

Я. О. Дзюблик
КЛІНІЧНІ АСПЕКТИ АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ
ЗБУДНИКІВ НЕГОСПІТАЛЬНИХ ІНФЕКЦІЙ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии имени Ф. Г. Яновского НАМН Украины»

Незважаючи на великий арсенал сучасних антиінфекційних лікарських засобів, проблема лікування хворих на негоспітальні інфекції нижніх дихальних шляхів залишається ще далекою від свого вирішення. Значні соціальні і економічні наслідки, до яких вони призводять, зумовлені значною поширеністю даних інфекцій, досить високими показниками інвалідності та смертності, а також великими економічними збитками, які несе суспільство від цих захворювань (Ю.І. Феценко та співав., 2008). В основі неефективного лікування хворих із негоспітальними інфекціями нижніх дихальних шляхів в багатьох випадках лежить феномен резистентності мікроорганізмів до антибіотиків. Виникнення стійкості і поширення її серед мікроорганізмів є природним процесом, який з'явився у відповідь на широке застосування антибактеріальних препаратів у клінічній практиці [5]. На даний час переважно більшість негоспітальних інфекцій дихальних шляхів викликають *Streptococcus pneumoniae* та *Haemophilus influenzae*. При цьому пневмокок є збудником негоспітальної пневмонії (НП) більше ніж в 30–50 % випадків, а інфекційного загострення хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) у 7–23 % випадків [1, 5]. Гемофільна паличка в свою чергу викликає 5–18 % НП та 20–47 % інфекційного загострення ХОЗЛ [8, 10, 28, 25].

Сучасні особливості резистентності пневмококку

Пневмокок — це мікроорганізм, який колонізує верхні відділи дихальних шляхів і ротову порожнину. Він передається від людини до людини повітряно-крапельним шляхом. Серед здорових дітей частота його безсимптомного носіння коливається в межах 23–36 % [33, 37, 41], а серед здорових дорослих цей показник складає біля 15 % [17, 35]. Наведені дані є надзвичайно важливими в зв'язку з тим, що, колонізація є первинною ланкою розвитку інфекційного процесу, і саме назофарингеальні штами пневмококу у процесі еволюції першими набувають стійкості до антибіотиків [3]. Пневмокок є одним із основних збудників не тільки негоспітальної пневмонії, але й менінгіту, середнього отиту, синуситів та бактеріємії у хворих різних вікових груп.

Терапія пневмококових інфекцій протягом багатьох років базувалась на застосуванні пеніциліну у зв'язку із його високою активністю у відношенні до цього збудника.

З моменту появи перших повідомлень щодо виділення помірно стійких до пеніциліну штамів пневмококів у 1967 році, резистентність даного патогену до різних класів антимікробних препаратів неухильно зростає [16, 29, 42]. З 1980-х років проблема резистентності пневмокока досягла глобального значення. Вперше мультирезистентний штам пневмокока був виділений у 1977 у Південній Африці. Із середини 90-х років минулого століття резистентність *S. pneumoniae* до бета-лактамів, макролідів та фторхінолонів стає актуальною проблемою в багатьох регіонах Світу [2]. Крім того, зустрічаються повідомлення щодо виділення штамів пневмококів, стійких до ванкоміцину [46].

В основі резистентності *S. pneumoniae* до бета-лактамів антибіотиків лежать мутації генів, що відповідають за синтез пеніцилінзв'язуючих білків (ПЗБ). Останні являють собою ферменти, необхідні для синтезу компонентів клітинної стінки бактерій. Зниження ступеню афінності молекули препарату до ПЗБ

призводить до збільшення мінімальної пригнічуючої концентрації (МПК) антибіотика і зниження клінічної ефективності. В більшості випадків зміни молекули ПЗБ не призводять до повної перехресної резистентності пневмококів до різних груп бета-лактамів. В залежності від рівня МПК виділяють помірно резистентні до пеніциліну пневмококи (МПК пеніциліну — 0,12–1,0 мг/л) та резистентні (МПК $\geq$ 2 мг/л).

