

Особливості антибіотикорезистентності штамів *S. aureus*, що виділені зі слизової носа та горла амбулаторних пацієнтів м. Чернівці

О. О. Бліндер*¹, О. В. Бліндер², Д. В. Ротар¹, А. В. Гуменна¹

¹ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна, ²ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л. І. Медведя МОЗ України», м. Київ

Ключові слова:

резистентність мікроорганізмів, R-фактори, β-лактамази, пеніцилін-зв'язувальний білок.

Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 2(113). – С. 240–245

DOI: 10.14739/2310-1210.2019.2.161504

*E-mail: olenablinder@gmail.com

Мета роботи – встановити особливості чутливості антибіотиків штамів *S. aureus*, що виділені зі слизової носа та мигдаликів, і виявити у них фактори антибіотикорезистентності.

Матеріали та методи. Бактеріологічним методом дослідили матеріал зі слизової піднебінних мигдаликів, носа та виділення зовнішнього слухового проходу – відповідно 561, 56 та 15 висівів. Ідентифікацію культур виділених мікроорганізмів виконали за морфологічними, тинкторіальними та фізіолого-біохімічними ознаками. Вивчили та проаналізували чутливість до антибіотиків штамів *S. aureus*, 211 з них виділені зі слизової піднебінних мигдаликів, 18 – зі слизової носових ходів. У всіх виділених штамів *S. aureus* визначали наявність факторів антибіотикорезистентності (ФА) – β-лактамаз (БЛ) і пеніцилін-зв'язувального білка (ПЗБ).

Результати. Високі відсотки стійких до β-лактамних антибіотиків і макролідів штамів встановлено в обох групах культур, які вивчали. Однак кількість резистентних форм до цих антибіотиків була більшою серед назальних штамів. Водночас серед них не виявили жодного стійкого штаму до аміноглікозидів, фторхінолонів, лінкозамідів, тетрациклінів, як і до ванкомицину. До останнього виявилися стійкими 9,57 % штамів, що виділені зі слизової мигдаликів. Фактори антибіотикорезистентності БЛ і ПЗБ у виділених штамів *S. aureus* частіше траплялися в назальних ізолятах (БЛ – 83,3 %, ПЗБ – 66,7 %), ніж у штамів, що виділені з піднебінних мигдаликів (БЛ – 66,3 %, ПЗБ – 38,6 %), $p < 0,05$. Чутливість до антибіотиків штамів *S. aureus*, які мали обидва ФА одночасно (30 штамів), і штамів, які не мали жодного з них (26 штамів), виявилась різною. Серед штамів з ФА 100 % були резистентними до бензилпеніциліну, 93,3 % – до оксациліну, 36,7 % – до ванкомицину. Серед штамів без ФА резистентними до цих антибіотиків були 3,9 %, 0,0 % та 7,7 % відповідно. Стійких до азитромицину штамів було більше у групі з ФА – 26,7 % проти 7,7 % у групі без ФА. До інших вивчених антибіотиків (аміноглікозидів, фторхінолонів, макролідів, лінкозамідів та тетрациклінів) штамами обох груп виявились високочутливими з незначною різницею.

Висновки. Штами *S. aureus*, виділені зі слизових оболонок носа та мигдаликів, відрізняються за чутливістю до антибіотиків та наявністю ФА. Серед назальних штамів *S. aureus* більше стійких до β-лактамних антибіотиків і макролідів. Ванкомицинрезистентні штамами *S. aureus* частіше виявляють серед штамів із ФА.

Ключевые слова:

лекарственная устойчивость у микроорганизмов, R-факторы, β-лактамазы, пенициллин-связывающий белок.

Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, № 2(113). – С. 240–245

Особенности антибиотикорезистентности штаммов *S. aureus*, выделенных со слизистой носа и горла амбулаторных пациентов г. Черновцы

Е. А. Блиндер, А. В. Блиндер, Д. В. Ротар, А. В. Гуменная

Цель работы – установить особенности чувствительности к антибиотикам штаммов *S. aureus*, выделенных со слизистой носа и миндалин, а также установить у них факторы антибиотикорезистентности.

Материалы и методы. Бактериологическим методом исследованы мазки со слизистой небных миндалин, носа и выделения наружного слухового прохода – соответственно 561, 56 и 15 посевов. Идентификацию культур выделенных микроорганизмов проводили по морфологическим, тинкториальным и физиолого-биохимическим признакам. Изучены и проанализированы чувствительность к антибиотикам штаммов *S. aureus*, 211 из которых выделены со слизистой небных миндалин, 18 – из слизистой носовых ходов. У всех выделенных штаммов *S. aureus* определяли наличие факторов антибиотикорезистентности (ФА) – β-лактамаз (БЛ) и пенициллинсвязывающего белка (ПЗБ).

