

Т.В. Спичак

ВЫБОР И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АНТИБИОТИКОВ ПРИ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЯХ У ДЕТЕЙ В ЕВРАЗИЙСКИХ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ И РЕКОМЕНДАЦИЯХ ВОЗ

Кафедра педиатрии и детской ревматологии педиатрического факультета ГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет), Москва, РФ



Клинические руководства по выбору и использованию антибиотиков (АБ) при распространенных и наиболее важных внебольничных инфекциях направлены на повышение эффективности лечения и преодоление роста устойчивости бактериальных возбудителей к АБ. В их основе лежат соблюдение принципа положительного соотношения «польза/риск» АБ и выделение препаратов основного выбора и альтернативных. В статье приведены Российские и зарубежные данные о предпочтениях педиатров в выборе АБ при острых респираторных инфекциях у детей, об уровне резистентности *Streptococcus pneumoniae* к пенициллинам и макролидам и других респираторных бактериальных патогенов к макролидам в России (включая детскую популяцию) и за рубежом, приведшие к сходным изменениям в группировке АБ в Евразийских клинических рекомендациях и рекомендациях ВОЗ. Продемонстрировано значительное совпадение выбора АБ при внебольничной пневмонии и остром бактериальном риносинусите у детей в сравниваемых рекомендациях с признанием амоксициллина препаратом первого выбора и общей тенденцией ограничить использование макролидов. Обращено внимание на необходимость контроля за использованием АБ.

Ключевые слова: антибиотики, резистентность, дети, Евразийские клинические рекомендации и рекомендации ВОЗ.

Цит.: Т.В. Спичак. Выбор и использование антибиотиков при респираторных инфекциях у детей в Евразийских клинических рекомендациях и рекомендациях ВОЗ. *Педиатрия*. 2018; 97 (2): 151–156.

T.V. Spichak

CHOICE AND USE OF ANTIBIOTICS FOR RESPIRATORY INFECTIONS IN CHILDREN IN EURASIAN CLINICAL RECOMMENDATIONS AND WHO RECOMMENDATIONS

Pediatrics and Pediatric Rheumatology Department, Pediatric Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Clinical guidelines for the selection and use of antibiotics (AB) for common and most important community-acquired infections are aimed at increasing the treatment efficacy and overcoming growth of bacterial pathogens resistance to AB. They are based on the principle of positive ratio of «benefit/risk» of AB and selection of primary and alternative drugs. The article presents Russian and foreign data on pediatricians preferences in the choice of AB for ARI in children, on the

Контактная информация:

Спичак Татьяна Владимировна – проф. каф. педиатрии и детской ревматологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет)

Адрес: Россия, 119881, г. Москва, ул. Б. Пироговская, 19

Тел.: (903) 115-63-17, E-mail: tv.spichak@mail.ru

Статья поступила 13.12.17, принята к печати 30.01.18.

Contact Information:

Spichak Tatiana Vladimirovna – prof. of Pediatrics and Pediatric Rheumatology Department, Pediatric Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Address: Russia, 119881, Moscow, Б. Пироговская str., 19

Tel.: (903) 115-63-17, E-mail: tv.spichak@mail.ru

Received on Dec. 13, 2017, submitted for publication on Jan. 30, 2018.

level of *Streptococcus pneumoniae* resistance to penicillins and macrolides and other respiratory bacterial pathogens to macrolides in Russia (including the pediatric population) and abroad, which led to similar changes in grouping of AB in the Eurasian clinical recommendations and WHO recommendations. It demonstrates a significant coincidence of the AB choice for community-acquired pneumonia and acute bacterial rhinosinusitis in children in comparable recommendations with the recognition of amoxicillin as the first choice drug and the general tendency to restrict the use of macrolides. It also points on the need to control the AB use.

Keywords: antibiotics, resistance, children, Eurasian clinical recommendations and WHO recommendations.

