным, полученным при исследовании назофарингеальных изолятов *H. influenzae* в США, чувствительность к амоксицилину/клавуланату составила 94,4%, к цефаклору – 83,3% [13]. По данным Alexander Project за 1992–1996 гг., чувствительность исследованных клинических штаммов гемофильной палочки к амоксицилину/клавуланату варьировала в пределах 99,8–100%, а к цефаклору – 83,5–93,3% [15].

При исследовании чувствительности *H. influenzae* основное внимание уделяют  $\beta$ -лактамам антибиотикам, активность же макролидных антибиотиков определяют реже. Это связано с определенными трудностями при определении чувствительности *H. influenzae* к макролидам.

Эритромицин обладает ограниченной активностью в отношении *H. influenzae*, причем результаты, получаемые *in vitro*, значительно зависят от условий исследования [23]. Этим, а также низкой клинической эффективностью эритромицина при лечении инфекций, вызванных чувствительными *in vitro* к эритромицину штаммами *H. influenzae*, отчасти объясняется отсутствие в NCCLS критериев интерпретации результатов определения чувствительности к эритромицину.

Инкубация в атмосфере CO<sub>2</sub> снижает активность макролидов *in vitro*. Уменьшение pH среды приводит к ионизации макролидов и снижению их активности [24]. Это влияет на интерпретацию результатов тестирования: чувствительные штаммы могут быть отнесены к категории умеренно резистентных или резистентных.

В отношении *H. influenzae* особый интерес среди макролидов представляет кларитромицин, при метаболизме которого *in vivo* образуется активный метаболит 14-гидроксикларитромицин, который в 2–4 раза превосходит исходный субстрат по активности в отношении гемофильной палочки [25, 26]. Однако в лабораторной практике обычно исследуется чувствительность только к эритромицину, что также затрудняет получение достоверной информа-

ции о возможной клинической эффективности кларитромицина.

Наряду с образованием высокоактивного метаболита кларитромицин обладает способностью накапливаться в очаге инфекции, создавая концентрацию, превышающую МПК [27, 28]. Результаты клинических исследований демонстрируют высокую клиническую эффективность кларитромицина при лечении синуситов, обострений хронического бронхита и внебольничных пневмоний, вызванных *H. influenzae* [29, 30].

Кларитромицин одинаково эффективен в отношении  $\beta$ -лактамазоположительных и  $\beta$ -лактамазоотрицательных штаммов. В настоящем исследовании чувствительными к кларитромицину были 81,3% гемофильных палочек, что выше, чем, например, в США [26].

Резистентных к кларитромицину штаммов мы не выявили. Подобная картина наблюдалась при исследовании *H. influenzae*, выделенных из назофарингеальных мазков здоровых детей в Швейцарии [31].

При исследовании чувствительности гемофильной палочки к рокситромицину получены достаточно высокие значения МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> (табл. 3). Однако концентрация рокситромицина в тканях, секрете слизистой оболочки органов дыхания и фагоцитах оказалась в 2–10 раз выше, чем в сыворотке крови [32]. Кроме того, клинические испытания рокситромицина показали его высокую эффективность при лечении инфекций, вызванных *H. influenzae* [33].

Таким образом, для получения достоверной клинической эффективности макролидов чувствительность к ним *in vitro* необходимо рассматривать в комплексе с фармакокинетическими, фармакодинамическими показателями и результатами клинических исследований.

Нами выявлена высокая частота резистентности гемофильной палочки к ко-тримоксазолу (20,9%), что, вероятно, обусловлено частым его назначением в амбулаторной практике. При этом данные по Смоленску и Москве (20,3 и 23% соответственно) значительно не отличаются от американских данных (20,2%) [13].

Однако, по некоторым данным, отмечается менее высокий уровень резистентности к ко-тримоксазолу. Так, в Центрально-Африканской Республике резистентность к ко-тримоксазолу составила 12,3% [14]. При исследовании клинических штаммов *H. influenzae*, по данным Alexander Project, резистентность к ко-тримоксазолу в 1996–1997 гг. в разных странах колебалась от 1,4 до 50% [15].

## Выводы

$\beta$ -Лактамные антибиотики – ампициллин, амоксициллин, амоксициллин/клавуланат и цефаклор – сохраняют высокую активность в отношении *H. influenzae*. Из макролидных антибиотиков относительно высокой активностью *in vitro* против гемофильной палочки обладает кларитромицин. В то же время требует пристального внимания высокий уровень устойчивости к ко-тримоксазолу, хотя активность этого антибиотика в различных регионах отличается.