Результаты. Высокие проценты штаммов, устойчивых к β-лактамным антибиотикам и макролидам, установлены в обеих группах изученных культур. Однако количество резистентных форм к указанным антибиотикам была выше среди назальных штаммов. Но среди них не обнаружили ни одного устойчивого штамма к аминогликозидам, фторхинолонам, линкозамидам, тетрациклинам, как и к ванкомицину. К последнему оказались устойчивыми 9,57 % штаммов, выделенных со слизистой миндалин. Факторы антибиотикорезистентности БЛ и ПЗБ у выделенных штаммов *S. aureus* чаще установлены среди назальных изолятов (БЛ – 83,3 %, ПЗБ – 66,7 %), чем у штаммов, выделенных из небных миндалин (БЛ – 66,3 %, ПЗБ – 38,6 %), $p < 0,05$. Чувствительность к антибиотикам штаммов *S. aureus*, обладающих обоими ФА одновременно (30 штаммов), и штаммов, не имеющих ни одного из них (26 штаммов), оказалась разной. Из штаммов, имеющих оба ФА, 100 % обладали устойчивостью к пенициллину, 93,3 % – к оксациллину, 36,7 % – к ванкомицину. Среди штаммов без ФА резистентными к этим антибиотикам были 3,9 %, 0,0 % и 7,7 % соответственно. В группе с ФА было больше штаммов, устойчивых к азитромицину, – 26,7 % против 7,7 % в группе без ФА. К другим изученным антибиотикам (аминогликозидам, фторхинолонам, макролидам, линкозамидам и тетрациклинам) штаммы обеих групп оказались высокочувствительными с незначительной разницей.

Выводы. Штаммы *S. aureus*, выделенные из слизистых оболочек носа и миндалин, отличаются по чувствительности к антибиотикам и наличию ФА. Среди назальных штаммов *S. aureus* больше устойчивых к β-лактамным антибиотикам и макролидам. Ванкомицинрезистентные штаммы *S. aureus* значительно чаще обнаружены среди штаммов с ФА.

Antibiotic resistance peculiarities of *S. aureus* isolates, obtained from nasal and throat mucosa of outpatients, Chernivtsi city

O. O. Blinder, O. V. Blinder, D. V. Rotar, A. V. Humenna

The purpose of this study was to determine the specificity of sensitivity to antibiotics of *S. aureus* strains isolated from nasal mucous membranes and tonsils, as well as to identify the factors of antibiotic resistance.

Materials and methods. The pure culture method was used to study smears of the palatine tonsils, the nose and the secret of the external auditory canal of 561, 56 and 15 cultures, respectively. Identification of isolated cultures was carried out according to morphological, tinctorial, physiological and biochemical characteristics. The sensitivity of *S. aureus* strains to antibiotics was studied and analyzed, 211 of which were isolated from the mucous of the palatine tonsils and 18 – from the nasal mucous. All the isolated strains of *S. aureus* were determined for the presence of antibiotic resistance factors (FA) - β -lactamases (BL) and penicillin-binding protein (PBPs).

Results. High percentage of strains resistant to β -lactam antibiotics and macrolides was found in both groups of studied cultures. However, the number of resistant forms to these antibiotics was higher among nasal strains. At the same time, none of the resistant strain to aminoglycosides, fluoroquinolones, lincosamides, tetracyclines, and vancomycin was detected among them. 9.57 % of the strains isolated from the tonsillar mucosa were resistant to the last one. BL and PBPs antibiotic resistance factors of isolated *S. aureus* strains were more frequent among nasal isolates (BL – 83.3 %, PBPs – 66.7 %) than in strains isolated from the palatine tonsils (BL – 66.3 %, PBPs – 38.6 %), $P < 0.05$. Sensitivity to antibiotics of *S. aureus* strains having both FA simultaneously (30 strains) and strains having none of them (26 strains) turned out to be different. Among the strains having both FA, 100 % were resistant to penicillin, 93.3 % to oxacillin, and 36.7 % to vancomycin. Whereas there were 3.9 %, 0.0 %, and 7.7 % strains without FA resistant to these antibiotics, respectively. Resistance to azithromycin was greater in the group of strains with FA: 26.7 % versus 7.7 % in the group without FA. The strains of both groups were highly sensitive with an insignificant difference to other studied antibiotics (aminoglycosides, fluoroquinolones, macrolides, lincosamides and tetracyclines).

Conclusions. *S. aureus* strains isolated from the mucous membranes of the nose and tonsils differ in sensitivity to antibiotics and the presence of FA. The nasal strains of *S. aureus* are more likely to be resistant to β -lactam antibiotics and macrolides. Vancomycin resistant strains of *S. aureus* are significantly more common among strains with FA.

Key words:
microbial drug
resistance,
resistance factors,
 β -lactamase,
penicillin-binding
protein.