Стан резистентності пневмокока до бета-лактамів антибактеріальних препаратів в останнє десятиріччя характеризується значною географічною варіабельністю. У 1999 році в Європі була створена система спостереження за антибіотикорезистентністю — The European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS). На кінець 2008 року майже 900 мікробіологічних лабораторій, що обслуговують близько 1500 лікарень в 33 країнах Європи представили дані дослідження чутливості майже 700 000 ізолятів. Згідно даних щорічного звіту EARSS 10 % досліджених штамів *S. pneumoniae* в Європі були стійкими до пеніциліну. В більшості країн Північної Європи цей показник не перевищував 5 % за виключенням Фінляндії (11 %) і Ірландії (23 %). Високі рівні резистентності пневмокока, понад 25 %, встановлено переважно на півдні та сході. Так на Кіпрі стійкість визначена на рівні 43 %, у Франції — 30 %, Угорщині 27 %, Мальті — 47 %, Туреччині — 34 %. У Боснії і Герцоговині стійкість пневмокока сягала — 55 %, а в Румунії — 69 % [21]. Резистентність *S. pneumoniae* в Фінляндії та Ірландії значно зросла у порівнянні із попередніми роками. У двох країнах із найбільш високими показниками стійкості у 2007 році — Франції та Ізраїлі — спостерігається тенденція до зниження рівня резистентності пневмокока. Така ж тенденція притаманна і для Норвегії, Литви та Бельгії. На жаль, з України, як і з інших Європейських країн колишнього СРСР, дані в систему EARSS не надходять.

У 2002 р. були опубліковані результати дослідження структури резистентності пневмокока в різних регіонах Росії — ПегАС-І [2]. В дослідження включили 210 штамів, отриманих у 15 центрах. Встановлено, що бета-лактамі антибіотики зберігають високу активність *in vitro* по відношенню до *S. pneumoniae*: частота резистентних та помірно резистентних штамів до амоксициліну і амоксицилін/клавуланата складала 0,5 %, цефотаксиму і цефепіму — 2 %, пеніциліну — 9 %. Автори відзначили значні регіональні відмінності розповсюдженості пеніцилінорезистентних штамів цього збудника. Так, наприклад, в Сибіру їх частота складала 3,9 %, а в Москві — 0 %.

Тривожні повідомлення щодо високого рівня пеніциліно-резистентності пневмококів надходять також з країн Азії. Дослідивши генотипи 141 штамів пневмококів, виділених за період 2005–2006 рр., японські дослідники встановили досить значну частоту виявлення локусів геному бактеріальних клітин, які відповідають за мультирезистентність збудника [23]. Феномен мультирезистентності, тобто стійкості до антимікробних препаратів трьох і більше груп взагалі є досить поширеним (> 30 %) в таких країнах як Гонконг, Тайвань, Корея, В'єтнам [42]. За результатами діяльності робочої групи ANSORP (Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens Study Group) відмічається неухильне зростання частоти резистентних штамів пневмококів в Азійських країнах (в багатьох країнах більше 50 %, а у Кореї та В'єтнамі — більше 70 %). В той же час у Китаї в 2005–2007 рр. стійкість до пеніциліну при дослідженні 997 штамів *S. pneumoniae* коливалась від 22 до 36,9 %. [36].

Не залишається і винятком група макролідних антиінфекційних препаратів, резистентність до якої *S. pneumoniae*, також має тенденцію до поширення в світі. Механізм резистентності *S. pneumoniae* до макролідів реалізується шляхом мутації 23S рРНК рибосом, яка призводить до зміни будови мішені антибіотика. При цьому механізмі спостерігається перехрестна резистентність до всіх макролідів і лінкозамідів. Зниження чутливості до макролідів/лінкозамідів викликають також мутації в генах рибосомальних білків L14 і L22. Крім того, завдяки наявності декількох транспортних систем досягається активне виведення макролідів і лінкозамідів із бактеріальної клітини. Проте дослідження останніх років довели, що у випадках коли резистентність пневмококів пов'язана із застосуванням механізму активного транспорту, де-які макроліди (такі як 16-членні) зберігають клінічну ефективність.

