

В.К. ТАТОЧЕНКО, д.м.н., профессор, **М.Д. БАКРАДЗЕ**, д.м.н., **Т.А. ХОХЛОВА**, **О.А. РОГОВА**
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр здоровья детей» РАМН,
отделение диагностики и восстановительного лечения, Москва

РАЦИОНАЛЬНАЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ИНФЕКЦИЙ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Респираторные инфекции относятся к числу наиболее распространенных заболеваний детского возраста и являются основной причиной обращения за медицинской помощью. Известно, что большинство из них вирусной этиологии, однако существенное место в структуре инфекций верхних и нижних дыхательных путей занимают такие возбудители, как пневмококки, гемофильная палочка и пиогенный стрептококк. Несмотря на доступность международных рекомендаций и медицинской литературы по антимикробной химиотерапии, процент необоснованного назначения антибактериальной терапии остается высоким, что, в свою очередь, обуславливает рост резистентности патогенных микроорганизмов.

Ключевые слова: резистентность, пневмококк, амоксициллин, амоксициллин/клавуланат, джозамицин

Ведущая роль в лечении инфекций дыхательных путей принадлежит β-лактамам, что обусловлено их мощным бактерицидным действием в отношении ряда ключевых возбудителей, низкой токсичностью, многолетним опытом эффективного и безопасного применения.

Принимая во внимание рекомендации большинства стран, препаратами первой линии для лечения инфекций дыхательных путей, вызванных такими возбудителями, как *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* и *H. influenzae*, являются аминопенициллины, в т. ч. ингибиторзащищенные (амоксициллин/клавуланат). В условиях роста устойчивости данных микроорганизмов к антибактериальным препаратам большинство из них сохраняют чувствительность к аминопенициллинам до 99,6%.

Что касается большинства рекомендаций по использованию макролидов, то их применение оправдано при инфекции нижних дыхательных путей, вызванной атипичными возбудителями – представителями класса *Mycoplasma* и рода *Chlamydia*. Одним из перспективных препаратов данной группы является 16-членный природный макролид джозамицин, который обладает высокой активностью в отношении *S. pneumoniae* и внутриклеточных возбудителей.

По критерию тяжести течения пневмококковые инфекции можно разделить на инвазивные (бактериемия, менингит, пневмония и другие патологические состояния, при которых возбудитель выделяется из обычно стерильных органов и тканей) и неинвазивные (синусит, средний отит и другие, относительно редко регистрируемые инфекции).

Доля пневмоний в общей массе ОРИ составляет у детей до 1 года 1,8%, в возрасте 1–9 лет – 1%, у старших детей – 0,4%. Внебольничные пневмонии у детей 6 мес. – 5 лет чаще всего

вызываются *S. pneumoniae*; из пунктатов легких часто высеивают пневмококк вместе с бескапсульной *H. influenzae*. *H. influenzae type B* как причину пневмонии встречаются реже (до 10%). Вместе с пневмококком она обуславливает большинство пневмоний, осложненных легочной деструкцией и плевритом [1].

Исследования последних лет [2] свидетельствуют о том, что наиболее частыми возбудителями острых бактериальных риносинуситов являются *Streptococcus pneumoniae* (25–36%), *Haemophilus influenzae* (15–23%), *Streptococcus pyogenes* (β-гемолитический стрептококк группы А) (2–5%) и др. I. Brook и другие авторы в развитии острых бактериальных риносинуситов в детском возрасте отводят место трем патогенам: *Streptococcus pneumoniae* (35–42%), *Haemophilus influenzae* (21–28%), *Moraxella catarrhalis* (21–28%) [3].

