

УДК 616.24-022.7-076:615.015.8:615.33(477.63)

**Т.О. Перцева¹,
Т.В. Кіреєва¹,
О.В. Братусь²,
О.О. Штепа¹,
О.В. Ювко²**

ОСОБЛИВОСТІ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ОСНОВНИХ ЗБУДНИКІВ ІНФЕКЦІЙ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ У ДНІПРОПЕТРОВСЬКОМУ РЕГІОНІ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»¹
кафедра факультетської терапії та ендокринології
(зав. – член-кор. НАМН України, д. мед. н., проф. Т.О. Перцева)
вул. Дзержинського, 9, Дніпропетровськ, 49044, Україна
Діагностичний центр ТОВ «Аптеки медичної академії»²
(зав. – к. біол. н. О.В. Братусь)
пл. Жовтнева, 4, Дніпропетровськ, Україна, 49044
SE "Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine"¹
Department of Faculty Therapy and Endocrinology
Dzerzhinsky str. 9, Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine
e-mail: olgashtepa@yahoo.com
Diagnostic center LLC "Pharmacies of medical academy"²
Zhovtneva sq., 4, Dnipropetrovsk, Ukraine, 49027
e-mail: elenabratus@ama.dp.ua

Ключові слова: резистентність, антибактеріальні препарати, інфекційні агенти, інфекції дихальних шляхів, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*

Key words: resistance, antibacterial drugs, infectious agents, respiratory tract infections, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*

Реферат. Особенности резистентности основных возбудителей инфекций дыхательных путей в Днепропетровском регионе. Перцева Т.А., Киреева Т.В., Братусь О.В., Штепа О.О., Ювко О.В. По данным проведенного нами ретроспективного анализа, за четырехлетний период можно констатировать достаточно низкий уровень резистентности ведущих респираторных патогенов (*Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*) к основным классам антибактериальных препаратов (β -лактамам, макролидам, линкозамидам, фторхинолонам), за исключением установленной резистентности *Streptococcus pneumoniae* к препаратам пенициллинового ряда (19% тестированных штаммов были устойчивы к оксацилину). Мультирезистентность *Streptococcus pneumoniae* в Днепропетровском регионе составила 4,3%. Прогнозируемый на основании мировых данных рост резистентности бактерий требует сдерживания нерационального использования антибиотиков и постоянного мониторинга за резистентностью в каждом регионе и в стране в целом для сохранения арсенала клинически эффективных антибактериальных средств.

Abstract. Features of resistance of major pathogens of respiratory tract infections in Dnipropetrovsk region. Pertseva T.O., Kireyeva T.V., Bratus O.V., Shtepa O.O., Yuvko O.V. According to the retrospective analysis of data obtained for the period of the last four years, the resistance level of major infectious agents (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*) to the most of commonly used classes of antibacterial agents (β -lactams, macrolides, lincosamides, fluoroquinolones) was rather low, except for the established resistance level of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (19% of tested strains were resistant to oxacillin). Multiply resistance of *Streptococcus pneumoniae* strains in Dnipropetrovsk region was 4,3%. Prognosed by world-wide trials growth of bacterial resistance levels requires decrease of the irrational antibiotics using and constant monitoring of resistance in each region and in the country as a whole to preserve the potential of clinical effective antibacterial agents.

Інфекції дихальних шляхів були та залишаються однією з основних причин захворюваності і смертності серед людей. Первісна надія, що ера антибіотиків вирішить всі існуючі проблеми, була змінена на більш реалістичний погляд, що, хоча антибактеріальні препарати представляють собою великий терапевтичний прорив, вони ще не вирішують всіх проблем, пов'язаних з інфекційними процесами [14].

Резистентність до антибактеріальних препаратів стає однією з найбільш серйозних загроз для здоров'я людини. Інфекції, що викликаються резистентними мікроорганізмами, дедалі збільшують свою чисельність, впливаючи на клінічну ефективність антибактеріальних препаратів та нівелюючи нашу здатність боротися з інфекційними захворюваннями [2, 6].