Згідно даних дослідження PROTEKT (досліджено 6747 ізолатів із 119 лабораторій) в Сполучених Штатах Америки в останні роки спостерігається зростання частоти виділення стійких до макролідів штамів пневмококів: із традиційного високого рівня у 30 % (2000 р) до 35,3 % (у 2006 році) [27]. За даними EARSS у 2008 році резистентність до еритроміцину в Європі складала в середньому 15 %. В Латвії резистентних штамів виділено не було взагалі, а у трьох країнах — Чехії, Естонії, Болгарії— резистентність не перевищувала 5 %. З іншого боку, п'ять країн повідомили про значний (понад 25 %) рівень стійкості до еритроміцину, а саме: Італія — 27 %, Туреччина — 29 %, Франція — 31 %, Угорщина — 32 %, Кіпр — 29 % [21]. Найбільшим (понад 10 % у порівнянні із 2005 р.) ріст резистентності був у Туреччині. Для Бельгії, Франції, Німеччини, Великої Британії було притаманним продовження зниження показників резистентності до макролідів. В звіті EARSS особливо виділено показник подвійної резистентності до пеніциліну і еритроміцину. Для 12 із 32 країн Європи даний показник не перевищував 5 % (Данія, Велика Британія, Норвегія), для 10 країн — 5–10 % (Бельгія, Італія) і ще 10 країн — 10–25 % (Франція, Угорщина).

Резистентність до макролідних антибіотиків в російському дослідженні ПеГАС-I коливалася в межах 2–6 %, причому статистично достовірних регіональних відмінностей практично не спостерігали.

Незважаючи на мікробіологічні дані про зростання частоти ПРП, клінічне значення резистентності пневмокока, що викликає пневмонію, не є однозначним. В багатьох дослідженнях було показано, що сучасний рівень резистентності до бета-лактамінів не пов'язаний із збільшенням тяжкості перебігу захворювання або ростом показника смертності у хворих із пневмоковою пневмонією [18]. Проте, за даними де-яких авторів, у випадках пневмонії, викликаної штамми пневмокока із дуже високим рівнем резистентності (МПК > 2 мг/л), смертність хворих може збільшуватись [32].

Резистентність штамів пневмокока до макролідів не завжди залежить від рівня споживання антибіотиків даної групи в тій чи іншій місцевості. Так, за даними дослідження, яке проводилося в Словенії із 1999 по 2004 роки, зниження споживання макролідів на 21,3 % не тільки не призвело до зниження резистентності, але й остання навіть зросла з 12,8 до 20,2 % [31]. На відміну від даного дослідження, в Португалії було встановлено зв'язок між збільшенням розповсюдженості макролідрезистентних пневмококів і призначенням азитроміцину у період з 1994 по 2002 рр. [19]. Крім того, де-які автори пов'язують збільшення частоти носійства стійких штамів у дітей із поширенням обігом макролідних антибіотиків в країні [9].

Резистентність пневмококів до фторхінолонів пов'язана із модифікацією мікробного ферменту топоізомерази IV. Блокада цього ферменту порушує процес реплікації ДНК клітини. Зміна структури топоізомераз і подальше зниження спорідненості

фторхінолонів із своєю мішенню призводить до збільшення МПК антибіотика у 4–8 разів.

Jenkins S.G., Farrell D.J. (2009) було встановлено, що всі досліджені штамми пневмокока, незалежно від стану резистентності до антимікробних препаратів інших груп, були чутливими до левофлоксацину і лише 5,7 % штамів мали стійкість до ципрофлоксацину (МПК > 4 мг/л). Аналізуючи сучасні дані, отримані в різних кутках Світу, можна прийти до висновку, що на даний час резистентність *S. pneumoniae* до респіраторних фторхінолонів знаходиться на дуже низькому рівні. Чутливість до левофлоксацину у США складала 99 % [27], у Німеччині — 99,3 % [26], а у Великій Британії — 1,6 % [24]. Більш ніж 95 % штамів пневмокока зберігали чутливість до фторхінолонів (в тому числі й до ципрофлоксацину) в Китаї [36].