Zaporozhye
medical journal
2019; 21 (2), 240–245

Інфекційно-запальні захворювання респіраторного тракту та вуха – найбільш поширена патологія в людській популяції, трапляється повсюдно та в різних вікових групах. Гнійно-запальні захворювання переважають у структурі ЛОР-патології, становлячи приблизно 40 % [1]. Незважаючи на значний прогрес у вивченні етіології та патогенезу інфекційної патології ЛОР-органів, ця проблема залишається актуальною у зв'язку з неухильним збільшенням кількості хворих. Саме при запальних процесах ЛОР-органів чи не найчастіше трапляється неконтрольоване застосування антибіотиків самими хворими [2,3]. Це призводить до збільшення кількості антибіотикорезистентних збудників і створює додаткові труднощі під час лікування таких випадків [4–6].

Протягом проведення антибіотикотерапії гнійно-запальних захворювань ЛОР-органів необхідно враховувати природу збудника, його чутливість до антибіотиків. Етіологічний спектр збудників та їхня чутливість до антибіотиків мають тенденцію до змін залежно від ряду факторів [1,7,8]. Серед них найважливішими є клімато-географічні особливості регіону, тактика застосування антибіотиків, що прийнята в цьому регіоні. Отже, актуальним є постійний моніторинг як етіологічних чинників, так і антибіотикочутливості виділених збудників гнійно-запальних захворювань ЛОР-органів [4,8].

Мета роботи

Вивчити особливості чутливості до антибіотиків штамів *S. aureus*, що виділені зі слизової носа та мигдаликів, і виявити в них фактори антибіотикорезистентності.

Матеріали і методи дослідження

Матеріал ґрунтується на результатах досліджень, що здійснені мікробіологічною лабораторією «Наукового центру превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л. І. Медведя» (м. Чернівці, Україна) у 2015–2016 рр. Проаналізували результати бактеріологічного дослідження матеріалу, відібраного у 632 амбулаторних хворих із патологією ЛОР-органів м. Чернівці. Дослідили 561 висів зі слизової піднебінних мигдаликів, 56 висівів зі слизової носа та 15 висівів із виділень зовнішнього слухового проходу. Виділені культури ідентифікували за морфологічними, тинкторіальними та фізіолого-біохімічними ознаками [9]. Визначення чутливості виділених штамів до антибіотиків (диско-дифузійним методом) і наявність у них таких факторів антибіотикорезистентності (ФА), як β -лактамази (БЛ) і пеніцилінзв'язувальний білок (ПЗБ) виконали згідно з МВ 9.9.5-143-2007 «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів» [10].

Порівняння отриманих середніх значень проведено з використанням параметричного t -критерію Фішера (оскільки вибірки суттєво відрізняються за чисельністю та отримані середні значення здебільшого виходять за межі інтервалу 25–75 %). Для обчислення вірогідності різниці між відносними показниками (відсотками чутливих або резистентних штамів бактерій) використовували спосіб кутової трансформації (ф-перетворення Фішера) як такий, що не залежить від величини відносних показників. Обчислення виконали з використанням електронної таблиці Excel, в яку вносили обрані формули.

Результати

Дані, що одержали, вказують: етіологія запальних захворювань ЛОР-органів залежить від мікроекологічних умов, характерних для кожної локалізації. Встановлений спектр етіологічно значущої мікрофлори виявився доволі широким і включав штами бактерій і грибків, які належали до грампозитивних коків (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. faecalis*, *S. pyogenes*), ентеробактерій (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. rettgeri*), грамнегативних неферментуючих бактерій (*P. aeruginosa*, *A. calcoaceticus*, *A. lwoffii*), мікроскопічних грибів (*C. albicans*, *A. niger*). За нашими даними, частка *S. aureus* серед інших етіологічно значущих мікроорганізмів, виділених із мигдаликів становила 55,8 %, серед культур, ізольованих зі слизової носа, – 72,0 %; 33,3 % від усієї кількості ідентифікованих патогенів – у виділеннях із зовнішнього слухового проходу. Отже, золотистий стафілокок як один із провідних етіологічних агентів запальних захворювань ЛОР-патології виділяється при захворюваннях усіх трьох локалізацій, але зовнішнього слухового проходу майже втричі рідше, ніж зі слизової оболонки носових ходів і слизової піднебінних мигдаликів.

Вивчили й порівняли антибіотикочутливість штамів *S. aureus*, що виділені зі слизової піднебінних мигдаликів (211 штамів) і слизової носових ходів (18 штамів). В обох групах культур виявили високі відсотки

штамів, стійких до β-лактамних антибіотиків і макролідів (рис. 1, 2).

