

УДК 616.9:616.24-053.2

ИЗУЧЕНИЕ РОЛИ НАЕМОPHILUS INFLUENZAE В ЭТИОЛОГИИ ИНФЕКЦИЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ

Л.Г. Боронина^{1,2}, Е.В. Саматова^{1,2},¹ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница № 1»,²ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия», г. Екатеринбург*Боронина Любовь Григорьевна – e-mail: boroninalg@mail.ru*

Целью исследования явилось определение роли различных фенотипов *H. influenzae* в структуре хронических инфекционно-воспалительных заболеваний легких у детей, а так же их резистентности к антимикробным препаратам в Екатеринбурге и Свердловской области. *H. influenzae* занимает первое место (49,5%) среди бактериальных патогенов, выявляющихся при обострении ХИВЗЛ. По данным представленного исследования *H. influenzae* имеет высокую чувствительность к β -лактамам (97,6%).

Ключевые слова: *Haemophilus influenzae*, антибиотикорезистентность, хронические инфекционно-воспалительные заболевания легких.

Research objective was definition role of various phenotypes *H. influenzae* in structure of chronic infectious-inflammatory pulmonary diseases in children and as their resistance to antimicrobial preparations in Ekaterinburg and Ural region. *H. influenzae* wins first place (49.5 %) among bacterial pathogen causing exacerbation of chronic infectious-inflammatory pulmonary diseases. According to presented research *H. influenzae* has high sensitivity to β – lactam antibiotic (97.6 %).

Key words: *Haemophilus influenzae*, antibiotic resistance, chronic infectious-inflammatory pulmonary diseases.

Инфекции, этиологическим фактором которых является *Haemophilus influenzae*, приобретают все более актуальный характер и относятся к числу наиболее распространенных среди детей во всем мире. Инфекции, обусловленные *H. influenzae*, разделяют на острые, при которых этот микроорганизм является первичным возбудителем, и хронические, участие в которых часто связано с ассоциацией возбудителей. Острые инфекции включают менингит, сепсис, пневмонию и гнойно-септические заболевания с преимущественно локальными воспалительными проявлениями – конъюнктивит, средний отит. Чаще при инвазивных инфек-

циях у детей имеют значение капсульные серологические варианты (серовары) типа «b» (Hib).

Сложности при доказательстве этиологической роли *H. influenzae* при инфекциях дыхательных путей определяется колонизацией этого микроорганизма на слизистых носоглотки; безкапсульные (нетипируемые) штаммы являются нормальным представителем микробиоты носоглотки.

По мнению многих авторов, именно несовершенство лабораторной диагностики и правильной интерпретации результатов приводит к снижению или завышению истинных показателей заболеваний, вызванных *H. influenzae*.

В отечественной литературе описаны, в основном, гнойные менингиты и эпиглоттиты [1, 2, 3, 4]. При этом за исключением некоторых публикаций, в отечественной литературе отсутствуют сведения о распространении других нозологических форм гнойно-септических инфекций, вызванных разными серологическими вариантами («а», «с», «d», «е», «f») и нетипируемыми по капсуле *H. influenzae*. Также нет однозначных данных об уровне резистентности *H. influenzae* к антибиотикам [5, 6]. Частота обострений при хронических воспалительных заболеваниях легких и прогноз заболевания в значительной степени определяются видом микроорганизмов, колонизирующих респираторную систему. В настоящее время не совсем ясны причины инфицирования респираторного тракта тем или иным видом микроорганизма. Имеет значение наличие резистентных к антибиотикам штаммов в стационарах.