Безумовно, дуже важливим кроком на шляху зменшення частоти інвазивних пневмококових інфекцій стало створення і введення в рутинну клінічну практику пневмококових вакцин, які застосовуються у дітей до 5 років і літніх людей віком понад 65 років. Програми з масової імунізації дозволяють також зменшувати розповсюдженість резистентних штамів пневмококів [30, 35]. Проте, незважаючи на успішне використання вакцин в Західній Європі і США, слід пам'ятати, що без наявних епідеміологічних даних щодо циркуляції серотипів збудника в кожній конкретній країні, досягнення такої ж високої ефективності в країнах інших регіонів зовсім не є гарантованим.

Сучасні особливості резистентності гемофільної палички

За останні десятиріччя в багатьох країнах світу спостерігається збільшення частоти виділення штамів *H. influenzae*, резистентних до антимікробних хіміопрепаратів [36, 38, 39]. Це підтверджують результати не тільки окремих вибіркового дослідження, але й дані постійного мікробіологічного моніторингу із застосуванням стандартизованих методів [34, 43]. Найбільше клінічне значення в світі має стійкість гемофільної палички до бета-лактамінів. Основним механізмом резистентності цього збудника вважають продукцію бета-лактамаз, які інактивують антибіотик шляхом гідролізу одного із зв'язків бета-лактамного кільця. Штами гемофільної палички, які застосовують даний механізм стійкості, називають BLPAR — бета-лактомазопродукуючі ампіцилін резистентні. В такому випадку вони зберігають чутливість до інгібітор-захищених бета-лактамінів антибіотиків. Якщо ж механізм резистентності збудника реалізується за рахунок модифікації мішені (наприклад внаслідок мутації у *ftsI* гені, який відповідає за синтез пеніцилінзв'язуючого білка PBP3), то утворюються так звані BLNAR, тобто бета-лактомазо-негативні ампіцилін резистентні штамми. Такі мікроорганізми є стійкими і до інгібітор-захищених бета-лактамінів [20].

Згідно даних багатоцентрового дослідження ПеГАС-II, частота стійких до ампіциліну штамів *H. influenzae* в Російській Федерації становила 5,2 % [5].

В дослідженні епідеміології резистентності назофарингеальних штамів гемофільної палички у здорових дітей із дошкільних дитячих установ, яке проводилося в Росії, стійкість мікроорганізму до ампіциліну була визначена на рівні 2,1 % [6]. Таку ж високу чутливість до ампіциліну спостерігали дослідники в деяких інших країнах, наприклад в Греції (о. Крит) [13], Естонії [14] та Іспанії [11], причому в останньому дослідженні при порівнянні даних 2007 і 1997 років спостерігається зменшення резистентності мікроорганізму.

В межах програми Національного моніторингу гострих респіраторних інфекцій Кореї вивчали особливості стійкості 544 ізолатів гемофільної палички до бета-лактамінів антибіотиків [12]. Частота резистентності до ампіциліну складала 58,5 %, цефуроксиму — 23,3 %, кларитроміцину — 18,7 %, амоксицилін/клавуланату — 10,4 %. В 52,4 % випадків резистентність мікроорганізмів до ампіциліну була зумовлена наявністю бета-

лактамаз. Частота BLNAR штамів була на рівні 6,1 %.

Серед 152 штамів *H. influenzae*, виділених у дітей з гострими респіраторними інфекціями в Китаї, резистентними до ампіциліну виявилися 22,4 % [40]. У Франції частота виділення штамів із зниженою чутливістю до незахищених бета-лактамів складала 22,8 % [22].