Quote: T.V. Spichak. Choice and use of antibiotics for respiratory infections in children in Eurasian clinical recommendations and WHO recommendations. *Pediatrics*. 2018; 97 (2): 151–156.

Рост устойчивости бактериальных возбудителей к антимикробным препаратам вызывает серьезные опасения в обществе и воспринимается как кризис антибактериальной терапии (АБТ) в современных условиях. По данным зарубежной статистики, резистентность бактерий приводит к ежегодной потере около 50 тыс населения в странах Европы и США и около 700 тыс – в мире, и по прогнозу к 2050 г. убыль населения планеты по этой причине может составить 10 млн человек в год [1, 2].

Как видно, ситуация критическая и необходимы срочные и четкие меры для ликвидации причин, способствующих росту устойчивости возбудителей, среди которых чрезмерное и часто необоснованное использование антибактериальных препаратов (АБП) при вирусных инфекциях, неправильный выбор антибиотиков (АБ): использование препаратов широкого спектра действия или комбинированной АБТ. Несомненную лепту вносит бесконтрольное использование АБ в пищевой промышленности и сельском хозяйстве. Большой вред наносят «самолечение» населения и безрецептурная продажа АБ в аптеках.

Создание клинических руководств по правильному выбору и использованию АБ при основных инфекционных заболеваниях является одной из мер по преодолению роста резистентности возбудителей к АБ. Особое внимание в руководствах уделяется выбору эмпирической АБТ при распространенных и наиболее важных внебольничных инфекциях.

Как известно, наибольшее потребление АБ приходится на амбулаторную практику и, в значительной степени, связано с лечением острых респираторных инфекций (ОРИ) у детей.

При подготовке клинических руководств российские и зарубежные эксперты руководствуются доказанной эффективностью АБ и его безопасностью и это тем более важно, когда речь идет о детях [3]. Соотношение «пользы и риска» АБ для больного и общества в целом определяет последовательность выбора препарата.

В клинических руководствах для эмпирической АБТ при каждой нозологической форме (клиническом инфекционном синдроме) принято выделять АБ первого и второго выбора (ряда), определяющие приоритетность назначе-

ний. Такая последовательность предполагает, что «антибиотик первого выбора – это антибиотик, рекомендуемый на основе доступных доказательств его эффективности и безопасности». Обычно это препараты с узким спектром действия, с положительным отношением «польза/риск» и потенциально низкой резистентностью [3].

В число АБ второго выбора (альтернативных) попадают АБ с более широким спектром действия, с менее благоприятным отношением «польза/риск» и более высокой потенциальной резистентностью [3].

Изданные в 2014 г. экспертами Альянса клинических химиотерапевтов и микробиологов Российские практические рекомендации по рациональному применению антимикробных средств в амбулаторной практике создавались с соблюдением основного принципа, обеспечивающего положительное соотношение «польза/риск» [4]. Исходя из этого, препаратом первого выбора при внебольничной пневмонии, остром среднем отите, остром бактериальном риносинусите и остром стрептококковом тонзиллите у детей был амоксициллин. Среди альтернативных препаратов фигурировали амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины 2-го поколения для перорального применения и 3-го – парентерально, а также макролидные АБ [4]. Объединение их в единую группу «альтернативных препаратов» предоставляло врачу достаточную свободу действий.

К сожалению, далеко не всегда педиатры прислушиваются к рекомендованной последовательности выбора АБ и излишне часто назначают амоксициллин/клавуланат и особенно злоупотребляют макролидными АБ [5–7].

Подобная тактика отражается на уровне и темпах роста резистентности бактериальных возбудителей к антимикробным препаратам, которая в детской популяции нередко оказывается выше, чем среди всего населения страны или региона. Эта проблема является общей педиатрической. С ней сталкиваются исследователи не только в России, но и за рубежом.

Уровень резистентности бактериальных возбудителей, как правило, пропорционален потреблению АБ. По результатам международного многоцентрового исследования, выполненного

у детей из 6 стран (Германия, Италия, Южная Корея, Норвегия, Испания и США), расположенных на 3 континентах, имеется более чем 7,5-кратный размах частоты назначений АБ в разных странах [8].