При взятии материала у детей, не умеющих откашливать мокроту и заглатывающих ее, поступают следующим образом: стерильным шпателем нажав на корень языка, вызывают у ребенка кашлевую реакцию с отделением мокроты; полученную мокроту со шпателя собирают электроотсосом, микроаспиратором или с помощью дозатора с одноразовым накопником (1000 мкл) в стерильный контейнер утром до кормления ребенка. Дети 3–4 лет перед взятием мокроты для посева прополаскивают рот кипяченой водой, чтобы освободить его от посторонней микрофлоры и остатков пищи. Маленьким детям полость рта протирают стерильным ватным тампоном, смоченным физиологическим раствором. Дети школьного возраста, страдающие хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями легких, откашливают мокроту в стерильный контейнер или стерильную баночку с бусами. Некоторых ошибок можно избежать, если строго соблюдать правила сбора мокроты и перед посевом на питательные среды производить ее макро- и микроскопическую оценку. Обычно для микроскопического и микробиологического исследований наиболее подходит мокрота, отобранная у больного после интенсивного кашля. Для оценки качества мокроты для бактериологического (культурального) исследования все исследователи определяют два принципиальных критерия: 1) полиморфно-ядерные лейкоциты (ПЯЛ); 2) десквамированный плоскоклеточный эпителий. Мазок из мокроты, окрашенный по Граму, исследуют при малом увеличении (объектив $\times 10$) микроскопа, определяя количество ПЯЛ и клеток плоского эпителия. Затем проводится микроскопия под иммерсией (объектив $\times 90$ или $\times 100$) для изучения морфологии микроорганизмов (разрешающая способность светового микроскопа 10^4 КОЕ/мл). Для острой инфекции характерно наличие в мокроте 1–2 видов бактерий, расположенных вблизи гранулоцитов. Ряд зарубежных [7, 8, 9] и отечественных [10] авторов рекомендуют проводить оценку качества мокроты, а также оценку качества других материалов, например, при исследовании отделяемого ран, с расчетом коэффициента Q, учитывающих количество десквамированных эпителиальных клеток и в баллах от 0 до +3 – количество полиморфноядерных нейтрофилов.

Наибольшее диагностическое значение с целью выявления этиологии воспалительного процесса имеет материал, взятый при бронхоскопии.

Целью исследования явилось определение роли различных фенотипов *H. influenzae* в структуре хронических

инфекционно-воспалительных заболеваний легких (ХИВЗЛ) у детей, а также их резистентности к антимикробным препаратам в Екатеринбурге и Свердловской области.

Материалы и методы

С 2005 по 2011 гг. было обследовано 234 ребёнка в возрасте от года до 17 лет, проживающих в Екатеринбурге и Свердловской области, с разными формами хронических инфекционно-воспалительных заболеваний легких: бронхоэктатическая болезнь, хронический бронхит (деформирующий). Среди пациентов было 129 (55,1%) мальчиков и 105 (44,9%) девочек (соотношение 1,2:1). В динамике обследовано 95 детей. Материалом для микробиологического исследования служили образцы мокроты (20 проб) и бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ, 544), полученного при бронхоскопии с помощью жесткого бронхоскопа. Сбор и доставку клинических материалов проводили согласно МУ 4.2.2039-05 «Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории» [11]. Для культурального исследования использовали количественный метод посева мокроты и БАЛ, согласно приказу МЗ СССР № 535 от 22.04.85 [12], на следующие питательные среды: Эндо, кровяно-сыровоточный (заявка на патент от 08.07.2011, регистрационный № 2011128466), желточно-солевой, шоколадный агар, агар Сабуро. Каждая партия питательных сред подлежала внутреннему контролю согласно нормативным документам [13, 14, 15, 16, 17]. Диагностическим титром для мокроты было 10^6 , БАЛ 10^4 КОЕ/мл. У выделенных микроорганизмов проводили видовую идентификацию классическими бактериологическими методами и с использованием тест-систем для полуавтоматического (ATB Expression, bioMerieux, Франция) и автоматического анализатора (MicroScan WalkAway 96, Siemens, Германия). Для идентификации *H. influenzae* использовали: микроскопию, изучали морфологию колоний на шоколадном агаре, потребность в факторах роста X и V («кормушки»), а для определения биотипов гемофильной палочки применяли тесты для образования индола, декарбок্সилирования орнитина и выявления уреазы. В ряду случаев использовали коммерческие наборы визуального учета ApiNH (bioMerieux, Франция) или HNID для автоматического анализатора (MicroScan WalkAway 96, Siemens, Германия). Также нами проанализированы антибиотикограммы 122 штаммов *H. influenzae*. Тестирование на чувствительность к антибиотикам проводилось 2 методами: диско-диффузионным методом (ДДМ) и с использованием тест-систем ATB НАЕМО для полуавтоматического анализатора ATB Expression (bioMerieux, Франция). Для тестирования ДДМ использовалась среда НТМ-агар (Naetophilus Test Medium), так как только для неё разработаны критерии интерпретации результатов определения чувствительности *H. influenzae*; диски с антибиотиками (bioMerieux, Франция) с нагрузкой, соответственно: ампициллин, 10 мкг; амоксициллин/клавуланат, 20/10 мкг; цефуроксим, 30 мкг; цефотаксим, 30 мкг; хлорамфеникол, 30 мкг; тетрациклин, 30 мкг; офлоксацин, 5 мкг; левофлоксацин, 5 мкг; ципрофлоксацин, 5 мкг; триметоприм/сульфаметоксазол, 1,25/23,75 мкг; кларитромицин, 15 мкг; азитромицин, 15 мкг; диск с нитроцефином (bioMerieux, Франция) для определения продукции β -лактамаз. Оценка результатов осуществлялась в соответствии с МУК 4.2.1890-04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам».