З клінічної точки зору досить високий рівень резистентності до ампіциліну, який свідчить про широку розповсюдженість штамів гемофільної палички, здатних до продукції бета-лактамаз, не є проблемою для антиінфекційної хіміотерапії, оскільки наявні в арсеналі лікаря захищені або стійкі до дії мікробних ферментів препарати зберігають високу ефективність як *in vitro*, так і *in vivo*. Так в дослідженні, яке проводили в США Harrison C.J. із співавторами, доведена чутливість до високих доз цефтриаксону, цефіксиму, амоксициліна/клавуланату 100 % штамів мікроорганізма; амоксициліна/клавуланату у стандартній дозі — 91,6 % штамів; цефуроксиму аксетилу — 88,1 % штамів та триметоприму/сульфаметоксазолу — 73,4 % штамів [44].

Збереження досить високої чутливості до амоксициліна/клавуланату, а також цефалоспоринов II–IV поколінь, можна відмітити як глобальну особливість збудника на теперішній час. Світові дані підтверджують також високу антибактеріальну ефективність фторхінолонів і, за виключенням де-яких повідомлень, [26], макролідів.

Таким чином, аналіз останніх відомостей щодо стійкості актуальних збудників негоспітальних інфекцій нижніх дихальних шляхів до антимікробних хіміопрепаратів свідчить про її неухильний ріст у глобальних масштабах. Цьому сприяє ціла низка причин. По-перше, нераціональне застосування антибіотиків, а саме:

- призначення антибіотиків для лікування небактеріальних, або спонтанновіливкових інфекцій;
- використання препаратів, спектр яких не перекриває потенційних збудників;
- застосування препаратів занадто широкого спектру дії;
- недотримання режиму застосування, тобто неправильне дозування, короткий або занадто довгий період застосування антибіотика.

По-друге, до розповсюдження стійких мікроорганізмів призводить скупчення хворих в госпіталях, поліклініках, денних стаціонарах, будинках із догляду за людьми похилого віку, місцях ув'язнень. По-третє, формуванню стійкості мікроорганізмів до антибіотиків допомагає загальне постаріння населення планети та збільшення питомої ваги хворих із множинною супутньою патологією. По-четверте, маркетингові зусилля фармацевтичних компаній вкупі із низкою економічних факторів часом більше впливають на лікарські призначення, аніж науково обгрунтовані дані, роблячи свій вагомий внесок в проблему резистентності мікроорганізмів.

Сьогодні не викликає сумнівів факт наявності безпосереднього зв'язку між лабораторно визначеними показниками антибіотикорезистентності і випадками неефективного лікування хворих із тими чи іншими інфекціями. Сучасний клінічний підхід до інтерпретації лабораторних даних стосовно стійкості збудників неодмінно повинен враховувати фармакокінетичні особливості біодоступності, розподілення та елімінації антимікробних хіміопрепаратів.

В зв'язку із значущими територіальними відмінностями визначення тактики антибактеріальної терапії повинно базуватися на регіональних (визначених у відповідній країні або місцевості) даних чутливості мікрофлори до цих препаратів. Саме з цією метою в багатьох країнах світу проводиться постійний моніторинг резистентності виділених штамів збудників інфекційних захворювань. Задля здійснення такого спостереження зовсім недостатньо одних саме зусиль мікробіологічних лабораторій. Як свідчить світовий досвід розвинутих країн Європи, Америки та Азії, необхідно створювати націо-

нальні програми і міжрегіональні органи, які б мали змогу координувати діяльність окремих лабораторій та центральні референс-лабораторії для реідентифікації мікроорганізмів, визначення їх чутливості загальноприйнятими методами та зберігання виділених штамів.