Серед назальних штамів *S. aureus* відсотки резистентних до названих антибіотиків були вищими, ніж серед штамів, що виділені зі слизової піднебінних мигдаликів. Серед штамів, що виділені зі слизової носа, не виявили жодного резистентного до фторхінолонів і тетрациклінів.

Майже 10,0 % ізолятів *S. aureus* зі слизової мигдаликів виявилися ванкоміцинрезистентними, що вказує на потенційну небезпеку поширення гнійно-запальних захворювань різної локалізації, які складно піддаються навіть сучасній антибіотикотерапії.

У всіх виділених штамів стафілококів визначали БЛ і ПЗБ, які є важливими ФА. Згідно з отриманими даними, в назальних штамів *S. aureus* ці ФА траплялися частіше, ніж у штамів, котрі виділені зі слизової піднебінних мигдаликів, різниця не була статистично вірогідною ($p < 0,05$) (табл. 1).

Антибіотикочутливість штамів *S. aureus*, які мали обидва ФА одночасно (30 штамів), і штамів, котрі не мали жодного з них (26 штамів), виявилась різною. Серед штамів, що мали ФА, виявилось 100 % резистентних до бензилпеніциліну, 93,3 % – до оксациліну, 36,7 % – до ванкоміцину (рис. 3). Серед штамів, які не мали ФА, резистентними до цих антибіотиків були 3,9 %, 0,0 % та 7,7 % відповідно. До аміноглікозидів, фторхінолонів, макролідів, лінкозамідів і тетрациклінів штами обох груп виявилися високочутливими, і різниця між групами у відносній кількості антибіотикорезистентних штамів була незначною, за винятком азитроміцину (рис. 3). Резистентних до азитроміцину штамів було більше у групі з ФА – 26,7 % проти 7,7 % у групі без ФА.

Таблиця 1. Частота поширеності факторів антибіотикорезистентності у штамів *S. aureus*, що виділені зі слизової носових ходів і піднебінних мигдаликів (%)

Фактор антибіотикорезистентності	Назальні штами (n = 18)	Штами з піднебінних мигдаликів (n = 211)	t-критерій Фішера
β-лактамази	83,3 ± 15,21	66,3 ± 4,70	1,07
Пеніцилінзв'язувальний білок	66,7 ± 19,25	38,6 ± 4,84	1,41
Два фактори одночасно	66,7 ± 19,25	28,7 ± 4,50	1,92