Контроль качества ДДМ проводили штаммами *H. influenzae* ATCC 49247, ATCC 49766 [15].

Обработка данных. Для сравнения уровней резистентности в разные годы использовался критерий Стьюдента. Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

На первом месте по частоте выделения (49,5% от всех культур) при ХИВЗЛ стоит *H. influenzae*, на втором *Streptococcus pneumoniae* – 19%, на третьем *Moraxella catarrhalis* – 10,9% случаев. *H. influenzae* выделялся в титре $\geq 10^4$ КОЕ/мл для БАЛ и $\geq 10^6$ КОЕ/мл для мокроты в 73,3% (107 штаммов). Обнаружение *H. influenzae* в титре $\leq 10^4$ КОЕ/мл для БАЛ и $\leq 10^6$ КОЕ/мл для мокроты во время обострения ХИВЗЛ требует индивидуального подхода к каждому анализу, так как этот титр может свидетельствовать о колонизации и поддержании хронического воспаления в бронхах, а обострение вызвано другой бактерией или вирусом, кроме того, возможный прием антибиотиков на догоспитальном этапе при тяжелом течении процесса может снизить титр этиологически значимого патогена. В нескольких случаях (1,4%) *H. influenzae* выделялась в низких титрах и в ассоциации с *S. pneumoniae*, который в свою очередь был в диагностическом титре, тогда гемофильная палочка, скорее всего, явилась сопутствующей флорой и в данном варианте не является этиологическим агентом воспаления, в отличие от пневмококка.

В монокультуре выделено 74% штаммов *H. influenzae*. Микробные ассоциации с *H. influenzae* представлены в таблице 1.

ТАБЛИЦА 1.
*Частота микробных ассоциаций (*n- число таких ассоциаций)*

Состав ассоциаций	n*	%
<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	20	52,8
<i>M. catarrhalis</i> + <i>H. influenzae</i>	7	18,6
<i>H. influenzae</i> + <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	5,2
<i>H. influenzae</i> + <i>Staphylococcus aureus</i>	2	5,2
<i>H. influenzae</i> + <i>S. aureus</i> + <i>P. aeruginosa</i>	2	5,2
<i>Escherichia coli</i> + <i>H. influenzae</i>	1	2,6
<i>H. influenzae</i> + <i>S. aureus</i> + <i>Aspergillus fumigatus</i>	1	2,6
<i>Enterobacter cloacae</i> + <i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	1	2,6
<i>H. influenzae</i> + <i>S. aureus</i> + <i>S. pneumoniae</i>	1	2,6
<i>P. aeruginosa</i> + <i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i> + <i>Aspergillus sp.</i>	1	2,6
Итого	38	100

Антибактериальная терапия заболеваний, обусловленных микробными ассоциациями, где один из микробов продуцирует β -лактамазу, приводит к неудачам в терапии при использовании природным пенициллинам, амино-, карбокси-, уреидопенициллинам вследствие разрушения антибиотика β -лактамазой одного из ассоциантов.

Наиболее часто ХИВЗЛ вызывают бескапсульные штаммы *H. influenzae* [18], но по результатам нашего исследования из 146 штаммов *H. influenzae* капсула выявлена у 87%. Согласно современной классификации *H. influenzae* подразделяют на 8 биотипов [19]. Анализ биотипового состава *H. influenzae* показал большое их разнообразие по ферментативным характеристикам, при этом на первом месте второй биотип – 43,2%. Биотипы I, II, III дольше других колонизировали нижние дыхательные пути, а IV, V, VI, VII, скорее всего, можно отнести к транзиторным биотипам. Анализ по годо-

вого распределения биотипов *H. influenzae* показал, что преобладал биотип II, за исключением 2007 г. – I и 2011 г. – III. Часто обострение ХИВЗЛ связано с приобретением пациентом «новых» штаммов бактерий, к которым организм ещё не приобрел напряженного противои инфекционного иммунитета. Поэтому даже выделение одного и того же вида микроорганизма требует его дальнейшего изучения, так как по серологическим свойствам или при генотипировании это может оказаться другой серотип, биотип, на который также не выработан противои инфекционный иммунитет, а следовательно, он может вызвать обострение ХИВЗЛ. Данный вопрос требует дальнейшего обсуждения и необходимо определится в выборе методик, позволяющих четко дифференцировать такие штаммы и внедрить их в практические лаборатории.