Інфекційні захворювання нижніх дихальних шляхів, і насамперед, негоспітальні пневмонії (НП) та інфекційні загострення хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) – поширена і важлива клінічна проблема [3, 4, 5].

До основних респіраторних бактеріальних патогенів, що стають причинами виникнення негоспітальних інфекційних захворювань дихальних шляхів, відносять *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) та *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) [1, 2, 3].

Враховуючи глобальну спрямованість проблеми зростання резистентності *S. pneumoniae* та *H. influenzae* до антимікробних препаратів, у світі проводяться багатоцентрові дослідження, метою яких є створення програм моніторингу резистентності [1, 2, 6, 7, 8, 9, 12, 15].

У зв'язку з цим метою нашої роботи було отримання даних щодо епідеміологічної ситуації та стану резистентності в Дніпропетровському регіоні шляхом ретроспективного аналізу протоколів ідентифікації та визначення чутливості до

антибактеріальних препаратів основних респіраторних патогенів *S. pneumoniae* та *H. influenzae*.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проводилося на базі лабораторії діагностичного центру ТОВ «Аптеки медичної академії» міста Дніпропетровська, у дослідження включалися пацієнти з інфекційними захворюваннями ЛОР-органів та негоспітальними інфекціями дихальних шляхів, які перебували на стаціонарному лікуванні міських та обласних клінічних лікарень Дніпропетровська або зверталися в лабораторію самостійно за направленням лікаря.

При проведенні ретроспективного аналізу було відібрано 143 протоколи з виявленими *S. pneumoniae* та *H. influenzae* у пацієнтів з діагнозами НП, ХОЗЛ, бронхіту, синуситу, отиту.

Пацієнти були розділені на дві групи залежно від верифікованого мікроорганізму. До першої групи увійшло 47 пацієнтів, у яких було виділено *S. pneumoniae*, до другої – 96 пацієнтів, у яких було ідентифіковано *H. influenzae*. (табл. 1).

Таблиця 1

Кількісне розподілення нозологічних форм (абс.,%)

Діагноз	<i>S. pneumoniae</i>		<i>H. influenzae</i>	
	кількість	відсотки	кількість	відсотки
НП	18	38,3	39	40,6
ХОЗЛ	17	36,2	41	42,7
Бронхіт	5	10,6	12	12,5
Синусит	5	10,6	4	4,2
Отит	2	4,3	0	0

Як досліджуваний матеріал при мікробіологічній діагностиці використовувалися: харкотиння, лаважна рідина, аспірат з синуса, аспірат із середнього вуха. Види досліджуваного матеріалу представлені на рисунку 1. Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів проводилося диско-дифузійним методом.

Забір матеріалу проводився згідно із затвердженими методиками. Доставка матеріалу в лабораторію здійснювалася протягом 1,5 - 2 годин з моменту забору з дотриманням загальноприйнятих правил транспортування.

Статистична обробка даних проводилася за допомогою «Microsoft Office Excel» та «Statistica

6» з використанням непараметричних методів статистики.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз отриманих даних свідчить, що в більшості випадків *S. pneumoniae* та *H. influenzae* виявлялись у хворих з інфекціями нижніх дихальних шляхів – 85,1% у першій групі та 95,8% у другій групі, при цьому кількість пацієнтів з НП та інфекційним загостренням ХОЗЛ у двох групах була майже однаковою.

На інфекції ЛОР-органів у першій та другій групі припадає 14,9% та 4,2% відповідно випадків ідентифікацій *S. pneumoniae* та *H. influenzae*.



Рис. 1. Види досліджуваного матеріалу

Поєднання двох етіологічно вагомих збудників *S. pneumoniae* та *H. influenzae* спостерігалось у 8% пацієнтів зі 143 осіб, що були включені в дослідження. Поєднання мікроорганізмів визначалося частіше у пацієнтів з діагнозом синуситу, що було виявлено в 3 випадках.

За результатами визначення чутливості до антибактеріальних препаратів рівень резистентності штамів *S. pneumoniae* в умовах Дніпропетровського регіону відзначився достатньою варіабельністю отриманих результатів, які представлені в таблиці 2.