■ Препаратами первой линии для лечения инфекций дыхательных путей, вызванных *S. Pyogenes*, *S. Pneumoniae* и *H. Influenzae*, являются аминопенициллины, в т. ч. ингибиторзащищенные

У детей острый тонзиллит чаще всего вызывается вирусом (адено-, Коксаки-, вирусом Эпштейна – Барр), также может быть стрептококковой этиологии [4]. Тонзиллит, вызванный β-гемолитическим стрептококком группы А (БГСА), встречается в 25–30% случаев острого тонзиллита и имеет первостепенное социальное и медицинское значение, что обусловлено быстрым распространением возбудителя, его высокой контагиозностью, а также способностью давать серьезные осложнения (острая ревматическая лихорадка, гломерулонефрит, бактериальный эндокардит).

Роль атипичных возбудителей при заболеваниях дыхательных путей изучалась многими авторами. Хотя в общей массе ОРВИ они не доминируют, однако занимают важное место среди причин поражений нижних дыхательных путей, особенно пневмоний, у детей 4–6 лет. Так, например, в Италии *M. pneumoniae* была выявлена у 11,3% детей с поражением нижних дыхательных путей, среди них 63% составляли школьники и подростки [5]. Заболеваемость микоплазмозом повышается каждые 4–5 лет, обычно в августе, ноябре, в закрытых коллективах она может достигать 10 случаев на 1 тыс. человек. Среди заболевших преобладают дети школьного возраста, хотя дети раннего возраста не исключение. Микоплазмоз проявляется как в виде бронхита, так и пневмонии, фактически отличие между ними в выраженности инфильтрации на рентгенограмме, часто решение принимается субъективно [6]. Проспективное исследование пневмоний у детей в Японии выявило *M. pneumoniae* у 41% больных, чаще старше 4 лет, *S. pneumoniae* была выявлена всего у 2,4% [7]. *Chlamydia trachomatis* вызывает пневмонии у детей первых 6 мес. жизни, заражение происходит во время родов (редко внутриутробно) от матери, страдающей хламидийной инфекцией половых органов. Поэтому частота хламидийной пневмонии у детей напрямую коррелирует с частотой материнской инфекции. Приведенные данные показывают, что атипичные возбудители, в первую очередь микоплазма, занимают существенное место в качестве возбудителей пневмонии, особенно у детей школьного возраста и подростков.

Рост резистентности микроорганизмов к антибиотикам – неопровержимый факт. Во многих странах проблема пенициллинорезистентности пневмококков является весьма актуальной: в США их количество достигает 21,2%, Испании – 22,9%, Японии – 44,5% [8]. По данным исследования PROTEKT, устойчивость пневмококков к пенициллину составила в среднем 36,2% с колебаниями от 3,9% в Нидерландах до 81,0% в Южной Корее. Высокий уровень устойчивости отмечен в Венгрии (64,9%) и Франции (62,0%) [9]. По результатам десятилетнего мониторинга резистентности пневмококков в рамках проведенных в РФ исследований можно сказать, что пенициллин сохраняет свою активность в отношении данного возбудителя на относительно высоком и стабильном уровне. Доля нечувствительных штаммов в популяционных исследованиях составила не более 11% [8]. Данный процент невелик, однако резистентность пневмококков у детей в России намного выше, чем у взрослых. По данным Л.П. Жарковой, из 370 обследованных детей устойчивость пневмококков к пенициллину встречалась в 12,5% случаев – в возрасте от 1 мес. до 1 года, в 28,2% – в возрасте до 3 лет и в 17,7% – в возрасте от 3 до 7 лет [10]. Особенно высокий уровень отмечается у детей в детских домах и интернатах, а также посещающих детские дошкольные учреждения. Кроме этого, фактором снижения чувствительности пневмококков является предшествующая терапия антибиотиками в течение последних 3 мес. до возникновения настоящего заболевания. Резистентные к пенициллину штаммы часто теряют чувствительность к другим

антибиотикам. Данные НИИХ СГМА достоверно показали снижение чувствительности пневмококков, резистентных к пенициллину, к таким антибиотикам, как эритромицин, кларитромицин и азитромицин [8].