Максимальное потребление АБ отмечено у детей из Южной Кореи, где на каждого ребенка приходится 3,41 курса АБ в год. В 2–3 раза реже АБ назначаются детям из стран Юга Европы и США (1,04–1,62 курса АБ в год). Реже всего АБ используются у детей Норвегии. В этой стране на одного ребенка приходится лишь 0,45 курса АБ в год.

Примечательно, что в странах с более низкой частотой назначения АБ чаще используются препараты с узким спектром действия. В Норвегии самыми часто назначаемыми препаратами являются незащищенные пенициллины (64%), в то время как в других Европейских странах частота их назначений колеблется от 26 до 40% и минимальна – в Южной Корее (9,8%). Напротив, в странах с высоким и относительно высоким уровнем потребления АБ среди назначенных препаратов лидируют ингибитор-защищенные пенициллины. За ними следуют цефалоспорины и макролиды 2-го поколения. В целом, наиболее типично используемыми препаратами в данном исследовании являются ингибитор-защищенные пенициллины (31,1% от всех назначений), затем – цефалоспорины (26,7%), а на долю амоксициллина, занимающего 3-е место по частоте назначений, приходится лишь 19,5% [8].

По данным российского многоцентрового исследования ПАТРИОТ, выявившего приоритеты отечественных педиатров в выборе АБ для лечения ОРЗ у детей, наиболее часто назначаемыми препаратами в большинстве регионов РФ были амоксициллин (32,6%), амоксициллин/клавуланат (26,7%) и макролидный АБ азитромицин (18,6%) [9]. Однако амоксициллин, совершенно необоснованно назначенный больным ОРВИ (36%), парадоксально редко (в 9% случаев) использовался для лечения пневмонии. Наибольшую долю (45%) в структуре используемых при внебольничной пневмонии АБ составили парентеральные цефалоспорины 3-го поколения. Кроме того, анкеты выявили недостаточную осведомленность врачей об отсутствии выработки β-лактамаз *S. pneumoniae* и бессмысленность добавления клавуланата к амоксициллину для преодоления барьера резистентности при лечении неосложненных пневмококковых инфекций.

Подобная тактика назначений и выбора АБ не могла не отразиться на уровне резистентности респираторных бактериальных патогенов.

Как показано в опубликованном ежегодном докладе Европейской системы наблюдений за антибактериальной резистентностью (EARS-Net), чувствительность *S. pneumoniae* к пенициллинам и β-лактамам широко варьирует в Европейских странах [10]. В период 2011–2014 гг. уровень пенициллин-нечувствитель-

ных изолятов *S. pneumoniae* колебался от 0% на Кипре до 46,7% в Румынии, но в большинстве стран оставался на уровне 5–10%.

По данным российских исследователей, уровень нечувствительных к пенициллинам изолятов *S. pneumoniae* в 2011–2013 гг. в среднем по России составил 34%, преодолев допустимый 20% рубеж резистентности [11], а в детской популяции Москвы и Санкт-Петербурга в этот же период достиг 45% [12, 13].

В Европейских странах уровень резистентности *S. pneumoniae* к макролидам, в целом, оказался выше по сравнению с уровнем резистентности к пенициллинам. В большинстве стран зарегистрирован умеренный (10–25%) и высокий (25–50%) уровень резистентности *S. pneumoniae* к макролидам [10].

Высокие темпы роста устойчивости *S. pneumoniae* к макролидам отмечены также в России, причем резистентность пневмококка быстрее растет к 14–15-членным макролидам (к азитромицину – 32%), чем к клиндамицину и 16-членным макролидам (17%) [11]. Тенденция большего роста резистентности *S. pneumoniae* к 14–15-членным макролидам прослеживается и в детской популяции. По данным на 2010–2013 гг., уровень резистентности к 14–15- и 16-членным препаратам у детей Москвы и Санкт-Петербурга достиг соответственно 26% vs 20% и 31% vs 15% [13, 14].