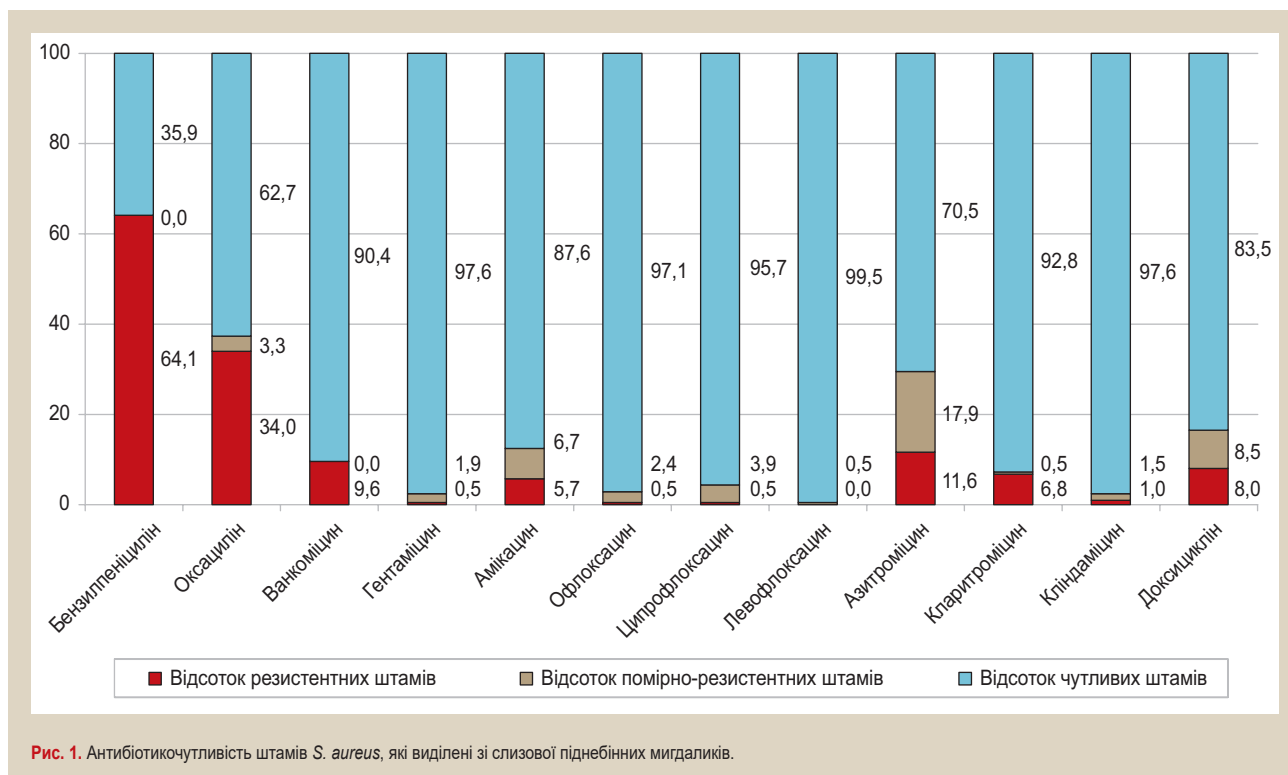


Рис. 1. Антибіотикочутливість штамів *S. aureus*, які виділені зі слизової піднебінних мигдаликів.

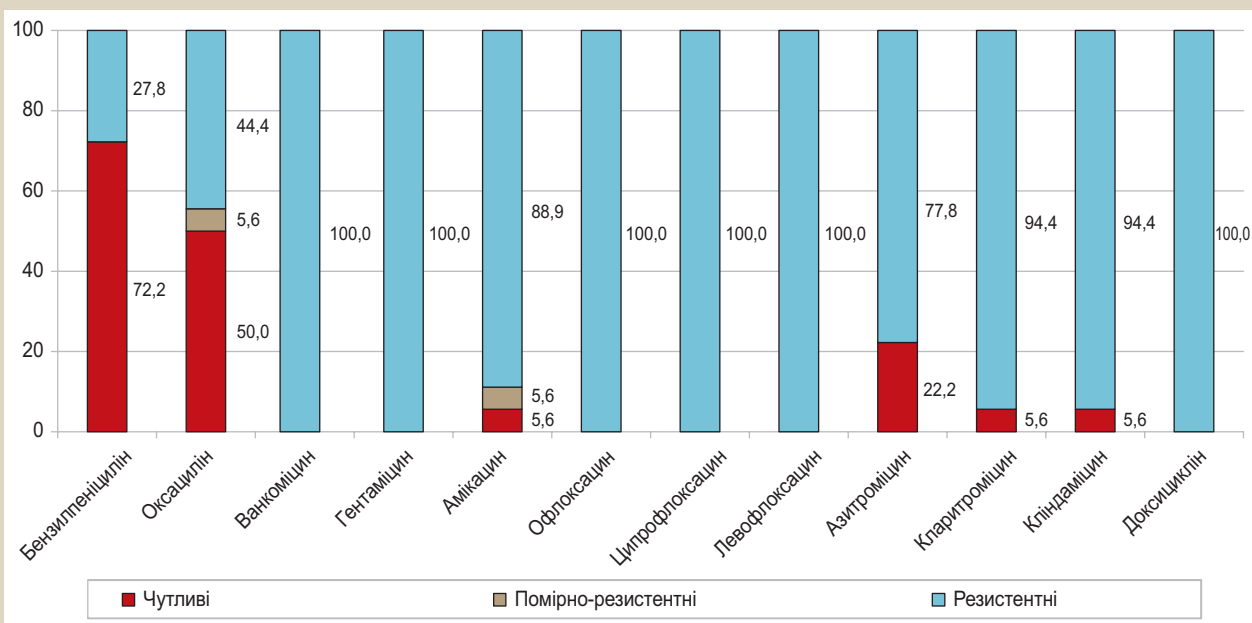


Рис. 2. Антибіотикочутливість штамів *S. aureus*, які виділені зі слизової носових ходів.