Уникальным антибиотиком является амоксициллин, к которому крайне редко возникает устойчивость *S. pneumoniae*. Подавляющее большинство пневмококков, устойчивых к пенициллину, сохраняет в РФ чувствительность к амоксициллину и амоксициллину/клавуланату – до 99,6% [8].

■ Атипичные возбудители в общей массе ОРВИ не доминируют, однако занимают достаточно важное место среди причин поражений нижних дыхательных путей, особенно пневмоний, у детей 4–6 лет

В отношении макролидов также наблюдается рост резистентности пневмококков. По данным Европейского общества по контролю и профилактике болезней (European Centre For Disease Prevention and Control) за 2012 г., процент нечувствительности пневмококков к макролидам варьировал от 2,2% в Эстонии до 44,4% в Румынии [11]. По данным исследований, проведенных Р.С. Козловым с соавт. за 1999–2009 гг., активность макролидов *in vitro* сохранялась на относительно стабильном уровне, при этом доля нечувствительных штаммов не превышала 8,2% для 14- и 15-членных макролидов (эритромицин, азитромицин, кларитромицин) и 6,3% – для 16-членных макролидов (мидекамицина ацетат, спирамицин, джозамицин) в различные периоды. Максимальную активность продемонстрировал джозамицин – 96% штаммов пневмококка были чувствительны к данному антибиотику [12]. По результатам исследования С.В. Сидоренко в разных регионах РФ за 2004–2007 гг. наибольший процент устойчивости был выявлен к эритромицину – до 10,7% (в Московском регионе) [13]. В отношении детской популяции можно также говорить, что наибольшую резистентность пневмококки демонстрируют к 14- и 15-членным макролидам в возрастной группе 12–18 лет – 9,3–9,9% и в возрасте до 3 лет – 6,2–6,6%; в возрасте с 3 до 12 лет данный показатель не превысил 4,5% [14]. В клиническом материале, по данным Л.К. Катосовой, этот процент выше – устойчивость к азитромицину превышает 20%. Согласно проведенному в России многоцентровому исследованию ПеГАС III из всех антибактериальных препаратов макролидного ряда наименьший уровень резистентности пневмококков был к джозамицину – 4,0%, в связи с чем данный антибиотик обладает преимуществами перед другими представителями этого класса.

Пиогенный стрептококк отличается полной чувствительностью ко всем пенициллинам, в т. ч. к амоксициллину. В качестве замены пенициллинов используют макролиды, которые, помимо прочего, действуют на возбудителей, располагающихся внутриклеточно (с отсутствием такого эффек-

та связывают отсутствие успеха терапии лактамами в ряде случаев) [15]. Однако в России отмечен рост резистентности БГСА к 14- и 15-членным макролидам (эритромицину, кларитромицину, азитромицину): 7,7% – в Москве, 8,3% – в Ярославле, 19,6% – в Томске и 28,2% – в Иркутске. По результатам многоцентрового исследования в различных регионах РФ в 2004–2007 гг. резистентность *S. pyogenes* к 16-членному макролиду джозамицину существенно ниже и максимально составила 0,7% (в Московском регионе) [13].

Исследование устойчивости другого патогена – гемофильной палочки показало наличие высокой резистентности последней к таким антибактериальным препаратам, как ко-тримоксазол (17,4%), тетрациклин (2,7%), ампициллин (4,6%). В Европе наиболее высокая частота ампициллино-резистентных штаммов наблюдается в Румынии (31,9%), Польше (7,7%), Чехии (6,7) [11]. Однако в отличие от стран Европы в РФ *H. influenzae* сохраняют чувствительность к незащищенным аминопенициллинам (уровень резистентных штаммов не превышает 5%). В детских коллективах, а также у детей, получавших антибактериальную терапию, устойчивость *H. influenzae* выше, в связи с чем добавляют клавулановую кислоту.