При аналізі даних звертає на себе увагу досить висока резистентність до препаратів пеніцилінового ряду, що досягає 19%. Це перші препарати, що були розроблені для боротьби з інфекційними агентами, які належать до широкого класу β-лактамних антибіотиків і на цей час вони залишаються препаратами вибору при проведенні емпіричної антибактеріальної терапії. Саме провідна роль β-лактамних антибіотиків у лікуванні більшості інфекцій впливає на стрімке зростання рівня їх резистентності. Схожа ситуація спостерігається також і в багатьох інших країнах Європи (рис. 2).

Таблиця 2

Дані моніторингу резистентності *S. pneumoniae* у Дніпропетровському регіоні (2010 – 2013рр.) (%)

АБП	Чутливі штами	Резистентні штами
Пеніциліни	81	19
Макроліди	95,7	4,3
Лінкозаміди	98	2
Фторхінолони	100	0

Наведені дані демонструють високі рівні резистентності в таких сусідніх до нас країнах, як Румунія та Болгарія, аналогічні результати мали місце в Іспанії та Литві. В усіх інших

країнах резистентність була, навпаки, нижчою та не перевищувала 10% бар'єру. У Франції, Мальті та Хорватії резистентних штамів взагалі не було виявлено, однак для них був характерний

високий рівень помірно-чутливих штамів *S. pneumoniae* [10], як і в інших країнах Європи, що окреслює тенденцію до зростання кількості

резистентних мікроорганізмів. Ці дані підтверджуються і багатоцентровими дослідженнями, проведеними у світі (табл. 3).

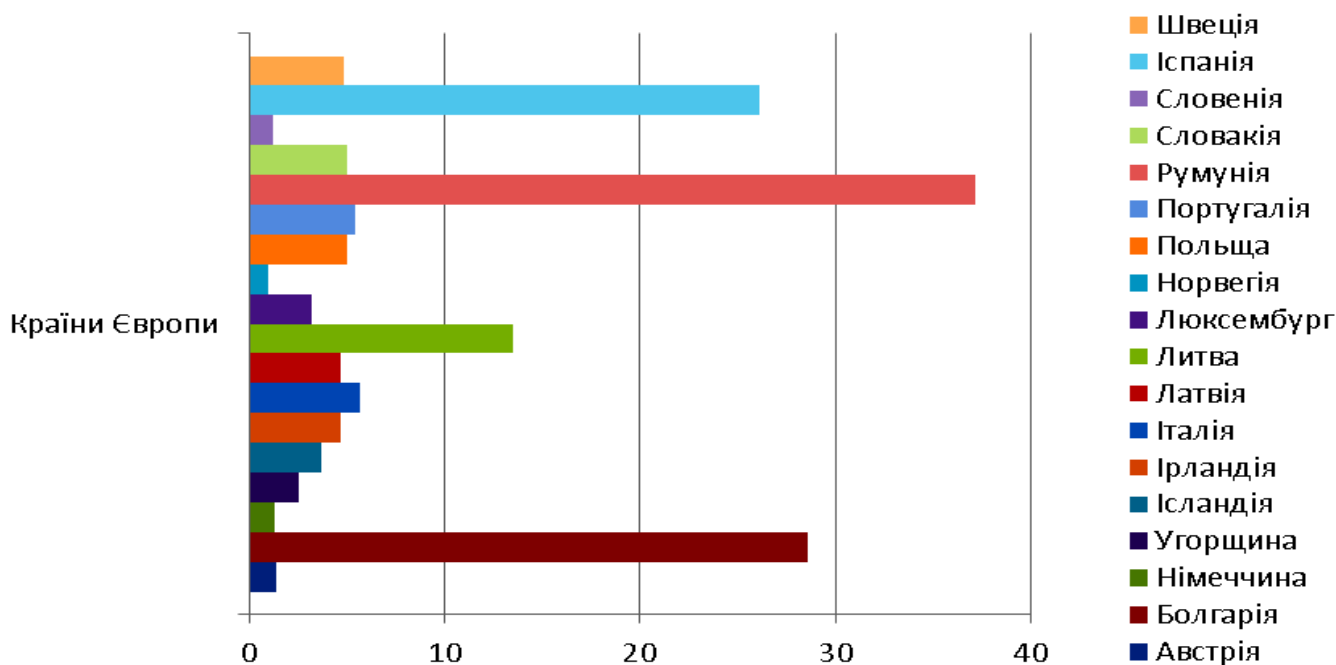


Рис. 2. Резистентність *S. pneumoniae* до пеніциліну за даними звіту European Antimicrobial Resistance Surveillance Network за 2012 рік