Наприкінці варто зазначити, що антибіотикорезистентність мікроорганізмів є не лише суто медичною проблемою: вона повинна розглядатися як загроза національній безпеці країни. Тому проведення епідеміологічних досліджень резистентності пневмокока, гемофільної палички, золотистого стафілокока, синьогнійної палички, ентерококів та ряду інших збудників інфекційних захворювань, створення систем державного моніторингу стану мікробної стійкості є першочерговим завданням клініцистів і мікробіологів України

ЛІТЕРАТУРА

1. Бялик, О. Й. Основні збудники інфекційного загострення хронічного обструктивного захворювання легень [Текст] / О. Й. Бялик // Укр. пульмонол. журн. — 2008. — № 2. — С. 9–12.
2. Козлов, Р. С. Антимикробная резистентность *Streptococcus pneumoniae* в России: результаты проспективного многоцентрового исследования (фаза А проекта PeFAC-I) [Текст] / Р. С. Козлов [и др.] // КМАХ. — 2002. — Т. 4, № 3. — С. 267–277.
3. Козлов, Р. С. Пути оптимизации мониторинга, профилактики и фармакотерапии пневмококковых инфекций [Текст]: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.25, 03.00.07 / Козлов Роман Сергеевич; Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии. — Смоленск, 2004. — 44 с.
4. Кречиков, О. И. Выделение, идентификация и определение чувствительности к антибиотикам *Streptococcus pneumoniae* [Текст] / О. И. Кречиков, Р. С. Козлов, Т. М. Богданович. — КМАХ. — 2000. — Т. 2, № 1 — С. 88–98.
5. Страчунский, Л. С. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии [Текст] / Л. С. Страчунский, Ю. Б. Белоусов, С. Н. Козлов. — Смоленск: МАКМАХ, 2007. — 464 с.
6. Страчунский, Л. С. Чувствительность к антибиотикам *H. influenzae*, выделенных у здоровых детей из организованных коллективов [Текст] / Л. С. Страчунский [и др.] // КМАХ. — 2002. — Т. 4, № 1. — С. 33–41.
7. Фещенко, Ю. И. Рациональная антибиотикотерапия больных с инфекциями нижних дыхательных путей [Текст] / Ю. И. Фещенко, А. Я. Дзюблик // Укр. пульмонол. журн. — 2009. — № 4. — С. 5–8.
8. Фещенко, Ю. И. Фармакотерапия больных с обострениями хронического обструктивного заболевания легких [Текст] / Ю. И. Фещенко, В. К. Гаврисюк, А. Я. Дзюблик // Укр. пульмонол. журн. — 2008. — № 2. — С. 5–8.
9. A prospective study of impact of community-based azythromycine treatment of trachoma on carriage and resistance of *S. pneumoniae* [Text] / A. J. Leach [et al.] // Clin. Infect. Dis. — 1997. — Vol. 24. — P. 356–362.
10. Alamoudi, O. S. Bacterial infection and risk factors in outpatients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a 2-year prospective study. [Text] / O. S. Alamoudi // Respiriology. — 2007. — Vol. 12, S. 2. — P. 283–287.
11. Antibiotic resistance in *Haemophilus influenzae* decreased, except for beta-lactamase-negative amoxicillin-resistant isolates, in parallel with community antibiotic consumption in Spain from 1997 to 2007 [Text] / S. García-Cobos [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2008. — Vol. 52, S. 8. — P. 2760–2766.
12. Antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae* respiratory tract isolates in Korea: results of a nationwide acute respiratory infections surveillance [Text] / Bae S. [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2010. — Vol. 54, S. 1. — P. 65–71.
13. Antimicrobial susceptibilities of 930 *Haemophilus influenzae* clinical strains isolated from the island of Crete, Greece [Text] / D. P. Kofteridis // Chemotherapy. — 2008. — Vol. 54, S. 6. — P. 492–498.
14. Antimicrobial susceptibility of common pathogens from community-acquired lower respiratory tract infections in Estonia [Text] / A. Altraja // J. Chemother. — 2006. — Vol. 18, S. 6. — P. 603–609.
15. Antimicrobial susceptibility of *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* isolates in eight Central, East and Baltic European countries in 2005–06: results of the Cefditoren Surveillance Study [Text] / M. Gracia [et al.] // J. Antimicrob. Chemother. — 2008. — Vol. 61, S. 5. — P. 1180–1181.