Приведенные данные лабораторных исследований подтверждаются клиническими наблюдениями неудач в лечении пневмококковых пневмоний и отитов макролидными АБ [15].

Рост устойчивости к макролидам демонстрируют и другие респираторные патогены. В странах юга Европы (Италия, Греция, Словакия и Испания) уровень резистентности *S. pyogenes* к макролидам достиг 30% [16]. Резистентность *S. pyogenes* в детской популяции РФ пока остается на невысоком уровне (5,4–14,3%), однако настораживают темпы ее роста, свидетельствующие о 2–3-кратном нарастании устойчивости за 2 года наблюдений [17].

Отмечен быстрый рост резистентности *M. pneumoniae* к макролидам в Азиатском регионе, превысивший в Китае 90%. Наметились тенденции к росту резистентности микоплазм на юге Италии (26%), в Израиле (30%) и США (1,6–27%) [18, 19].

В России данные о резистентности *M. pneumoniae* к макролидам пока только накапливаются. Первые результаты, полученные с помощью молекулярно-генетических методов исследования (ПЦР в режиме реального времени), при исследовании 146 клинических образцов, содержащих ДНК возбудителя, не выявили значимых мутаций, связанных со снижением чувствительности микоплазм к макролидам [20].

Цефалоспорины занимают 2-е место по частоте назначений АБ у детей зарубежом и 3-е – в назначениях российских педиатров при ОРВИ [7, 8].

К сожалению, цефалоспорины для приема внутрь по заключению фирм-производителей обладают меньшей активностью, чем их парентеральные аналоги. Особо важной информацией для практических врачей являются отсутствие у пероральных цефалоспоринов достаточной антипневмококковой активности и нецелесообразность их использования при пневмококковых инфекциях [21].

Продолжающийся интенсивный рост устойчивости респираторных бактериальных патогенов к АБ и анализ ошибок, допускаемых врачами при назначении АБТ, явились поводом для внесения корректив в Российские практические рекомендации по рациональному применению антимикробных средств в амбулаторной практике. В декабре 2016 г. совместно с экспертами стран СНГ были изданы обновленные Евразийские клинические рекомендации [22].

Для более правильного выбора АБ при конкретных нозологических формах ОРЗ и сокращения избыточного использования ингибитор-защищенных аминопенициллинов и макролидов в Евразийских клинических рекомендациях была изменена структура выбора АБ: вместо двух групп препаратов (препарат выбора и альтернативные препараты) выделены 3 линии АБ.

I линия осталась за амоксициллином как препаратом, сохраняющим наилучшее соотношение эффективности и безопасности при наименьшем уровне резистентности.

К препаратам II линии отнесены амоксициллин/клавуланат и парентеральные цефалоспорины, а макролидные АБ переместились на позицию препаратов III линии. Показания для назначения препаратов II и III линии, приведенные под таблицами, конкретизируют последовательность выбора АБ.

В июне 2017 г. ВОЗ опубликовала документ, в котором впервые за 40-летнюю историю был осуществлен пересмотр рекомендаций по АБТ [3]. Эксперты ВОЗ, как и в наших Евразийских клинических рекомендациях, сгруппировали АБ, выделив также 3 группы препаратов, определив последовательность и обоснованность их использования.

В первую группу, получившую название ACCESS (препараты «Ключевого доступа»), были включены АБ для массовой доступности при лечении широкого спектра распространенных инфекций.

Вторую группу WATCH (препараты, назначаемые с осторожностью) составили АБ, которые значительно увеличивают риск возникновения устойчивости возбудителей к АБ, к назначению которых следует относиться с осторожностью и использовать для лечения более узкого перечня инфекций.