Следует отметить более благоприятную ситуацию по чувствительности назофарингеальных изолятов *H. influenzae* в Ярцево Смоленской области: более низкие, чем в Смоленске и Москве, значения МПК и уровни резистентности, отсутствие  $\beta$ -лактамазопродуцирующих штаммов.

Результаты исследования показывают, что технически простая процедура сбора назофарингеальных мазков позволяет определять уровень носительства *H. influenzae* у населения и чувствительность выделенных штаммов к наиболее часто используемым антибактериальным препаратам.

Исследования колонизирующих штаммов дают представление об уровне резистентности в популяции данного вида микроорганизма в регионе и возможность проводить рациональную эмпирическую терапию.

Получаемые в подобных исследованиях данные не являются стабильными. Они могут изменяться в зависимости от частоты использования антибактериальных препаратов и варьировать в зависимости от изучаемого региона. Поэтому подобные работы, как и исследование клинических штаммов, необходимо продолжать и в других регионах России.

## Литература

1. Felmingam D. Antibiotic resistance: Do we need new therapeutic approaches? *Chest* 1995; 108:70-8.
2. Катосова Л. К., Волков И.К., Иобидзе М.В., Клокина Л.П., Сидорина Т.М. Особенности микробной флоры

- ры бронхиального секрета детей с хроническими бронхолегочными заболеваниями и муковисцидозом и их антибактериальная терапия. *Вопр охр мат дет* 1987; 8:9-14.
3. Faustova M, Reztsova Y., Solodub T., Moshkevitch I., Vishniakova L. Sensitivity of *Streptococcus pneumoniae*