16. Appelbaum, P. C. Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*: an overview [Text] / P. C. Appelbaum // Clin. Infect. Dis. — 1992. — Vol. 15. — P. 77–83.
17. CDC. Active Bacterial Core Surveillance (ABCs) Report 2. *Streptococcus pneumoniae*, 2004. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 2005 [електронний ресурс]. Режим доступу: <http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/abcs/survreports/spneu04.pdf>.
18. Clinical outcomes of pneumococcal pneumonia caused by antibiotic-resistant strains in Asian countries: a study by the ANSORP [Text] / J. H. Song [et al.] // Clin. Infect. Dis. — 2004. — Vol. 38. — P. 1570–1578.
19. Dias, R. Emergence of invasive erythromycin-resistant *S. pneumoniae* strains in Portugal: contribution and phylogenetic relatedness of serotype 14 [Text] / R. Dias, M. Canica // J. Antimicrob. Chemotherapy. — 2004. — Vol. 34. — P. 1035–1039.
20. Diversity of ampicillin-resistance genes in *Haemophilus influenzae* in Japan and the United States [Text] / K. Hasegawa // Microb. Drug. Resist. — 2003. — Vol. 9, S. 1. — P. 39–46.
21. EARSS Annual Report 2008 [електронний ресурс]. Режим доступу: http://www.rivm.nl/earss/Images/EARSS_%202008_final_tcm61-65020.pdf.
22. Epidemiology of *Haemophilus influenzae* strains collected in 2004 in France and in vitro assessment of their susceptibility to antibiotics [Text] / H. Dabernat [et al.] // Med. Mal. Infect. — 2007. — Vol. 37, S. 6. — P. 320–324.
23. High prevalence of multidrug-resistant *Pneumococcal* molecular epidemiology network clones among *Streptococcus pneumoniae* isolates from adult patients with community-acquired pneumonia in Japan [Text] / S. Imai [et al.] // Clin. Microbiol. Infect. — 2009. — Vol. 15, S. 11. — P. 1039–1045.
24. Incidence and epidemiology of levofloxacin resistance in *Streptococcus pneumoniae*: experience from a tertiary referral hospital in England [Text] / D. Orr [et al.] // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. — 2010. — Vol. 65, S. 3. — P. 449–452.
25. Iyer Parameswaran, G. Chronic obstructive pulmonary disease: role of bacteria and updated guide to antibacterial selection in the older patient [Text] / G. Iyer Parameswaran // Drugs Aging. — 2009. — Vol. 26, S. 12. — P. 985–995.
26. Jacobs, E. Susceptibility patterns of bacterial isolates from hospitalised patients with respiratory tract infections (MOXIATIV Study) [Text] / E. Jacobs, A. Dalhoff, G. Korfmann // Int. J. Antimicrob. Agents. — 2009. — Vol. 33, S. 1. — P. 52–57.
27. Jenkins, S. G. Increase in pneumococcal macrolide resistance, United States [Text] / S. G. Jenkins, D. J. Farrell // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — Vol. 15, S. 8. — P. 1260–1264.
28. Larsen, M. V. Bacteriology in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in patients admitted to hospital [Text] / M. V. Larsen [et al.] // Scand. J. Infect. Dis. — 2009. — Vol. 41, S. 1. — P. 26–32.
29. Liñares, J. Changes in antimicrobial resistance, serotypes, and genotypes in *Streptococcus pneumoniae* over a thirty-year period [Text] / J. Liñares, C. Ardanuy, R. Pallares, A. Fenoll // Clin. Microbiol. Infect. — [Epub. ahead of print]. — 2010.
30. Low, D. Epidemiology and mechanisms of pneumococcal resistance: an update. ISAAR Lectures 2009 [електронний ресурс] / D. Low. Режим доступу: http://www.isaar.org/down/scientific_session/S1-1.pdf.