В третью группу RESERVE (препараты резерва) были включены АБ, которые должны использоваться в последнюю очередь, в наиболее тяжелых ситуациях, при наличии угрожающих жизни инфекций с множественной устойчиво-

стью бактерий к лекарствам. В эту группу вошли цефалоспорины 4–5-го поколений, полимиксины и др.

В перечне препаратов первой группы основные позиции занимают амоксициллин и амоксициллин/клавуланат. Цефиксим и азитромицин, как и некоторые другие включенные в эту группу препараты, особо отмечены как препараты, применяемые «с осторожностью», по особым, ограниченным показаниям.

Во вторую группу включены АБ, которые имеют более высокий потенциал резистентности, но рекомендуются среди препаратов первого или второго выбора по ограниченному числу показаний. В эту группу включены 7 классов АБ, в т.ч. макролиды, цефалоспорины 3-го поколения и фторхинолоны, использующиеся в амбулаторной практике.

Для педиатров и специалистов в области антимикробной терапии особенно важна позиция относительно макролидов. По заключению экспертов ВОЗ, макролиды «несут в себе высокий риск селекции бактериальной резистентности (особенно резистентности к макролидам). Принимая во внимание особо длительный период полувыведения, азитромицин имеет более высокий риск формирования резистентности среди макролидов». В этой связи в обновленном перечне ЖНВЛС для детей эксперты ВОЗ отводят азитромицину место препарата первого выбора при трахоме, фрамбезии (невенерический сифилис), *Chlamydia trachomatis*, холере и гонорее и как препарату второго выбора – при острой инвазивной бактериальной диарее/дизентерии и гонорее [3].

Евразийские клинические рекомендации, базирующиеся на российских данных об уровне резистентности возбудителей к АБ, ориентированные на амбулаторную помощь и лечение, главным образом, среднетяжелых инфекций, по основным позициям совпадают с рекомендациями ВОЗ. Это также касается выбора и использования АБ при отдельных нозологических формах ОРИ у детей.

В Евразийских клинических рекомендациях для детей с нетяжелой пневмонией препаратом первой линии является амоксициллин, принимаемый через рот в дозе 45–90 мг/кг/сут в 2–3 приема в течение 5–7 дней [21].

В рекомендациях ВОЗ амоксициллин, как препарат первого выбора, рекомендуется детям в безальтернативно высокой дозе (80 мг/кг/сут) в 2 приема в течение 5 дней. Выбор дозы эксперты ВОЗ обосновывают высоким уровнем резистентности пневмококков к пенициллину, достигшим в странах Европы в среднем 33%, а в азиатском регионе – 90% [3].

Препаратом второй линии в сравниваемых рекомендациях является амоксициллин/клавуланат, который назначается детям, лечившимся АБ в течение последних 3 месяцев из-за угрозы выработки β-лактамаз ко-патогенами, присутствующими в верхних дыхательных путях.

Амоксициллин/клавуланат рекомендуется также детям с фоновыми заболеваниями, включая развитие пневмонии на фоне гриппа.

В число препаратов второго выбора в рекомендациях ВОЗ при нетяжелой пневмонии включен доксициклин.

Важно обратить внимание на отсутствие в сравниваемых рекомендациях среди препаратов второго выбора (второй линии) пероральных цефалоспоринов 2-й и 3-й генерации по причине их недостаточной антипневмококковой активности. Парентеральные цефалоспорины 3-го поколения, как и инъекционная форма амоксициллина/клавуланата рекомендованы для лечения тяжелых пневмоний.

Для лечения нетяжелой пневмонии у детей в рекомендациях ограничено использование макролидов.

В рекомендациях ВОЗ макролиды за исключением кларитромицина отсутствуют. Использование кларитромицина ограничено лечением тяжелой пневмонии в комбинации с амоксициллином/клавуланатом [3].

В Евразийских клинических рекомендациях макролиды являются препаратами третьей линии, предназначенными, главным образом, для лечения атипичной пневмонии. Несмотря на то, что пока в них оставлены все макролиды, сохраняющие активность в отношении микоплазм в России [19], для детей с аллергией на β -лактамы предпочтительны 16-членные макролиды (джозамицин), к которым пневмококк в России сформировал наименьший уровень резистентности [13, 14].