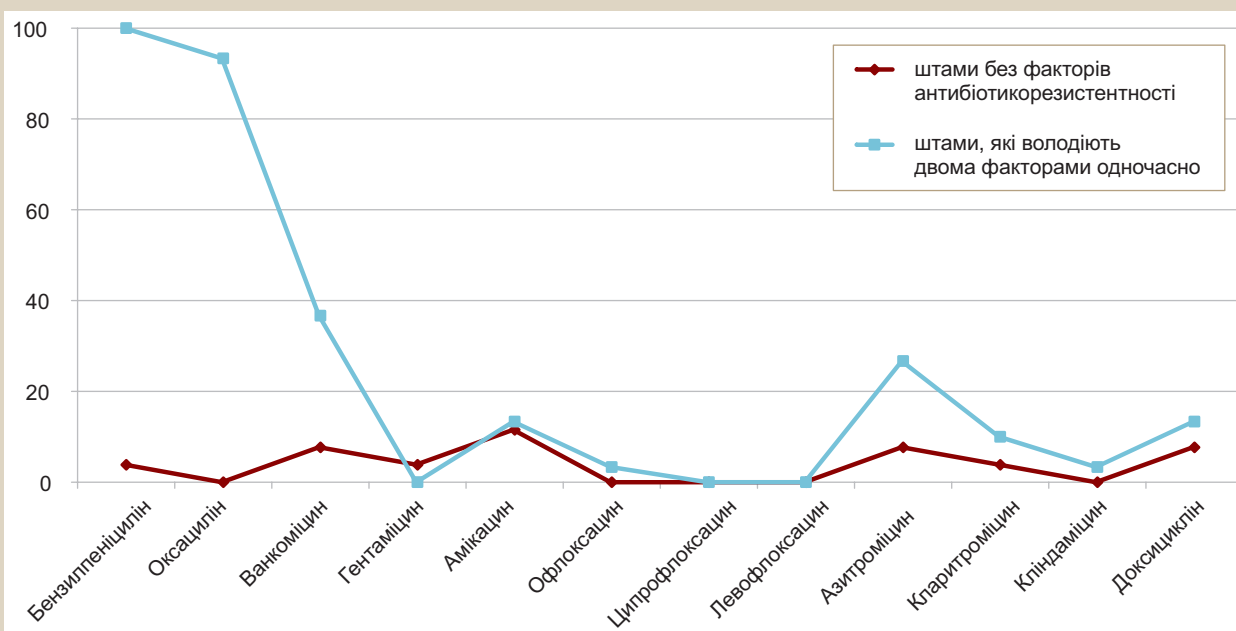


Рис. 3. Відсотки антибіотикорезистентних штамів *S. aureus* залежно від наявності в них факторів антибіотикорезистентності.

Обговорення

Значущість золотистого стафілокака в етіології захворювань ЛОР-органів описано в роботах [2,8]. На зростання стійкості стафілококів до амінопеніцилінів і макролідів наголошують дослідники [8,11], поряд з тим визначене цими авторами збільшення резистентності ізолятів *S. aureus* до окремих фторхінолонів у нашому дослідженні не виявили.

На відміну від наших даних, інші автори не виявляли чіткої залежності профілю резистентності золотистого стафілокака від нозології та джерела виявлення штаму [11]. Вони також вказують на тривожну тенденцію до

збільшення кількості ізолятів *S. aureus*, стійких одночасно до ванкоміцину та інших антибіотиків (наприклад, рифампіцину) [11].

На необхідності контролю за поширенням ванкоміцинрезистентних штамів *S. aureus* наголошено в резолюції Всесвітньої асамблеї охорони здоров'я та публікаціях дослідників [6,12].

Велика поширеність БЛ у штамів *S. aureus*, що виділені з обох вивчених біотопів, зумовлює неефективність застосування β-лактамних антибіотиків для лікування патології, що викликана цими штамми [12–14].

Те, що у групі штамів, стійких до β-лактамних антибіотиків, одночасно спостерігали чималий відсоток

стійких до ванкоміцину, може свідчити про схожість механізмів розвитку антибіотикорезистентності золотистого стафілокока до препаратів різних груп.

Висновки

1. Штами *S. aureus*, виділені зі слизових оболонок носа та мигдаликів, відрізняються за чутливістю до антибіотиків і наявністю ФА.

2. Серед назальних штамів *S. aureus* більше стійких до β -лактамних антибіотиків і макролідів, усі вивчені штами були чутливими до фторхінолонів і тетрациклінів.

3. Ванкоміцинрезистентні штами *S. aureus* частіше виявляють серед штамів із факторами антибіотикорезистентності.

Перспективи подальших досліджень полягають у моніторингу резистентності до антибіотиків штамів мікроорганізмів, які виділяються від амбулаторних хворих з інфекційно-запальними захворюваннями ЛОР органів, для своєчасного реагування на зміни спектра інфекційних агентів та їхньої чутливості до антибіотиків.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 12.06.2018

Після доопрацювання / Revised: 18.06.2018

Прийнято до друку / Accepted: 02.07.2018

Відомості про авторів:

Бліндер О. О., канд. мед. наук, доцент каф. мікробіології та вірусології, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

Бліндер О. В., бактеріолог вищої категорії, ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л. І. Медведя МОЗ України», м. Київ.

Ротар Д. В., канд. мед. наук, доцент каф. мікробіології та вірусології, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

Гуменна А. В., канд. мед. н, асистент каф. мікробіології та вірусології, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

Сведения об авторах:

Блиндер Е. А., канд. мед. наук, доцент каф. микробиологии и вирусологии, Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина.

Блиндер А. В., бактериолог высшей категории, ГП «Научный центр превентивной токсикологии, пищевой и химической безопасности имени академика Л. И. Медведя МЗ Украины», г. Киев.

Ротарь Д. В., канд. мед. наук, доцент каф. микробиологии и вирусологии, Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина.

