

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ АНКЕТИРОВАНИЯ СТУДЕНТОВ СТАРШИХ КУРСОВ МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА ПО ВОПРОСАМ РАЦИОНАЛЬНОЙ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ ИНФЕКЦИЙ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ И ЛОР-ОРГАНОВ У ДЕТЕЙ

Косенко И. М., Орманжи Е. А.

Кафедра фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, 194100, ул. Литовская, д. 2, Санкт-Петербург, Россия

Для корреспонденции: Косенко Ирина Максимовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», e-mail: ikos2511@yandex.ru

For correspondence: Irina M. Kosenko, PhD, Assistant Professor of the Department of Pharmacology with a course in Clinical Pharmacology and Pharmacoeconomics, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, e-mail: ikos2511@yandex.ru

Information about authors:

Kosenko I. M., <http://orcid.org/0000-0003-4353-7273>

Ormanzhi E. A., <https://orcid.org/0000-0002-9858-810X>

РЕЗЮМЕ

Несмотря на наличие стандартов лечения и клинических рекомендаций, вопросы выбора рациональной антибиотикотерапии первой линии в лечении инфекций верхних дыхательных путей и ЛОР-органов у детей остаются актуальными. Знания об этиологии инфекций и стратегии рационального применения системных антибиотиков формируются у студентов медицинских вузов на старших курсах. Поэтому целью настоящего исследования является проведение анализа знаний студентов 6 курса медицинского университета по вопросам этиологии и антибиотикотерапии инфекции верхних дыхательных путей и ЛОР-органов у детей, а также сопоставление полученных результатов со знаниями по указанным вопросам участковых врачей-педиатров. В статье приведены результаты анкетирования 350 студентов-добровольцев 6 курса педиатрического факультета медицинского университета по вопросам этиологии и антибактериальной терапии инфекций верхних дыхательных путей и ЛОР-органов у детей, а также их сравнение с результатами многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования «ПАТРИОТ» (2011-2013 гг.), в котором участвовали врачи-педиатры из 18 городов России. Выявлено, что большинство студентов переоценивают роль золотистого стафилококка как основного возбудителя при остром среднем отите и остром тонзиллите (ангине) у детей. Основными средствами эмпирической антибактериальной терапии названы аминопенициллины, чаще ингибиторозащищенные, в то же время роль естественных пенициллинов при стрептококковом тонзиллите и амоксициллина при остром среднем отите и остром синусите недооценена. Среди участковых педиатров частота правильных ответов на вопросы, касающиеся этиологии и антибиотикотерапии этих заболеваний, была статистически значимо больше, чем у студентов. Установлено, что лишь 9,4% студентов и 6,1% врачей назначили бы антибиотики при неосложненном течении ОРВИ, однако в реальной клинической практике они были назначены в 59,6% случаев. Полученные данные свидетельствуют о различном уровне знаний среди студентов и врачей, а также о различии в подходах к рациональной антибиотикотерапии в теории и в реальной клинической практике.

Ключевые слова: респираторные инфекции у детей; рациональная антибактериальная терапия; анкетирование студентов и врачей-педиатров.

ANALYSIS OF THE RESULTS OF A SURVEY OF SENIOR STUDENTS OF THE MEDICAL UNIVERSITY ON RATIONAL ANTIBIOTIC THERAPY OF UPPER RESPIRATORY TRACT AND ENT ORGANS INFECTIONS IN CHILDREN

Kosenko I. M., Ormanzhi E. A.