Евразийские клинические рекомендации и рекомендации ВОЗ по лечению острых риносинуситов также во многом совпадают. Во-первых, как в тех, так и в других рекомендациях подчеркнута необходимость выжидательной тактики вместо огульного назначения АБ всем детям с диагнозом острого риносинусита, имеющего более чем в 90% случаев вирусную этиологию. Во-вторых, назначение АБ считается обоснованным лишь в том случае, если диагноз острого бактериального риносинусита (ОБРС) подтвержден соответствием болезни критериям диагностики ОБРС [3, 22].

В Евразийских клинических рекомендациях препаратом первой линии для лечения ОБРС является амоксициллин, в рекомендациях ВОЗ – амоксициллин или амоксициллин/клавуланат для стран с высоким уровнем штаммов *Haemophilus influenzae*, вырабатывающих β -лактамазы, к которым Россия пока не относится.

В этой связи в Евразийских рекомендациях амоксициллин/клавуланат отнесен к препаратам второй линии, назначаемым детям, недавно получавшим АБ для прикрытия от β -лактамаз, вырабатываемых ко-патогенами из верхних дыхательных путей, для лечения гнойных гайморитов у детей раннего возраста. При неэффективности амоксициллина и амоксициллина/

клавуланата у детей с гнойными гайморитами рекомендованы цефалоспорины 3-го поколения (цефиксим или цефтриаксон) [22].

В рекомендациях ВОЗ при ОБРС отсутствуют препараты второго выбора и не рассматривается альтернативная терапия при аллергии [3].

В Евразийских рекомендациях макролиды пока сохранены как препараты третьей линии для детей с аллергией к β -лактамам, хотя эта позиция представляется спорной с учетом высокого уровня резистентности пневмококка к макролидам и отсутствия их природной активности в отношении *Haemophilus influenzae*.

Заключение

Сравнения рекомендаций можно было бы продолжить и для других нозологических форм ОРЗ у детей, но приведенные сопоставления достаточно наглядно демонстрируют единые подходы экспертов по АБТ и стремление к совершенствованию этих важных для практикующих врачей документов.

Независимо друг от друга эксперты нашей страны и ВОЗ, выделяя 3 линии (группы) препаратов, преследуют общую цель – улучшить выбор АБ, чтобы повысить клиническую эффективность и безопасность АБТ бактериальных инфекций, а также снизить темпы роста устойчивости бактериальных возбудителей к АБ.

Выделяя препараты трех линий в Евразийских клинических рекомендациях, эксперты стремятся расставить и обосновать приоритеты в выборе АБ практикующим врачом. Другим достоинством Евразийских клинических рекомендаций является учет не только Российских данных об уровне резистентности бактерий к АБ, но и особой ситуации с резистентностью возбудителей в педиатрической популяции.

В отличие от Евразийских клинических рекомендаций, в которых линия (от первой до третьей) соответствует последовательности выбора АБ, в рекомендациях ВОЗ среди препаратов первой (АБ для широкого доступа) и второй (препараты, назначаемые с осторожностью) групп присутствуют АБ, которые могут использоваться как препараты первого или второго выбора. Однако при отличиях в подходах к группировке препаратов последовательность выбора АБ одинаково четко определена (препарат первого или второго выбора) в рекомендациях для конкретных нозологий. Пожалуй, следует также отметить более жесткую позицию экспертов ВОЗ в отношении макролидов.

Однако даже при идеальных клинических рекомендациях, учитывающих локальный уровень резистентности бактерий в месте оказания медицинской помощи, и еще более активном их внедрении в практическое здравоохранение трудно изменить стратегию поведения врача. Этому мешают определенная инертность мышления и сила привычек в повседневной врачебной практике.