Однак слід відзначити деяку різницю між отриманими результатами у нашому регіоні та даними закордонних досліджень. Так резистентність *S. pneumoniae* до пеніциліну в Дніпропетровському регіоні становила 19%, що, в середньому, було вище за результати, отримані в міжнародному дослідженні SOAR 2007 – 2009р. на 6,4%. Однак кількість чутливих штамів по нашому регіону виявилась на 18,5% більше і була сформована переважно за рахунок відсутності помірно-чутливих.

При проведенні багатоцентрових досліджень (табл. 3) для визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів використовуються спеціальні тест-системи (Е-тести). Вони характеризуються більшою точністю і конкретністю результатів порівняно з диско-дифузійним методом.

Як бачимо, за отриманими результатами резистентність штамів *S. pneumoniae* до макролідів та лінкозамідів у Дніпропетровському регіоні знаходиться на низькому рівні. Тоді як в Європі, США та на Близькому Сході резистентність до макролідів коливається від 15,6% до 30% (таб. 3),

у таких країнах, як Китай, Гонконг, Корея, Тайвань та В'єтнам резистентність до еритроміцину сягала 70% [11, 13]. Однак при високих рівнях резистентності у країнах Азіатського регіону, в Індії резистентність до макролідів становила всього 1,3% [11].

Суттєве значення для нашого регіону має відсутність штамів *S. pneumoniae*, резистентних до антибактеріальних препаратів фторхінолонового ряду (усі штами були чутливими у 100% випадків), що збігається з даними, отриманими в Росії. Тоді як за світовими даними резистентність *S. pneumoniae* до фторхінолонів коливається близько 3%, відзначається збільшення помірно-чутливих штамів, що вказує на можливість подальшого зростання рівня їх резистентності. Серед країн Азіатського регіону найбільш висока резистентність *S. pneumoniae* до фторхінолонів відзначалася в Гонконгу – 13,3% [13].

При аналізі даних резистентності *H. influenzae* до антибактеріальних препаратів, отриманих у нашому дослідженні, слід зазначити, що резистентність у нашому регіоні була на достатньо низькому рівні (табл. 4).

Таблиця 3

Дані багатоцентрових досліджень резистентності *S. pneumoniae* (%)

Дослідження	Пеніциліни			Макроліди			Лінкозаміди			Фторхінолони		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R
SOAR 2004-2005 (Туреччина)	67,8	24,6	7,6	83,1	1,3	15,6	87,7	1	11,3	72,1	25,2	2,7
SOAR 2004-2006 (ОАЕ)	57	38	5	69	1	30	77	1	22	64	33	3
SOAR 2007-2009 (9 країн Близького Сходу та Африки)	61,5	32,9	5,6	76,4	3,4	20,2	84,7	1,6	13,7	76,8	19,4	3,8
ПеГАС 1 (Росія)	90,3	7,8	1,9	91,8	0,1	8,1	97,1	0,1	2,8	99,7	0,3	0
ПеГАС 2 (Росія)	91,9	6,9	1,2	93,4	0,2	6,4	96,4	0	3,6	100	0	0
ПРОТЕКТ (США)	61,2	12,5	26,3	68,8	0,2	31	NA	NA	NA	99,1	0,1	0,8
Alexander project (Європа, США)	68,3	13,5	18,2	75,3	0,1	24,6	86	0,1	13,9	92,7	6,2	1,1

Примітки: 1. S – чутливі; 2. I – помірно-чутливі; 3. R – резистентні; 4. SOAR - Survey Of Antibiotic Resistance (міжнародне дослідження); 5. ПеГАС – багатоцентрове дослідження резистентності Пневмококів, Гемофіл і Групи А Стрептококів; 6. ПРОТЕКТ – the Prospective Resistant Organism Tracking and Epidemiology for the Ketolide Telithromycin в 25 країнах світу; 7. NA – не визначався.