H. influenzae характеризуется природной чувствительностью к большинству распространенных антибиотиков, таких как β -лактамы (аминопенициллины, ингибиторозащищенные пенициллины, цефалоспорины II–IV поколений, карбапенемы), макролиды, тетрациклины, фторхинолоны, триметоприм/сульфаметоксазол, рифампицин, хлорамфеникол [15]. Результаты чувствительности 122 штаммов *H. influenzae*, к различным антимикробным препаратам представлены в таблице 2.

ТАБЛИЦА 2.
Результаты чувствительности штаммов H. influenzae к антибиотикам

Антимикробный препарат	Число штаммов	Результаты тестирования					
		Чувствительные (S)		Умеренно-резистентные (I)		Резистентные (R)	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Ампициллин	122	119	97,6	0	-	3	2,4
Амоксициллин/клавуланат	114	114	100	0	-	0	-
Цефаклор	86	84	97,7	2	2,3	0	-
Цефуроксим	91	90	98,9	1	1,1	0	-
Цефотаксим	97	97	100	0	-	0	-
Цефтазидим	7	7	100	0	-	0	-
Офлоксацин	105	104	99,1	0	-	1	0,9
Ципрофлоксацин	4	4	100	0	-	0	-
Левифлоксацин	2	2	100	0	-	0	-
Хлорамфеникол	122	120	98,4	1	0,8	1	0,8
Триметоприм/сульфаметоксазол	122	106	86,9	0	-	16	13,1
Рифампицин	85	85	100	0	-	0	-
Тетрациклин	93	90	96,7	1	1,1	2	2,2
Кларитромицин	2	2	100	0	-	0	-
Азитромицин	6	6	100	0	-	0	-

Частота резистентных штаммов к ампициллину составляет 2,4%. Таким образом, можно заключить, что чувствительность *H. influenzae* к ампициллину на Среднем Урале остается на высоком уровне. Эффективность β -лактамных антибиотиков, являющихся препаратами выбора при лечении инфекций, вызываемых *H. influenzae*, ограничивается продукцией этим микроорганизмом ферментов группы β -лактамаз, которые разрушают природные и полусинтетические пенициллины, а также частично цефалоспорины I поколения. Тест с нитроцефином для выявления β -лактамаз применялся за изучаемый период у 112 штаммов *H. influenzae*,

при этом лишь у 2 (1,8%) штаммов тест оказался положительным.

Среди 112 штаммов, у которых проведён тест с нитроцефином и протестированны к ампициллину, было выявлено 109 ампициллиночувствительных (БЛНАЧ), 2- β -лактамазо-продуцирующих ампициллинорезистентных штамма (БЛПАР) и 1 штамм, скорее всего, можно отнести к β -лактамазонегативным ампициллинорезистентным (БЛНАР; отрицательный тест с нитроцефином, умеренно-резистентен к цефаклору). К БЛНАЧ также можно отнести: 1 ампициллиночувствительный штамм *H. influenzae*, который был чувствителен к ампициллину и амоксициллин/клавуланату и 9 штаммов, чувствительных к ампициллину и цефалоспорино II поколения.