Сложившаяся ситуация заставляет нас повысить ответственное использование АБ, обеспечивающее «баланс между максимальной эффективностью и минимальным риском побочных эффектов для больного (классические нежелательные явления, развитие *C. difficile* инфекций и рост бактериальной резистентности) и населения в целом (рост бактериальной резистентности)» [3].

Нельзя не согласиться с экспертами ВОЗ, настаивающими на необходимости контроля за АБТ, который «должен осуществляться широко и включать комплекс мер и вмешательств во всю систему оказания медицинской помощи (пер-

вичной, стационары) и на всех уровнях (местном, национальном, международном)» [3].

Для этого в стационарах должны работать команды, осуществляющие контроль за назначением АБ. Настало время для жесткого законодательного запрета на безрецептурную продажу АБ. Нельзя забывать о пользе образовательных программ, аудита и отслеживания ответной реакции на внедрение клинических руководств. Поэтому необходимы дальнейшие совместные усилия и активное вмешательство в назначение АБ.

Конфликт интересов: автор статьи подтвердил отсутствие финансовой поддержки исследования о которой необходимо сообщить.

Литература

1. Martens E, Demain AL. The antibiotic resistance crisis, with focus on the United States. *J. of Antibiotics*. 2017; 70: 520–526.
2. The Infections on Antimicrobial Resistance. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations/ chaired by J. O'Neill May 2016 (<http://amr-review.org>)
3. Report of the WHO Expert Committee on Selection and Use of Essential Medicines, 2017 (including the 20th WHO Model List of Essential Medicines and the 6th Model List of Essential Medicines for Children) <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en>
4. Яковлев С.В., Рафальский В.В., Сидоренко С.В., Спичак Т.В. Стратегия и тактика рационального применения антибактериальных средств в амбулаторной практике. Российские практические рекомендации. М.: Пре100принт, 2014: 121 с. (<http://www.antimicrob.net>)
5. Спичак Т.В., Ким С.С., Катосова Л.К. Критерии диагностики и соответствие лечения внебольничных пневмоний у детей современным стандартам. Вопросы диагностики в педиатрии. 2010; 2 (6): 31–34.
6. Бакрадзе М.Д., Таточенко В.К., Полякова А.С., Чащина И.Л., Хохлова Т.А., Гадля Д.Д., Рогова О.А. Низкая эффективность антибиотиков, назначаемых амбулаторно детям с пневмонией и острым средним отитом, как следствие несоблюдения клинических рекомендаций. Педиатрическая фармакология. 2016; 13 (5): 425–430. doi: 10.15690/pf.v13i5.1636
7. Rachina S, Kozlov R, Belkova Y, Tatochenko V, Batischeva G, Chirikova O, Chornaya N, Dudnikova E, Kaganova T, Pavlina E, Khokhlova S, Klimova N, Kondyurina E, Kosenko I, Kryukova L, Maltsev S, Manerov F, Sakulina I, Seroklinov V, Shumatova T, Spichak T, Zharkova L. Paediatricians' approach to prescribing of systemic antibiotics in outpatient children with respiratory infections in Russia. *Clinical Microbiology and Infectious diseases*. Abstracts from 25th European Congress, 2015. Издательство: ECCMID, 2015; EV0019: 192.
8. Youngster I, Avorn J, Belleudi V, Cantarutti A, Diez-Domingo J, et al. Antibiotic Use in Children - A Cross-National Analysis of 6 Countries. *The Journal of Pediatrics*. 2017; 182: 239–244.e1. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.11.027>.