За даними ретроспективного аналізу, в нашому регіоні резистентність *H. influenzae* до амінопеніцилінів становила 5,2% та була подібна до даних, отриманих у Росії. Порівняно з нашими результатами у дослідженні SOAR 2007-2009 на Близькому Сході та у країнах Африки

резистентність штамів *H. influenzae* до амінопеніцилінів була вищою майже в два рази. Значно вищі рівні резистентності до амінопеніцилінів відзначалися у дослідженнях, проведених в Америці (табл. 5).

Таблиця 4

Дані моніторингу резистентності *H. Influenzae* у Дніпропетровському регіоні (2010 – 2013pp.) (%)

АБП	Чутливі штами	Резистентні штами
Амінопеніциліни	94,8	5,2
Захищені амінопеніциліни	100	0
Фторхінолони	100	0

Сприятливість ситуації щодо резистентності штамів *H. influenzae* до захищених амінопеніцилінів та фторхінолонів у Дніпропетровському регіоні зумовлюється їх чутливістю у 100% випадків.

До теперішнього часу багатоцентрові міжнародні дослідження вже реєстрували випадки виявлення резистентності штамів *H. influenzae* до амоксицилін клавуланату, що становили близько 0,5%. До фторхінолонів штами *H. influenzae* збе-

рігають чутливість, однак рівень помірно-чутливих штамів досягає 4% [3, 9, 10, 11, 13].

Прогресування тяжкості захворювання, виникнення ускладнень у результаті неефективності антибактеріальної терапії також щільно пов'язано з резистентністю мікроорганізмів до двох і більше антибактеріальних препаратів. За ретроспективними даними, в умовах Дніпропетровського регіону була встановлена мультирезистентність штамів *S. pneumoniae* на рівні 4,3%.

Дані багаточентрових досліджень резистентності *H. influenzae* (%)

Дослідження	Ампіцилін			Амоксицилін / клавуланат			Ципрофлоксацин		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R
SOAR 2004-2005 (Туреччина)	90,8	4,5	4,7	99,5	0	0,5	99,2	0,8	0
SOAR 2004-2006 (OAE)	81,4	2,9	15,7	100	0	0	100	0	0
SOAR 2007-2009 (9 країн Близького Сходу та Африки)	87	2,2	10,8	99,7	0	0,3	96	4	0
ПеГАС I (Росія)	95,1	0	4,9	99,5	0	0,5	100	0	0
PROTEKT (США)	61	5,5	33,5	99,9	0	0,1	100	0	0
Alexander project 1998-2000	83,2	0	16,8	99,6	NA	NA	99,9	NA	NA

Примітки: 1. S – чутливі; 2. I – помірно-чутливі; 3. R – резистентні; 4. SOAR - Survey Of Antibiotic Resistance (міжнародне дослідження); 5. ПеГАС – багаточентрове дослідження резистентності Пневмококів, Гемофіл і Групи А Стрептококів; 6. PROTEKT – the Prospective Resistant Organism Tracking and Epidemiology for the Ketolide Telithromycin в 25 країнах світу; 7. NA – не визначався.

Порівняно з даними, отриманими в нашому регіоні, рівень мультирезистентних штамів *S. pneumoniae* був вищим майже в 3 рази в дослідженнях ПеГАС I та ПеГАС II, проведених в Росії. У ПеГАС I, у 1999 – 2003рр., цей показник становив 11,8%, а у ПеГАС II, у 2004 – 2005рр. – 9,6% [1].

Проведені дослідження протягом чотирьох років характеризують сприятливу ситуацію відносно рівня резистентності штамів *S. pneumoniae* та *H. influenzae* у Дніпропетровському регіоні. Дотримуючись правил призначення антибактеріальної терапії по затвердженим протоколам у нашій країні, ми маємо можливість зберегти низькі рівні резистентності основних респіраторних патогенів до більшості класів антибактеріальних препаратів, що використовуються в медичній практиці.