Приведенные данные показывают, что наиболее подходящим антибиотиком для лечения пневмококковых инфекций является амоксициллин. Амоксициллин – это полусинтетический антибиотик, обладающий бактерицидным действием за счет угнетения синтеза клеточной стенки бактерий. Спектр активности амоксициллина и ампициллина практически не отличается, но амоксициллин обладает существенно лучшей фармакокинетикой, которая обеспечивает более высокие и стабильные концентрации в крови и тканях. При пероральном использовании биодоступность амоксициллина составляет более 75% и не зависит от приема пищи, тогда как у ампициллина биодоступность составляет менее 40% и существенно снижается при одновременном приеме пищи. Амоксициллин легко проходит гистогематические барьеры, быстро проникает в большинство тканей и жидкостей организма, накапливается в терапевтических концентрациях в перитонеальной жидкости, моче, содержимом кожных волдырей, плевральном выпоте, ткани легких, слизистой оболочке кишечника и дыхательных путей, жидкости среднего уха.

Таким образом, амоксициллин – препарат первого выбора для лечения инфекций дыхательных путей, вызванных такими возбудителями, как *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* и *H. influenzae*. Это нашло отражение во всех основных рекомендациях профессиональных обществ по лечению острых респираторных заболеваний.

По данным ВОЗ [16], при нетяжелой пневмонии в случае отсутствия ВИЧ-инфекции рекомендован амоксициллин (25 мг/кг 2 раза в день) в течение 3 дней. В случае развития тяжелой пневмонии рекомендуется начать лечение с бензилпенициллина (50 000 ЕД/кг парентерально через каждые 6 ч), по крайней мере 3 дня. Когда ребенку становится лучше, его переводят на амоксициллин (перорально 25 мг/кг 2 раза в день) курсом до 5 дней.

Британское торакальное общество рекомендует амоксициллин в качестве препарата первой линии терапии для перорального приема у детей ввиду его эффективности против большинства патогенов, вызывающих внебольничную пневмонию, его хорошей переносимости и дешевизны. Амоксициллин для лечения пневмококковых инфекций не нуждается в усилении клавулановой кислотой у детей раннего возраста, поскольку в Национальный календарь вакцинации обязательно входит вакцинация против гемофильной палочки [17].

■ Наиболее подходящий антибиотик для лечения пневмококковых инфекций – амоксициллин – полусинтетический антибиотик, бактерицидное действие которого обусловлено угнетением синтеза клеточной стенки бактерий

В США не все внебольничные пневмонии рекомендуется лечить антибиотиками, поскольку в критерии диагностики включены вирусные поражения легочной ткани. В рекомендациях Педиатрического общества инфекционных болезней США амоксициллин является препаратом первой линии у детей дошкольного возраста, ранее здоровых, школьного и подросткового возраста, привитых по национальному календарю, с пневмонией среднетяжелого течения. Для перорального приема рекомендуется амоксициллин в дозе 90 мг/кг/сут в 2 приема ввиду распространенной устойчивости пневмококков. В случае развития тяжелой пневмонии препаратом выбора для парентерального введения является ампициллин (150–200 мг/кг/сут каждые 6 ч) или пенициллин (200 000–250 000 ЕД/кг/сут каждые 4–6 ч). При невозможности установить этиологию пневмонии показана комбинированная терапия антибиотиками макролидного ряда и β-лактамами [18].

По российским рекомендациям в случае развития типичной пневмонии у детей в возрасте 1–6 мес. требуется назначение препаратов, действующих как на кишечную флору, так и на стафилококки. Ряд этих препаратов открывает амоксициллин/клавуланат в дозе 50–120 мг/кг/сут (по амоксициллину/клавуланату, парентеральное введение). Для детей в возрасте старше 6 лет показан препарат первой линии для лечения неосложненной типичной пневмонии амоксициллин (50 мг/кг/сут). У детей младше 5 лет в группе риска (получали антибиотик раньше, посещали дошкольные учреждения) рекомендуют амоксициллин/клавуланат 70–100 мг/кг/сут (по амоксициллину, прием per os). При неясности характера пневмонии допустимо одновременное назначение амоксициллина и макролида [19].