- and *Haemophilus influenzae* strains isolated from respiratory patients. Clin Microb Infect 1999; 5:274.
4. Таточенко В.К., Катосова Л.К., Федоров А.М. Антибактериальная терапия острых респираторных заболеваний. Рос педиатр журн 1998; 2:61-5.
  5. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Eleventh Informational Supplement. NSSLs Document M100-S11 2001; 21:98-9.
  6. Leroy J., Dupont M., Mermet F., Amsallen D., Jaeger F., Henon T., et al. *Streptococcus pneumoniae* (SP) and *Haemophilus influenzae* (HI) nasopharyngeal (NP) carriage in day-care centers in Eastern France. Proceedings of the 37th ICAAC; 1997 Sept 28–Oct 1; Toronto, Ontario, Canada; 1997.
  7. Liassine N., Gervais A., Hegi R., Strautman G., Suter S., Auckenthaler R. Antimicrobial susceptibility of bacterial pathogens in the oropharynx of healthy children. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1999; 18:217-20.
  8. Mastro T., Nomani N., Ishad Z., Ghafoor A., Fshaukat N., Esko E., et al. Use of nasopharyngeal isolates of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* from children in Pakistan for surveillance for antimicrobial resistance. Pediatr Infect Dis J 1993; 12:824-30.
  9. Vites M., Garcia M, Saenz P., Mora M., Mata L., Saharwal H., et al. Nasopharyngeal colonization in Costa Rican children during the first year of life. Pediatr Infect Dis J 1997; 16:852-8.
  10. Harabuchi Y., Faden H., Yamanaka N., Duffy L., Wolf J., Krystofik D., et al. Nasopharyngeal colonization with nontypeable *Haemophilus influenzae* and recurrent otitis media. J Infect Dis 1994; 170:862-6.
  11. Homoe P., Prag J., Farholt S., Henrichsen J., Horusleth A., Kilian M., Jensen J. High rate of nasopharyngeal carriage of potential pathogens among children in Greenland: results of a clinical survey of middle-ear disease. Clin Infect Dis 1996; 23:1081-90.
  12. Faden H., Duffy L., Wasielewski R., Wolf J., Krystofik D., Tung Y., et al. Relationship between nasopharyngeal colonization and the development of otitis media in children. J Infect Dis 1997; 175:1440-5.
  13. Faden H., Doern G., Wolf J., Blocker M. Antimicrobial susceptibility of nasopharyngeal isolates of potential pathogens recovered from infants before antibiotic therapy implications for the management of otitis media. Pediatr Infect Dis J 1994; 13:609-12.
  14. Antibiotic resistance among nasopharyngeal isolates of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* – Bangui, 1995. MMWR 1997; 46:62-4.
  15. Felmingham D., Gruneberg R. N., the Alexander Project Group. The Alexander Project 1996–1997: latest susceptibility data from this international study of bacterial pathogens from community-acquired lower respiratory tract infections. JAC 2000; 45:191-203.
  16. Groot R., Dzolic-Danilovic G., Kligeren B., Goessens W., Neyens H. Antibiotic resistance in *Haemophilus influenzae*: mechanisms, clinical importance and consequences for therapy. Eur J Pediatr 1991; 150:534-46.
  17. Jones R., Jacobs M., Washington J., Pfaller M. A 1994–95 survey of *Haemophilus influenzae* susceptibility to ten orally administered agents. Diagn Microbiol Infect Dis 1997; 27:75-83.
  18. Burry A., Fuchs P., Pfaller M. Susceptibility of  $\beta$ -lactamase-producing and-nonproducing ampicillin-resistance strains of *Haemophilus influenzae* to ceftibuten, cefaclor, cefuroxime, cefixime, cefotaxime and amoxicillin-clavulanic acid. Antimicrob Agents Chemother 1993; 37:14-8.
  19. Ishiwada N., Kuruki H., Ishikawa N., Sugimoto K., Koori Y., Suguda Y., et al. Characteristics of  $\beta$ -lactamase-producing and amoxicillin-clavulanat-resistant strains of *Haemophilus influenzae* isolated from pediatric patients. J Infect Chemother 1998; 4:112-5.
  20. Talon D., Estavoyer J., Dupont M., Leroy J. Phenotypic and genotypic characterization of *Haemophilus influenzae* strains isolated from the nasopharyngeal specimens of children in day-care centers in eastern France. Proceedings of the 38th ICAAC; 1998 Sept 24–27; San Diego, California; 1998.
  21. Bajanca-Lavado M., Casin I., Vaz Pato M., the Multi-centre Study group. Antimicrobial resistance and epidemiological study of *Haemophilus influenzae* strains isolated in Portugal. J Antimicrob Chemother 1996; 38:615-25.
  22. Belongia E., Sullivan B., Reed K., Chyou P., Vierkant R., Schwartz B. Risk factors for penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* and  $\beta$ -lactamase-producing *Haemophilus influenzae* carriage in children attending day-care. Proceedings of the 38th ICAAC; Sept 24–27; San-Diego, California; 1998.
  23. Crokaert F., Aoun M., Duchateau V., Goossens H., Grenier P., Vandermies A., Klasterky J. Are macrolide active against *Haemophilus influenzae*? Are *in vitro* tests reliable? Proceedings of the 35th ICAAC, Sept 17–50 1995; San Francisco, California; 1995.
  24. Hardy D., Hensey D., Beyer J., et al. Comparative *in vitro* activities of 14-, 15- and 16-membered macrolides. Antimicrob Agents Chemother 1988; 32:1710-9.
  25. Barry A. Antibacterial activity of clarithromycin, 14-hydroxy clarithromycin and five other oral agents against respiratory pathogens from outpatients within the United States. Proceedings of the Second International Conference on the macrolides, azalides, and streptogramins, Jan 19–22 1994; Venice, Italy; 1994.
  26. Chin N., Della-Latta P., Whittier S., Neu H. *In vitro* activity of clarithromycin and 14-hydroxy clarithromycin versus *H. influenzae* and Group B *Streptococcus* in the New York Area. Proceedings of the Second International Conference on the macrolides, azalides, and streptogramins, Jan 19–22 1994; Venice, Italy; 1994.
  27. Gustavasan I., Crafft J. Pharmacokinetic profile of clarithromycin suspension for children: an overview. Proceedings of the Second International Conference on the macrolides, azalides, and streptogramins, Jan 19–22 1994; Venice, Italy; 1994.
  28. Scaglione F., Demartini G., Frascini F. Distribution of clarithromycin in intracellular and extravascular sites of infection: an overview. Proceedings of the Second

- 
- International Conference on the macrolides, azalides, and streptogramins, Jan 19–22 1994; Venice, Italy; 1994.
29. Moola S., Hagberg L., Churchyard A., Sedani S., Stanley H., the Raxar Study group. Comparison of grepafloxacin with clarithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia. Proceedings of the 38th ICAAC; Sept 24–27; San-Diego, California; 1998.
  30. Chodosh S., Schreurs A., Siami G., Barkman H., Anseto A., Shan M., et al. Efficacy of oral ciprofloxacin vs. clarithromycin for the treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. Clin Infect Dis 1998; 27:730-8.
  31. Gervaix A., Liassine N., Hegi R., Auckenthaler R., Suter S. Oropharyngeal carriage and antibiotic susceptibility of bacterial pathogens in healthy children. Proceedings of the 35th ICAAC, Sept 17–50 1995; San Francisco, California; 1995.
  32. Young R., Gonzalez J., Sorokin E. Roxithromycin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy. Drugs 1989; 37:8-41.
  33. Cooper B., Mullins P., Jones M., Lang S. Clinical efficacy of roxithromycin in the treatment of adults with upper and lower respiratory tract infection due to *Haemophilus influenzae*. Drug Invest 1994; 7:299-314.