Гуменная А. В., канд. мед. наук, ассистент кафедры микробиологии и вирусологии, Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина.

Information about authors:

Blinder O. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Microbiology and Virology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Blinder O. V., MD, Bacteriologist of Superior Expert Category, State Institution L. I. Medved's Research Center of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv.

Rotar D. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Microbiology and Virology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Humenna A. V., MD, PhD, Assistant of the Department of Microbiology and Virology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Список літератури

- [1] Котов Р.В. Современный подход к лечению острых заболеваний верхних дыхательных путей у детей / Р.В. Котов, И.В. Рахманова // Вопросы современной педиатрии. – 2012. – Т. 11. – №1. – С. 107–110.
- [2] Евчев Ф.Д. Стратегия терапии больных с патогенной бактериальной флорой слизистой оболочки верхних дыхательных путей / Ф.Д. Евчев, А.Ф. Евчева, Д.Ф. Евчев // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2016. – №1. – С. 28–33.
- [3] Мельничук Л.В. Проблемні питання лікування захворювань респіраторної системи дітей / Л.В. Мельничук, О.Г. Долженко, І.Б. Регульська // Буковинський медичний вісник. – 2017. – Т. 21. – №2(82). – Ч. 1. – С. 27–30.
- [4] The dynamic changes of dominant clones of *Staphylococcus aureus* causing bloodstream infections in the European region: Results of a second structured survey / H. Grundmann, L.M. Schouls, D.M. Aanensen, et al. // Euro Surveill. – 2014. – Vol. 19. – Issue 49. – P. 20987.
- [5] Little P. Delayed antibiotic prescribing strategies for respiratory tract infections in primary care: pragmatic, factorial, randomised controlled trial / P. Little // BMJ. – 2014. – Vol. 348. – P. g1606.
- [6] Устойчивость к противомикробным препаратам. Проект глобального плана действий по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам. Доклад Секретариата. – Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2015. – 26 с.
- [7] Evaluation of Antimicrobial Resistance in *Staphylococcus aureus* Isolates by Years / C. Rağbetli, M. Parlak, Y. Bayram, et al. // Interdiscip Perspect Infect Dis. – 2016. – Vol. 2016.
- [8] Етіологічна структура інфекційних захворювань ЛОР-органів / В.В. Мінухін, Н.І. Коваленко, Т.М. Замазій та ін. // Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. – 2016. – Т. 4. – №3. – С. 374–381.
- [9] Определитель бактерий Берджи : в 2 т. / под ред. Д. Хоулта, Н. Криля, П. Синта и др. – М. : Мир, 1997. – Т. 2. – 368 с.
- [10] Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів» : наказ МОЗ України від 05.04.2007 р. №167. – К. : МОЗ України, 2007.
- [11] Антибіотикорезистентність метицилінорезистентних *Staphylococcus aureus*, циркулюючих в Російській Федерації / В.В. Гостев, О.С. Калиногорская, Л.Н. Попенко и др. // Антибиотики и химиотерапия. – 2015. – Т. 60. – №1–2. – С. 3–9.
- [12] Executive Summary: IDSA Clinical Practice Guideline for Acute Bacterial Rhinosinusitis in Children and Adults / A.W. Chow, M.S. Benninger, I. Brook, et al. *Clinical Infectious Diseases*. – 2012. – Vol. 54. – №8. – P. 1041–1045.
- [13] Устойчивость микроорганизмов к антибиотикам: резистомы, её объём, разнообразие и развитие / К.А. Виноградова, В.Г. Булгакова, А.Н. Полин, П.А. Кожевин // Антибиотики и химиотерапия. – 2013. – Т. 58. – №5–6. – С. 38–48.
- [14] Микробиологические и иммунологические характеристики дисбиотических нарушений биотопов слизистых оболочек респираторного и урогенитального трактов / Е.А. Воропаева, Е.А. Афанасьев, С.С. Алешкин и др. // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2006. – №1. – С. 3–5.