Эти рекомендации основаны на рандомизированных терапевтических исследованиях (Cochrane Database of Systematic Reviews). В 2013 г. D.J. Williams обобщил результаты применения рекомендаций в практике и показал практически одинаковую эффективность назначения в качестве стар-

тового препарата амоксициллина в сравнении с антибактериальными препаратами широкого спектра. На основе анализа 150 тыс. случаев внебольничной пневмонии у детей в возрасте 6 мес. – 18 лет за период с 2005 по 2011 г. были сделаны выводы, что не было никакой существенной разницы в длительности госпитализации (около 3 дней), средней стоимости лечения и необходимости перевода в отделение интенсивной терапии [20].

Что касается большинства рекомендаций по использованию макролидов для лечения внебольничных пневмоний, то их применение оправданно при инфекции нижних дыхательных путей, вызванной атипичными возбудителями. В отношении типичных форм использование представителей данного класса антибактериальных препаратов рекомендовано при лекарственной непереносимости β-лактамов. С учетом различной частоты устойчивости пневмококков к макролидам разных групп, а также при неясности этиологии препаратом выбора в данной ситуации является джозамицин. Джозамицин – препарат из группы макролидов, обладает рядом существенных преимуществ перед аналогами. Данный препарат лицензирован в России, представлен в двух формах, включая форму диспергируемых таблеток солютаб – Вильпрафен солютаб. В нашей клинике мы отдаем предпочтение джозамицину ввиду его эффективности и хорошей переносимости. Будучи 16-членным препаратом, он не обладает мотилиноподобным действием, что во многом определяет профиль безопасности, в частности частоту нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта. Также за счет особенностей химической структуры джозамицин оказывает менее выраженное ингибирующее влияние на микросомальные ферменты печени, чем 14- и 15-членные макролиды, поэтому для препарата не характерны лекарственные взаимодействия на уровне метаболизма других лекарственных средств в печени [21].

В литературе нет разногласий в отношении выбора препаратов для лечения «атипичных» инфекций – это макролидные антибиотики. В нашей клинике препаратом выбора остается джозамицин. Его дозировка составляет 40–50 мг/кг/сут. За весь период использования нами джозамицина мы наблюдали только 1 случай появления эфемерной аллергической сыпи. Также мы не знаем ни одного случая побочного действия джозамицина в других учреждениях страны. Эффективность и безопасность Вильпрафена солютаб делают его препаратом, обладающим целым рядом преимуществ в определенных ситуациях перед другими макролидами, что позволяет рекомендовать расширение его использования в педиатрической практике.

Многие авторы указывают, что подбор антибиотиков для стартовой терапии пневмонии должен учитывать возможность как пневмококковой, так и «атипичной» этиологии, тем более в условиях роста устойчивости кокковой флоры. Это заложено в ряд стандартов для взрослых. Такой подход рекомендован в определенных случаях и у детей, однако в большинстве недостаточно ясных ситуаций оправданно начало лечения β-лактамом и его быстрая замена на макролид при неэффективности. Джозамицин обладает макси-

мальной активностью среди всех макролидов в России в отношении пневмококка – чувствительность до 96%.

Антибактериальная терапия стрептококкового тонзиллита является обязательной. Критериями ее эффективности являются не только отрицательные данные посева, нормализация общего состояния и локальных изменений в зеве, но и эрадикация возбудителя. БГСА отличается полной чувствительностью к пенициллинам и цефалоспорином, не выделено ни одного его штамма, резистентного к β-лактамам. Из оральных пенициллинов в России наиболее доступен амоксициллин, который в дозировке 45 мг/кг/сут обеспечивает эрадикацию БГСА. Его назначают при исключении инфекции, вызванной вирусом Эпштейна – Барр, поскольку в противном случае возможно появление «ампициллиновой» сыпи [22].