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

Despite the availability of clinical guidelines, the issues of choosing the optimal first-line antibiotic therapy in the treatment of infections of the upper respiratory tract and ENT organs in children still remain relevant. Knowledge of the etiology of infections and the rational apply of systemic antibiotics are formed in senior medical students. Therefore, the purpose of this study is to analyze the knowledge of 6th year students of a medical university on the etiology and antibiotic therapy of upper respiratory tract infections and ENT organs in children, as well as comparing the results with knowledge on these issues of pediatricians. The article presents the results of a survey among the 350 volunteer students of the 6th year of the pediatric faculty on the etiology and antibacterial treatment of upper respiratory tract infections and ENT organs in children. These data have been compared with the results of the large-scale multicenter study «PATRIOT» (2011-2013) among the pediatricians from 18 cities of Russia. It was revealed that most students overestimate the role of *Staphylococcus aureus* as the main pathogen in acute otitis media and acute tonsillopharyngitis (tonsillitis) in children. The main group

of empirical antibiotic therapy were called aminopenicillins, often inhibitor-protected, whereas the role of natural penicillins in streptococcal tonsillopharyngitis and amoxicillin in acute otitis media and acute sinusitis was underestimated. Among district pediatricians, the frequency of correct answers to questions regarding the etiology and antibiotic therapy of these diseases was significantly higher than among students. It was found that only 9.4% of students and 6.1% of doctors would prescribe antibiotics for uncomplicated acute respiratory infection (ARI), but in real clinical practice they were prescribed in 59.6% of cases. These data indicate a different level of knowledge between students and doctors, as well as the difference in approaches to rational antibiotic therapy in theory and in real practice.

Key words: children respiratory tract infections, rational antibacterial therapy, survey of students and pediatricians.

Антибиотикотерапия – неотъемлемая часть лечения большинства инфекционных заболеваний. Но параллельно с широким использованием антибактериальных средств формируется и распространяется устойчивость микроорганизмов к этим препаратам. В результате снижается эффективность профилактики и лечения инфекционных болезней человека, увеличивается тяжесть и длительность течения этих заболеваний, что способствует повышению летальности и ухудшению показателей здоровья населения [1; 2]. При этом со временем стало очевидно, что рост количества зарегистрированных антибиотиков не способствует снижению антибиотикорезистентности [3; 4; 5]. Ключевыми моментами, определяющими высокую актуальность отмеченной проблемы, являются нерациональное использование препаратов, самолечение, недостаточный контроль над реализацией антибиотиков среди населения, а также неосведомленность многих специалистов о механизме и спектре действия этих лекарств [6]. Учитывая сложившуюся ситуацию, главной составляющей сдерживания антибиотикорезистентности является разумное ограничение потребления антибиотиков в амбулаторной практике и рационализация их использования [2].

Наибольшее количество антибактериальных препаратов назначается врачами первичного звена для лечения наиболее частой патологии у детей: инфекций дыхательных путей, прежде всего верхних, и ЛОР-органов [7]. Безусловно, главный принцип антибактериальной терапии – использование антибиотиков только при бактериальной инфекции (доказанной или высоко вероятной), требующей обязательного проведения этиотропной терапии, так как в противном случае велика возможность развития осложнений и неблагоприятных исходов [8]. Поскольку антибиотики – этиотропные препараты специфического действия, назначать их надо в соответствии с чувствительностью возбудителя (или возбудителей) заболевания [9]. Наиболее распространенный возбудитель респираторных бактериальных инфекций у детей (внебольничных пневмоний, острых средних отитов, острых синуситов) – *Streptococcus pneumoniae* (пневмококк). Менее частый, но также значимый возбудитель – *Haemophilus influenzae* (гемофиль-

ная палочка). В комбинации с пневмококком и гемофильной палочкой в развитии бактериальных респираторных инфекций может участвовать еще один возбудитель – *Moraxella catarrhalis* (моракселла). Возбудитель бактериального тонзиллофарингита – *Streptococcus pyogenes* (пиогенный стрептококк, бета-гемолитический стрептококк группы А). Необходимо учитывать уровень вторичной резистентности ведущих возбудителей и наличие индивидуальных факторов риска инфицирования лекарственно устойчивыми возбудителями [8; 10; 11; 12].