References

- [1] Kotov, R. V., & Rakhmanova, I. V. (2012). Sovremennyy podkhod k lecheniyu ostrykh zabozevanij verkhnikh dykhatel'nykh putej u detej [Modern conception of pediatric acute upper respiratory tract diseases treatment]. *Voprosy sovremennoj pediatrii*, 11(1), 107–110. doi: http://dx.doi.org/10.15690/vsp.v11i1.140. [in Russian].
- [2] Yevchev, F. D., Yevcheva, A. F., & Yevchev, D. F. (2016). Strategiya terapii bol'nykh s patogennoj bakterial'noj floroj slizistoj obolochki verkhnikh dykhatel'nykh putej [The management strategy for patients with pathogenic bacterial flora of mucous membranes of upper respiratory tract]. *Zhurnal vushnykh, nosovykh i horlovykh khvorob*, 1, 28–33. [in Russian].
- [3] Melnychuk, L. V., Dolzhenko, O. H., & Rehul'ska, I. B. (2017). Problemnii pytannia likuvannia zakhvoriuvan respiratornoi systemy ditei [Problem issues of the treatment of respiratory diseases in children]. *Bukovynskyi medychnyi visnyk*, 21, 2(82), 1, 27–30. doi: 10.24061/2413-0737/XXI.2.82.1.2017.7 [in Ukrainian].
- [4] Grundmann, H., Schouls, L. M., Aanensen, D. M., Pluister, G. N., Tami, A., Chlebowicz, M., et al. (2014). The dynamic changes of dominant clones of *Staphylococcus aureus* causing bloodstream infections in the European region: Results of a second structured survey. *Euro Surveill*, 19(49), 20987. doi: 10.2807/1560-7917.ES2014.19.49.20987

- [5] Little, P. (2014). Delayed antibiotic prescribing strategies for respiratory tract infections in primary care: pragmatic, factorial, randomised controlled trial. *BMJ*, 348, g1606. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.g1606>
- [6] (2015). *Ustojchivost' k protivomikrobnym preparatam. Proekt global'nogo plana dejstvij po bor'be s ustojchivost'yu k protivomikrobnym preparatam. Doklad Sekretariata [Resistance to antimicrobials. Draft global plan of action for combating antimicrobial resistance. Report of the Secretariat]*. Zheneva. [in Russian].
- [7] Rağbetli, C., Parlak, M., Bayram, Y., Guducuoglu, H., & Ceylan, N. (2016). Evaluation of Antimicrobial Resistance in *Staphylococcus aureus* Isolates by Years. *Interdiscip Perspect Infect Dis*, 2016. doi: 10.1155/2016/9171395
- [8] Minukhin, V. V., Kovalenko, N. I., Zamazii, T. M., Novikova, I. V., & Taranenko, G. P. (2016). Etiologichna struktura infektsiinykh zakhvoriuvan LOR-orhaniv [Etiological structure of infectious disorders of the ear, nose, and throat]. *Zhurnal klinichnykh ta eksperymentalnykh medychnykh doslidzhen*, 4(3), 374–381. [in Ukrainian].
- [9] Khoulit, D., Krii', N., Sint, P., et al. (Eds.). (1997). *Opredelitel' bakterij Berdzhi [The Berjee bacteria determinant]*. (Vol. 2). Moscow. [in Russian].
- [10] Ministerstvo okhorony zdorovia (2015). Pro zatverdzhennia metodychnykh vkazivok «Vyznachennia chutlyvosti mikroorganizmiv do antybakterialnykh preparativ» [On Approval of Methodical Instructions «Determination of Sensitivity of Microorganisms to Antibacterial Drugs»]. Kyiv. [in Ukrainian].
- [11] Gostev, V. V., Kalinogorskaya, O. S., Popenko, L. N., Chernenkaya, T. V., Naumenko, Z. S., Voroshilova, T. M., et al. (2015). Antibiotikorezistentnost' metitsillinorezistentnykh *Staphylococcus aureus*, cirkuliruyushchikh v Rossijskoj Federacii [Antibiotic Resistance of MRSA in the Russian Federation]. *Antibiotiki i khimioterapiya*, 60(1–2), 3–9. [in Russian].
- [12] Chow, A. W., Benninger, M. S., Brook, I., Brozek, J. L., Goldstein, E. J. C., Hicks, L. A., et al. (2012). Executive Summary: IDSA Clinical Practice Guideline for Acute Bacterial Rhinosinusitis in Children and Adults. *Clinical Infectious Diseases*, 54(8), 1041–1045. doi: 10.1093/cid/cir1043
- [13] Vinogradova, K. A., Bulgakova, V. G., Polin, A. N., & Kozhevina, P. A. (2013). Ustojchivost' mikroorganizmov k antibiotikam: rezistoma, eyo ob'em, raznobrazie i razvitie [Resistance of microorganisms to antibiotics: the resistor, its volume, diversity and development]. *Antibiotiki i khimioterapiya*, 58(5–6), 38–48. [in Russian].
- [14] Voropaeva, E. A., Afanas'ev, S. S., Aleshkin, S. S., Vorob'ev, A. A., Matveevskaya, N. S., Nesvizhskij, Yu. V., et al. (2006). Mikrobiologicheskie i immunologicheskie kharakteristiki disbioticheskikh narushenij biotopov slizistykh obolochek respiratornogo i urogenital'nogo traktov [Microbiological and immunological characteristics of the dysbiotic disorders of the biotopes of the mucous membranes of the respiratory and urogenital tracts]. *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk*, 1, 3–5. [in Russian].