Учитывая вышесказанное, косвенно все 122 штамма, исследованные к ампициллину, амоксициллину/клавуланату, цефалоспорино II поколения, нитроцефину, можно суммировать следующим образом: БЛНАЧ – 109+10=119 штаммов (97,6%), БЛПАР – 2 штамма (1,6%), БЛНАР – 1 штамм (0,8%). Что не противоречит данным мировой литературы, так, например, резистентность к ампициллину в Испании составляет 30,6%, в Германии – 0,6%, средний уровень продукции β -лактамаз по Европе – 14,5%, на Ближнем Востоке – 65,5%, в Японии – 25%. БЛНАР-штаммы встречаются редко (Германия 2,0, Италия – 3,3%, Франция – 5,5%) и не имеют существенного клинического значения [15, 20, 21, 22, 23]. Как показывает исследование ПеГАС-II, уровень устойчивости к аминопенициллинам среди клинических штаммов *H. influenzae* в Российской Федерации в 2003–2005 гг. составлял 5,4% (умеренно-резистентных 4,6%, резистентных 0,8%). Важным исключением является отсутствие активности в отношении *H. influenzae* у цефалоспоринов I поколения [24], поэтому явными преимуществами в терапии ХИВЗЛ, вызванных БЛНАЧ-штаммами, обладают защищенные аминопенициллины и цефалоспорины II поколения. Для терапии заболеваний, вызванных БЛНАР-штаммами, можно использовать ЦС III–IV поколений и карбапенемы, к которым до настоящего времени не описано резистентных штаммов, либо другие классы антибиотиков при непереносимости β -лактамов антибиотиков [20, 21]. Несмотря на высокую эффективность фторхинолонов в отношении *H. influenzae*, они не обладают значительными преимуществами в сравнении с защищенными аминопенициллинами и цефалоспорино II поколения, поэтому их применение в качестве средств первого ряда не целесообразно [20]. Однако появились данные, что частота встречаемости штаммов с повышенными значениями минимальной подавляющей концентрации (МПК) фторхинолонов возрастает, что делает необходимым тестирование к этим антибиотикам [15]. Из протестированных штаммов также был обнаружен такой штамм (резистентный к офлоксацину, в 2007 г.). Учитывая низкий уровень нечувствительности (умеренно-резистентные и резистентные штаммы) к тетрациклину (3,3%) и высокую эффективность тетрациклинов при лечении легочных заболеваний, по литературным данным, вследствие кумуляции их в легких, тетрациклиновые антибиотики нельзя рассматривать как препараты первого ряда в терапии ХИВЗЛ у детей, что связано с большим количеством нежелательных лекарственных реакций [25]. По данным мировой литературы резистентность к тетрациклину

колеблется от 1,5 до 25,4%. А уровень устойчивости к хлорамфениколу составил 0,8%, в разных странах – 0,5–24,9% [26, 27]. Резистентность к триметоприму/сульфаметоксазолу находится на уровне 13,1%, что практически совпадает с результатами Российского многоцентрового проспективного исследования «ПеГАС-II» (12,4%) [26]. Однако, наблюдался рост резистентности к триметоприму/сульфаметоксазолу: от 17,6% в 2005 г. до 29,4% в 2009 г. (с небольшим снижением в 2006–2008 гг.; различия в уровне резистентности были статистически достоверными $p=0,017$), кроме того, этот антибиотик дает относительно высокую частоту нежелательных лекарственных явлений, поэтому его нельзя рассматривать как препарат первого ряда [20].

Выводы

1. Среди бактериальных пневмотропов при обострении ХИВЗЛ у детей чаще выявляются капсульные варианты *H. influenzae* (49,5%), а также микробные ассоциации с пневмококком.

2. Пока *H. influenzae* имеет высокую чувствительность к β -лактамам антибиотикам (97,6%), а доля β -лактамазопродуцирующих ампициллинорезистентных (1,6%) и β -лактамазонегативных ампициллинорезистентных (0,8%) штаммов не высока. Но учитывая опыт зарубежных стран, бесконтрольное применение антибактериальных препаратов может привести к увеличению резистентных вариантов *H. influenzae* и к трудностям лечения ими вызванных инфекций.