9. Рачина С.А., Козлов Р.С., В.К. Таточенко, Жаркова Л.П., Дудникова Э.В., Сакулина И.Б., Мальцев С.В., Спичак Т.В., Сероклинов В.Н., Чиркова О.И., Климов Н.В., Шуматова Т.А., Батищева Г.А., Хохлова С.П., Крюкова Л.А., Манеров Ф.К., Казанова Т.И., Павлинова Е.Б., Косенко И.М., Кондюрин Е.Г., Захаренков И.А. Практика лечения острых респираторных инфекций у детей в амбулаторно-поликлинических учреждениях РФ: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования. Клиническая фармакология и терапия. 2016; 25 (2): 20–27.
10. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial Resistance Surveillance in Europe 2014. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) (EARS-Net). Stockholm, ECDC, 2015.
11. Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Авраменко А.А., Эйдельштейн М.В., Дехнич А.В., Козлов Р.С. AMRmap: Интернет-платформа мониторинга антибиотикорезистентности. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017; 19 (2): 84–91.
12. Маянский Н.А., Алябьева Н.М., Лазарева М.А., Иваненко А.М., Пономаренко О.А., Лазарева А.В., Катосова Л.К., Куличенко Т.В. Чувствительность к антибиотикам, клональное и серотиповое разнообразие пневмококков у детей с острым средним отитом в г. Москве. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2016; 18 (2): 84–92.
13. Калиногорская О.С., Беланов С.С., Волкова М.О., Гостев В.В., Сидоренко С.В. Антибиотикорезистентность и серотиповой состав *Streptococcus pneumoniae*, выделенных у детей в Санкт-Петербурге в 2010–2013 гг. Антибиотики и химиотерапия. 2015; 60 (1–2): 9–18.
14. Маянский Н.А., Алябьева Н.М., Иваненко А.М., Пономаренко О.А., Катосова Л.К., Лазарева А.В., Куличенко Т.В., Намазова-Баранова Л.С. Бактериальная этиология острого среднего отита у детей до 5 лет: роль *Streptococcus pneumoniae*. Вопросы диагностики в педиатрии. 2013; 5 (3): 5–13.
15. Хохлова Т.А., М.Д. Бакрадзе, В.К. Таточенко, А.В. Лазарева, Л.К. Катосова. Клиническая неэффективность терапии макролидами внебольничной пневмонии и острого среднего отита у детей на догоспитальном этапе. Педиатрия. 2016; 95 (3): 164–168.
16. Esposito S, Lelii M, Tenconi R, Patria MF. Insights into antibiotic use in children with CAP. In: Aliberty S, Chalmers JD, Pletz MW, eds. *Anti-infectives and the Lung* [ERS Monograph]. Sheffield, European Respiratory Society, 2017: 276–288.
17. Катосова Л.К., Пономаренко О.А., Хохлова Т.А. Возрастающая резистентность к макролидам *Streptococcus pyogenes* и молекулярные механизмы ее определяющие. Антибиотики и химиотерапия. 2016; 61 (3–4): 23–29.
18. Bebear C. Treatment of *Mycoplasma pneumoniae* infections: resistance and therapeutic options. Educational Workshop 07: *Mycoplasma pneumoniae*: epidemiology, diagnosis and treatment. 25th ECCMID, Copenhagen, Denmark, 25 April 2015. <https://www.escmid.org/ESGMI/>
19. Principi N, Esposito S. Macrolid-resistant *Mycoplasma pneumoniae*: its role in respiratory infection. *J. Antimicrob. Chemother.* 2013; 68: 506–511.
20. Эйдельштейн И.А., Эйдельштейн М.В., Романов А.В., Рачина С.А., Яцышина С.Б., Раковская И.В., Козлов Р.С. Выявление мутаций устойчивости к макролидам в гене 23SpPHK *Mycoplasma pneumoniae* с помощью полиме-разной цепной реакции в режиме реального времени. Тихоокеанский медицинский журнал. 2015, 1: 63–66.
21. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 5.0, 2015. <http://www.eucast.org.2015>
22. Стратегия и тактика рационального применения антибактериальных средств в амбулаторной практике: Евразийские клинические рекомендации. С.В. Яковлев, В.В. Рафальский, С.В. Сидоренко, Т.В. Спичак, ред. М.: Пре100принт, 2016: 144. (<http://www.antimicrob.net>)