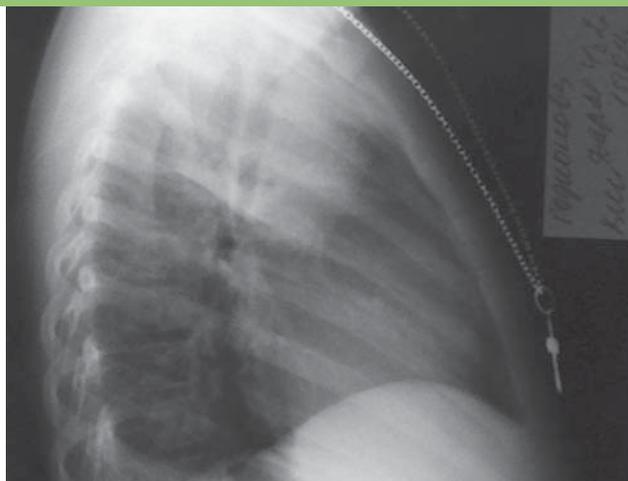
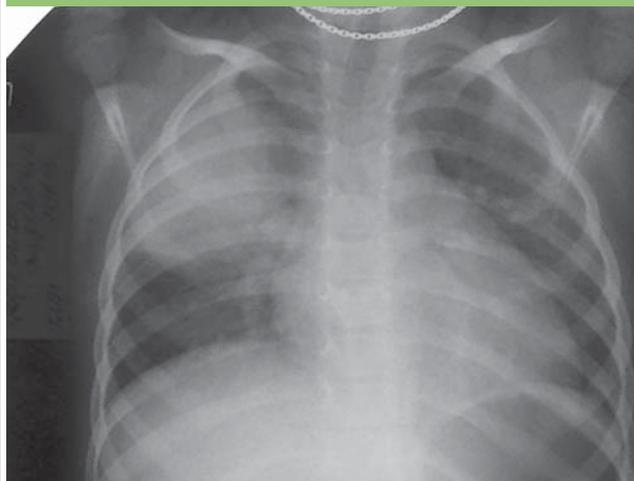
В качестве замены пенициллинов при стрептококковом тонзиллите можно использовать макролиды. Согласно приведенным выше данным резистентности *S. pyogenes* для терапии данного заболевания максимально подходит джозамицин.

В исследовании французских авторов, включившем 325 детей, сравнивали 5-дневный курс приема джозамицина (50 мг/кг/сут в 2 приема) с 10-дневным приемом пенициллина (50 000–100 000 ЕД/кг/сут в 3 приема). Обе схемы показали сходную клиническую эффективность (90 и 89% соответственно), частоту эрадикации БГСА к концу курса (82 и 80%) и частоту бактериологических рецидивов через 1 мес. (12 и 12,8%) [23]. В российском исследовании (92 ребенка) сравнивали 7- и 10-дневный курсы джозамицина (50 мг/кг/сут). Джозамицин продемонстрировал высокую микробиологическую эффективность у детей при остром стрептококковом тонзиллофарингите при 7-дневном курсе (эрадикация возбудителя на 11-й день при 7-дневной терапии наблюдалась у 100% пациентов) [24].

■ Препараты выбора для лечения «атипичных» инфекций – макролидные антибиотики. В отечественной практике предпочтение отдается джозамицину, применяемому в дозировке 40–50 мг/кг/сут. Его эффективность и безопасность позволяют рекомендовать расширение его использования в педиатрической практике

Говоря о преимуществах амоксициллина, амоксицилина/клавуланата и джозамицина, нельзя не упомянуть еще об одном, а именно о форме солютаб. Диспергируемая таблетка солютаб буквально означает «таблетка, которую можно растворить в воде» и является ключевым термином в названии группы лекарственных препаратов. В ряду оральных форм антибиотиков заслуженную популярность завоевали диспергируемые таблетки Флемоксин Солютаб®, Флемоклав Солютаб®, Вильпрафен® солютаб и Супракс Солютаб компании «Астеллас Фарма».