31. Macrolide resistance rates in respiratory pathogens in Slovenia following reduced macrolide use [Text] / M. Cizman // Int. J. Antimicrob. Agents. — 2006. — Vol. 28, S. 6. — P. 537–542.
32. Mortality from invasive pneumococcal pneumonia in the era of antibiotic resistance. 1995–1997 [Text] / D. R. Feikin [et al.] // Am. J. Public Health. — 2000. — Vol. 90. — P. 223–229.
33. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in healthy Turkish infants [Text]. B. Ozdemir [et al.] // J. Infect. — 2008. — Vol. 56, S. 5. — P. 332–339.
34. Non-susceptibility trends among *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* from community-acquired respiratory tract infections in the UK and Ireland, 1999–2007 [Text] / I. Morrissey // J. Antimicrob. Chemother. — 2008. — Vol. 62, S. 2. — P. 97–103.
35. Pilishvili, T. Pneumococcal Disease [Text] / T. Pilishvili, B. Noggle, M. R. Moore // VPD Surveillance Manual. — 4th Edition. — 2008. — Chapter 11. — P. 1–12.
36. Resistance study of community respiratory pathogens isolated in China from 2005 to 2007 [Text] / H. L. Sun [et al.] // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. — 2009. — Vol. 17, № 89. — P. 2983–2987.
37. Risk factors for nasopharyngeal carriage of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*: data from a nation-wide surveillance study in Greece [Text]. I. Katsarolis [et al.] // J. Infect. — 2008. — Vol. 56, S. 5. — P. 332–339.
38. Sakata, H. Changes over 10 years of ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* isolated from children [Text] / H. Sakata // Jpn. J. Antibiot. — 2009. — Vol. 62, S. 4. — P. 341–345.
39. Sensitivity surveillance of *Haemophilus influenzae* isolates for several antibiotics in Gifu Prefecture (2006) [Text] / M. Kaeriyama // Jpn. J. Antibiot. — 2008. — Vol. 61, S. 4. — P. 195–208.
40. Serotypes and ampicillin resistance of *Haemophilus influenzae* isolates from children with respiratory infection in Hangzhou [Text] / Y. H. Qiu [et al.] // Zhongguo Dang Dai Er. Ke Za Zhi. — 2009. — Vol. 11, S. 3. — P. 217–220.
41. Serotypes of carriage and invasive isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Brazilian children in the era of pneumococcal vaccines [Text] / C. B. Laval [et al.] // Clin. Microbiol. Infect. — 2006. — Vol. 12, S. 1. — P. 50–55.
42. Song, Jae-Hoon. Global Epidemiology of *Pneumococcal* Resistance. ISAAR Lectures, 2005 [електронний ресурс] / Jae-Hoon Song. Режим доступу: http://www.ansorp.org/ansorp2008/isaar/down/2003/sa_Jae_Hoon_Song.pdf.
43. Surveillance study of the susceptibility of *Haemophilus influenzae* to various antibacterial agents in Europe and Canada [Text] / W. T. Jansen // Curr. Med. Res. Opin. — 2008. — Vol. 24, S. 10. — P. 2853–2861.
44. Susceptibilities of *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, including serotype 19A, and *Moraxella catarrhalis* paediatric isolates from 2005 to 2007 to commonly used antibiotics [Text] / C. J. Harrison [et al.] // J. Antimicrob. Chemother. — 2009. — Vol. 63, S. 3. — P. 511–519.
45. The British Society for Antimicrobial Chemotherapy Resistance Surveillance Project: a successful collaborative model [Text]. A. MacGowan [et al.] // J. Antimicrob. Chemother. — 2008. — Vol. 62, S. 2. — P. 3–14.
46. Tuomanen, E. Antibiotic tolerance among clinical isolates of bacteria [Text] / E. Tuomanen, D. T. Durack, A. Tomasz // Antimicrob. Agents Chemother. — 1986. — Vol. 30, № 4. — P. 521–527.