ЛИТЕРАТУРА

1. Катосова Л.К., Богомольский М.Р., Жилина А.Л. Богомилский М.Р., Жилина А.Л. *Haemophilus influenzae* типа b в этиологии острых эпиглоттитов у детей. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2005. Т. 7. Прилож. 1. С. 32.
2. Королева И.С., Белошецкий Г.В., Лыткина И.н. и др. Этиология и лабораторная диагностика гнойных бактериальных менингитов. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2005. № 3. С. 15-19.
3. Сорокина М.Н., Иванова Н.В., Скрипченко Н.В. Бактериальные менингиты у детей. М.: Изд-во «Медицина». 2003.
4. Acute bacterial meningitis: epidemiological pattern in a pediatric hospital. P 1668, abstract of the 15th European Congress of Clinical Microbiology and Infect Disease. Bizgraphic, Geneva. 2005. (CD-ROM).
5. Дёмина А.А. Актуальные вопросы эпидемиологии, клиники, диагностики и профилактики инфекции, вызываемой *H. influenzae* типа b. Сборник трудов Научно-практической конференции «Актуальные вопросы эпидемиологии, клиники, диагностики и профилактики инфекции, вызываемой *H. influenzae* тип b». М. 1998. С. 5-11.
6. МР 3.3.1.0001–10 «Эпидемиология и вакцинопрофилактика инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* типа b». М: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 2010. 41 с.
7. Nair B., Stapp J., Bugni L., Dalfsen J.V., Burns L. Utility of Gram Staining for Evaluation of the Quality of Cystic Fibrosis Sputum Samples. J Clin Microbiol. 2002. Vol. 40. № 8. P. 2791–2794.
8. Lakshmi V., Bala P.U., Anuradha K. Direct microscopy – the fundamental diagnostic tool. The clinical proceedings of Nizams institute of medical sciences January 2008. Vol. 19. № 1. P. 3-8.
9. Morin S., Tetrault J., James L., Hopee-Bauer J.E., Pezzlo M. Specimen acceptability: evaluation of specimen quality. Clinical microbiology procedures handbook. Vol. 1. American Society for Microbiology, Washington. D.C. 1992.
10. Бейжин Я.Б., Руднов В.А. и др. Микробиологическая диагностика госпитальных инфекций. Стандартные операционные процедуры. Выпуск 2. Издательство Уральского университета. 2007. 26 с.
11. МУ 4.2.2039-05 «Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории». М. 2005. 141 с.

12. Приказ № 535 от 22 апреля 1985 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях ЛПУ». М. 1985. 125 с.
13. Кречикова О.И., Козлов Р.С. и др. Выделение, идентификация и определение чувствительности к антибиотикам *Streptococcus pneumoniae*. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2000. Т. 2. № 1. С. 88-89.
14. МУ 2.1.4.1057-01 «Организация внутреннего контроля качества санитарно-микробиологических исследований воды». М., 2001. 52 с.
15. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам: методические указания 4.2.1980-04. М: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. 86 с.
16. МУК 4.2.2316-08 «Методы контроля бактериологических питательных сред». М. 2008. 92 с.
17. Методические рекомендации в помощь бактериологам санитарно-эпидемических станций и больниц. МЗ РСФСР. Хабаровск. 1979. 40 с.
18. Практическая пульмонология детского возраста /под ред. В.К. Таточенко. М. 2006. 256 с.
19. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Современные методы клинической микробиологии. Вып. 1. Смоленск: КМАХ. 2003. 104 с.
20. Сидоренко С.В. Проблемы этиотропной терапии внебольничных инфекций дыхательных путей. *Consilium medicum*. 2002. Т. 4. № 1. С. 4-10.
21. Baba H., Inoue M., Farrell D. Increasing prevalence of beta-lactam resistant *Haemophilus influenzae* in Japan: in vitro activity of telithromycin and beta-lactam antimicrobials over 4 years. In: Abstract of the 15th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, April 2-5, 2005, Copenhagen, Denmark. P 1789.
22. Hoban D.J., Doern G.V. et al. Worldwide prevalence of antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* in the SENTRY antimicrobial surveillance program, 1997-1999. *Clin Infect Dis* 2001. № 32 (Suppl 2). P.81-93.
23. Jacobs M.R. Worldwide trends in antimicrobial resistance among common respiratory tract pathogens in children. / *Pediatr Infect Dis J*. 2003. Vol. 22. № 8. P. 109-119.
24. Antimicrobial susceptibility of lower respiratory tract pathogens in Great Britain and Ireland 1999–2001 related to demographic and geographical factors: the BSAC Respiratory Resistance Surveillance Programme / R. Reynolds, J. Shackcloth, D. Felmingham, A. MacGowan and on behalf of the BSAC Extended Working Party on Respiratory Resistance Surveillance. *J. Antimicrob Chemother*. 2003. Vol. 52. № 6. P. 931-943.
25. Методические рекомендации. Применение антибиотиков у детей в амбулаторной практике /под ред. А.А. Баранова, Л.С. Страчунского. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2007. Т 9. № 3. С. 200-210.
26. Чучалин А.Г., Синопальников А.И. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей. М.: Российское респираторное общество; Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. 2010. 106 с.
27. Daoud Z., Hanna N., Cocosaki A. Patterns of susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* at a university hospital. In: Abstract of the 15th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2005. P 1461.