ВИСНОВКИ

1. Резистентність *S. pneumoniae* та *H. influenzae* у Дніпропетровському регіоні знаходиться на достатньо низькому рівні порівняно зі світовими

даними, однак до препаратів пеніцилінового ряду резистентність штамів *S. pneumoniae* становила 19%. Резистентними одразу до декількох антибактеріальних препаратів штами *S. pneumoniae* були у 4,3% випадків.

2. *S. pneumoniae* та *H. influenzae* були чутливими до фторхінолонів у 100% випадків, також було зафіксовано 100% чутливість *H. influenzae* до захищених амінопеніцилінів.

3. Зниження темпу зростання рівня резистентності потребує створення структури постійного моніторингу в рамках усієї країни та кожного регіону окремо, що забезпечить можливість коригування затверджених протоколів антибактеріальної терапії.

4. Донесення інформації щодо важливості раціонального використання антибактеріальної терапії в суспільстві створює передумови для стабілізації зростання рівня резистентності, зумовлюючи можливість збереження клінічної ефективності антибактеріальних препаратів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Антибиотикорезистентность Streptococcus pneumoniae в России в 1999 – 2005гг: результаты многоцентровых проспективных исследований ПеГАС-I ПеГАС-II / Р.С. Козлов, О.В. Сивая, К.В. Шпынев [и др.] // Клинич. микробиология. Антимикробная химиотерапия. – 2006. – Т. 8, № 1. – С. 33–47.

2. Дзюблик Я.О. Антибіотикорезистентність збудників інфекцій дихальних шляхів: огляд результатів дослідження SOAR та перспективи мікробіологічного моніторингу в Україні / Я.О. Дзюблик // Укр. пульмонолог. журнал – 2010. – № 4. – С. 33–35.

3. Дзюблик Я.О. Клінічні аспекти антибіотикорезистентності збудників негоспітальних інфекцій дихальних шляхів / Я.О. Дзюблик // Укр. пульмонолог. журнал – 2010. – № 3. – С. 53–56.

4. Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія (проект клінічних настанов) Частина 2 / Ю.І. Фещенко, О.А. Голубовська К.А. [та ін.] // Укр. пульмонолог. журнал. – 2013. – № 1. – С.5–17.

5. Перцева Т.О. Анамнестичні та клініко-функціональні особливості перебігу хронічного

обструктивного захворювання легень у залежності від характеру й ступеня мікробного навантаження нижніх дихальних шляхів / Т.О. Перцева, Л.І. Конопкіна // Укр. пульмонолог. журнал. – 2009. – № 2. – С. 26–30.

6. Стречунский Л.С. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Л.С. Стречунский, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. – Смоленск: МАКМАХ, 2007. – 464 с.

7. A survey of antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* in Turkey, 2004–2005 / S. Burcin, T. Ferda, U. Sercan [et al.] // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2007. – Vol. 60. – P. 587–593.

8. Adolf W. Karchmer. Increased Antibiotic Resistance in Respiratory Tract Pathogens: PROTEKT US—An Update / W. Adolf // *Clin. Infect. Diseases.* – 2004. – Vol. 39. – P. 142–150.

9. And the Alexander Project Group. The Alexander Project 1998–2000: susceptibility of pathogens isolated from community-acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents / Michael R. Jacobs [et al.] // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2003. – Vol. 52. – P. 229–246.

10. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2012 / European Centre for Disease Prevention and Control. – 2013. – 205 p.

11. ANSORP Study Group. Changing trends in antimicrobial resistance and serotypes of *Streptococcus pneumoniae* isolates in Asian countries: an Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens (ANSORP) study / Kim S.H., Song J.H., Chung D.R. [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2012. – Vol. 56. – P. 1418–1426.

12. Antimicrobial resistance among *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* isolates in the United Arab Emirates: 2004–2006 / Abiola Senok, Mansour Al-Zarouni [et al.] // *J. Infect. Developing Countries.* – 2007. – Vol. 1, N 3. – P. 296–302.