Рисунок 1. Массивное гомогенное затемнение шаровидной формы в верхней доле правого легкого. 3-и сут. болезни



Принципиальным отличием формы солютаб является заключение активного вещества в микрогранулы, что защищает его от неблагоприятного воздействия кислоты и ферментов в желудке. Таблетка начинает распадаться на микрогранулы либо при ее диспергировании, либо под воздействием желудочной кислоты, это занимает 10–30 с, причем высвобождаются они быстро и равномерно. Действующее вещество высвобождается только в зоне максимальной абсорбции, а более полное и предсказуемое его всасывание приводит к минимизации «остаточной» концентрации в кишечнике. Это обеспечивает устойчивую биодоступность препарата независимо от способа приема таблетки и гарантирует как высокую эффективность, так и благоприятный профиль безопасности препарата вследствие мини-

мального влияния на микрофлору желудочно-кишечного тракта и уменьшения раздражающего действия на слизистую оболочку кишечника. С клинической точки зрения это означает, что диспергируемая лекарственная форма обеспечивает стабильное и прогнозируемое терапевтическое действие и снижает вероятность побочных реакций [25]. Контролируемое высвобождение активного вещества обеспечивает также и маскировку его вкуса, что повышает приверженность пациентов к лечению. Из состава наполнителей таблеток солютаб исключены сахар, глютен, что снимает ограничения у пациентов с соответствующей патологией.

Флемоксин Солютаб обладает оптимальными фармакокинетическими характеристиками. Абсорбция препарата при пероральном приеме составляет 93%. Разнообразие дозировок (таблетки содержат 125, 250, 500 и 1 000 мг действующего вещества) позволяет использовать Флемоксин Солютаб у детей разного возраста, начиная с рождения, и у взрослых.

Приведенные данные показывают, что «линейка» антибактериальных препаратов в лекарственной форме солютаб в значительной мере перекрывает потребности в антибиотиках для лечения основной массы распространенных бактериальных инфекций у детей.

Приводим наблюдение клинической неэффективности азитромицина при массивной тяжелой типичной пневмонии, успешно пролеченной оральным амоксициллином.

Даша Р, 4 года 2 мес., поступила в отделение на 3-и сут. заболевания с жалобами на влажный малопродуктивный кашель, фебрильную лихорадку. Амбулаторно получила 2 дозы азитромицина без эффекта.

При поступлении: состояние тяжелое, температура 37,9 °С (после жаропонижающего). Дыхание в легких везикулярное, единичные хрипы в правой подмышечной области, притупление перкуторного звука ЧДД 25 в минуту. В анализе крови лейкоциты $22,09 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы

Рисунок 2. Томограмма на 17-й день от начала болезни. Полное рассасывание инфильтрата



18,72 × 10⁹/л, СРБ 358,2 мг/л, ПКТ 35,76 нг/мл. На рентгенограмме (рис. 1) выявлена правосторонняя верхнедолевая полисегментарная пневмония. Проводилась антибактериальная терапия амоксициллином (Флемоксин Солютаб) в дозе 60 мг/кг/сут. Лихорадка купировалась на 2-е сут. антибактериальной терапии, улучшилось общее самочув-

ствие, нормализовались гематологические показатели в динамике (на 5-е сут. лейкоциты 12,08 × 10⁹/л, нейтрофилы 6,32 × 10⁹/л).

На контрольной КТ органов грудной полости через 17 дней от начала заболевания (рис. 2) инфильтративных или очаговых изменений в легочной ткани не было.



ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А. Клинические рекомендации по педиатрии. 2-е изд. М.: Гэотар-Медиа, 2009.
2. Рязанцев С.В., Кочеровец В.И., Молчанова М.В. Лечение острого гнойного синусита у детей макролидами. *Consilium medicum*, 2009;3.
3. Brook I. Sinusitis. From microbiology to management. New York. Taylor&Francis, 2006.
4. Дарманиян А.С. Совершенствование методов диагностики и лечения острых тонзиллитов у детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2010.
5. Defilippi A, Silvestri M, Tacchella A et al. Epidemiology and clinical features of Mycoplasma pneumoniae in children. *Respir Med.*, 2008;102(12):1762-1768.
6. Таточенко В.К. Болезни органов дыхания у детей. Практическое руководство. М.: «ПедиатрЪ», 2012.
7. Vamba M, Jozaki K, Sugaya N et al. Prospective surveillance for atypical pathogens in children with community-acquired pneumonia in Japan. *Infect Chemother.*, 2006;12(1):36-41.
8. Козлов Р.С. [и др.]. ПЕГАС 1999–2009, КМАХ. Т. 12-4-319-331.
9. Felmigham D, Reinert RR, Hirakata Y et al. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among isolates of Streptococcus pneumoniae from the PROTEKT surveillance study, and comparative in vitro activity of the ketolide, telithromycin. *J. Antimicrob Chemother.*, 2002;50(Suppl. S1):25-37.
10. Жаркова Л.П. Устное сообщение. 2012.
11. European centre for disease prevention and control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2012:51-58.
12. Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречикова О.И., Иванчик Н.В. Динамика резистентности Streptococcus pneumoniae к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*, 2010;12-24, 1-13.
13. Сидоренко С.В., Грудинина С.А., Филимонова О.Ю., Столярова Л.Г., Савинова С.А. Резистентность к макролидам и линкозамидам среди Streptococcus pneumoniae и Streptococcus pyogenes в РФ. *Клиническая фармакология и терапия*, 2008;17-2, 1-4
14. Сивая О.В. Устное сообщение. 2012.
15. Гаращенко Т.И. Макролиды в терапии острого тонзиллита и его осложнения у детей. *РМЖ*, 2001;9(19).
16. Всемирная организация здравоохранения. Оказание стационарной помощи детям. *Карманный справочник*.
17. Harris M, Clark J, Coote N, Fletcher P, Harnden A, McKean M, Thomson A. Guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Tborax*, 2011;66-2.
18. John S. Bradley, Carrie L. Byington, Samir S. Shah, Brian Alverson, Edward R. Carter, Christopher Harrison, Sheldon L. Kaplan, Sharon E. Mace, George H. McCracken Jr, Matthew R. Moore, Shawn D. St Peter, Jana A. Stockwell, Jack T. Swanson The Management of Community-Acquired. Pneumonia in Infants and Children Older Than Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. 2011.
19. Баранов А.А., Таточенко В.К., Бахрадзе М.Д. Лихорадочные синдромы у детей. Рекомендации по диагностике и лечению. Союз педиатров России. М., 2011.
20. Cochrane Database of Systematic Reviews. Comparing different durations of the same antibiotic therapy for non-severe community-acquired pneumonia in children under five years of age. 2008
21. Таточенко В.К. Джозамицин в педиатрической практике. *Педиатрия*, 2011;90(5)125-128.
22. Таточенко В.К., Бахрадзе М.Д., Дарманиян А.С. Острые тонзиллиты в детском возрасте: диагностика и лечение. *Актуальные вопросы педиатрии*, 2009;5(27).
23. Treatment of acute group A beta hemolytic streptococcal tonsillitis in children with a 51day course of josamycin. Portier H, Bourrillon A, Lucht F. [et al.]. *Arch Pediatr*, 2001;8(7):700-6.
24. Кречиков В.А., Катосова Л.К., Копытко Л.Н., Розанова С.М., Шилова В.П., Кречикова О.И., Иванчик Н.В., Козлов С.Н. Сравнение микробиологической эффективности 7- и 10-дневного курса джозамицина при остром стрептококковом тонзиллофарингите у детей: предварительные результаты Российского многоцентрового исследования. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*, 2009;11(2):21.
25. Ушкалова Е. Значение лекарственных форм для рациональной антибиотикотерапии. Лекарственная форма солютаб. *Врач*, 2007;3:1-4.