13. Relationship between Antibiotic Resistance in *Streptococcus pneumoniae* and That in *Haemophilus influenzae*: Evidence for Common Selective Pressure / Mark E. Jones [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2002. – Vol. 46, N 9. – P. 3106.

14. Robert C. The Continuing Challenge of Lower Respiratory Tract Infections / Robert C. Moellering Jr. // *Clin. Infect. Dis.* – 2002. – Vol. 34. – P.1–3.

15. Survey of Susceptibilities of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* Isolates to 26 Antimicrobial Agents: a Prospective U.S. Study / C. Thornsberry, P. T. Ogilvie, H. P. Holley jr., D. F. Sahn. // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1999. – N 11. – P. 2612–2623.

REFERENCES

1. Kozlov RS, Sivaya OV, Shpynev KV. [Antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae* in Russia in 1999–2005: results of multicenter prospective studies PeGAS-I PeGAS-II]. *Klinicheskaya mikrobiologiya. Antimikrobnaya khimioterapiya.* 2006;8(1):33–47. Russian.

2. Dzyublik YaO. [Antibiotic resistance of pathogens of respiratory tract infections: a review of SOAR research results and prospects of microbiological monitoring in Ukraine]. *Ukr. pul'monol. zhurn.* 2010;4:33–35. Ukrainian.

3. Dzyublik YaO. [Clinical aspects of antimicrobial agents of community acquired respiratory tract infections]. *Ukr. pul'monol. zhurn.* 2010;3:53–56. Ukrainian.

4. Feshchenko YuI, Golubovs'ka KA. [Community acquired pneumonia in adults: etiology, pathogenesis, classification, diagnosis, antibiotic therapy (project of clinical guidelines) Part 2]. *Ukrains'kiy pul' monologichnyi zhurnal.* 2013;1:5–17. Ukrainian.

5. Pertseva TO, Konopkina LI. [Anamnestic and clinical and functional features of chronic obstructive pulmonary disease, depending on the nature and extent of microbial load of the lower respiratory tract]. *Ukr. pul'monol.zhurn.* 2009;2:26–30. Ukrainian.

6. Strachunskiy LS, Belousova YuB, Kozlova SN. [Practical guidance on anti-infective chemotherapy]. *Smolensk: MAKMAH; 2007:464.* Russian.

7. Burcin S, Ferda T, Sercan U. A survey of antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* in Turkey, 2004–2005. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2007;60:587–93.

8. Adolf W. Karchmer. Increased Antibiotic Resistance in Respiratory Tract Pathogens: PROTEKT US—An Update. *Clinical Infectious Diseases.* 2004;39:142–50.

9. Michael R. Jacobs and the Alexander Project Group. The Alexander Project 1998–2000: susceptibility of pathogens isolated from community-acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2003;52:229–46.

10. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2012. *European Centre for Disease Prevention and Control.* 2013:205.

11. Kim SH, Song JH, Chung DR. ANSORP Study Group. Changing trends in antimicrobial resistance and serotypes of *Streptococcus pneumoniae* isolates in Asian countries: an Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens (ANSORP) study. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2012;56:1418–26.

12. Abiola Senok, Mansour Al-Zarouni. Antimicrobial resistance among *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* isolates in the United Arab Emirates: 2004–2006. *J. Infect. Developing Countries.* 2007;1(3):296–302.

13. Mark E Jones. Relationship between Antibiotic Resistance in *Streptococcus pneumoniae* and That in *Haemophilus influenzae*: Evidence for Common Selective Pressure *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002;46(9):3106.

14. Robert C. Moellering Jr. The Continuing Challenge of Lower Respiratory Tract Infections. *Clin Infect Dis.* 2002;34:1–3.

15. Thornsberry C, Ogilvie PT, Holley HP, Sahn DF. Survey of Susceptibilities of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* Isolates to 26 Antimicrobial Agents: a Prospective U.S. Study. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 1999;11:2612–23.

Стаття надійшла до редакції
30.01.2014