Частое неоправданное использование системных антибактериальных препаратов при респираторных инфекциях у детей остается чрезвычайно актуальным в России. Как показало многоцентровое исследование «ПАТРИОТ», около 70% детей с неосложненной острой респираторной вирусной инфекцией получают антибиотики в амбулаторных условиях (причем, в 8 из 18 городов антибиотики назначали в 100% случаев). Системные антибиотики получали 95% пациентов с острым бронхитом, 95% – с острым синуситом, 81,9% – с острым средним отитом [11; 12]. Остается актуальной и проблема выбора оптимальной антибиотикотерапии первой линии в лечении инфекций верхних дыхательных путей и ЛОР-органов [7; 8; 11-15].

Знания об этиологии инфекций, о стратегии рационального применения системных антибиотиков формируются у студентов медицинских вузов на старших курсах. В образовательных программах должно уделяться особое внимание вопросам рационального применения антибиотиков, особенно при респираторных инфекциях [2; 10; 16; 17].

Цель исследования: провести анализ знаний студентов 6 курса медицинского университета по вопросам этиологии и антибиотикотерапии инфекций верхних дыхательных путей и ЛОР-органов у детей, а также сопоставить полученные результаты со знаниями по указанным вопросам участковых врачей-педиатров.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Было проведено анкетирование 350 студентов-добровольцев 6 курса педиатрического факультета Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

2020, том 23, № 1

(СПбГПМУ). Анкета касалась этиологии и антибактериальной терапии заболеваний верхних дыхательных путей и ЛОР-органов у детей. В каждом вопросе предлагались готовые варианты ответов и давалась возможность привести собственный вариант. В большинстве вопросов предполагалось более одного правильного ответа. Ответы заносили в общую базу данных и анализировали путем подсчета суммарного количества ответов по каждому предлагаемому варианту, расчета процента правильных и неправильных ответов.

В ходе проведенного ранее масштабного многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования «ПАТРИОТ» (2011-2013 гг.), в котором приняли участие 701 участковый педиатр из 18 городов России (большинство врачей работало по специальности более 15 лет) с помощью специально разработанного опросника было выполнено добровольное анонимное анкетирование участковых педиатров по вопросам рациональной антибиотикотерапии. Аналогичные вопросы использовались и для анкетирования студентов. В публикациях по результатам исследования «ПАТРИОТ» приведены ответы педиатров, которые мы сравнили с

ответами студентов на соответствующие вопросы [11; 12]. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2010 и Statistica 12 с применением статистических функций для категориальных переменных. Межгрупповые различия показателей у студентов и участковых педиатров оценивали с помощью χ^2 -теста Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Большинство респондентов-студентов полагают, что основной этиологический фактор при остром среднем отите – золотистый стафилококк (рис. 1а). Около половины (52,6%) дали правильный ответ на вопрос о преимущественном возбудителе острого тонзиллита (ангины) у детей – пиогенном стрептококке (рис. 1б). При этом сходное количество студентов выбрали ответ «золотистый стафилококк». Часть испытуемых не была осведомлена о том, что «пиогенный стрептококк» и «бета-гемолитический стрептококк группы А» – синонимы, о чем свидетельствуют ответы в графе «другое», где в большинстве случаев указывался последний (11,4% от общего числа ответов).



Рис. 1. Результаты анкетирования респондентов по вопросам этиологии острого среднего отита (а) и острого тонзиллита (ангины) (б) у детей. *ВЭБ – вирус Эпштейна–Барр. Красным цветом отмечены правильные ответы; цифрами указано абсолютное количество выбранных респондентами ответов и их доля от общего числа ответов (чел./%)

Большая часть студентов, принимавших участие в исследовании, считали предпочтительными при лечении основных инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей у детей препараты амоксициллин и амоксициллин/клавуланат (преимущественно амоксициллин/клавуланат) (рис. 2). При лечении острого тонзиллита только в 111

(31,7%) случаях были выбраны естественные пенициллины (в 23 – феноксиметилпенициллин, в 88 – бензилпенициллин), в то время как амоксициллин/клавуланат – в 261 (74,6%) случаев.

В ходе исследования оценивалось соответствие знаний студентов о возбудителях респираторных инфекций знаниям об антибактериальных пре-

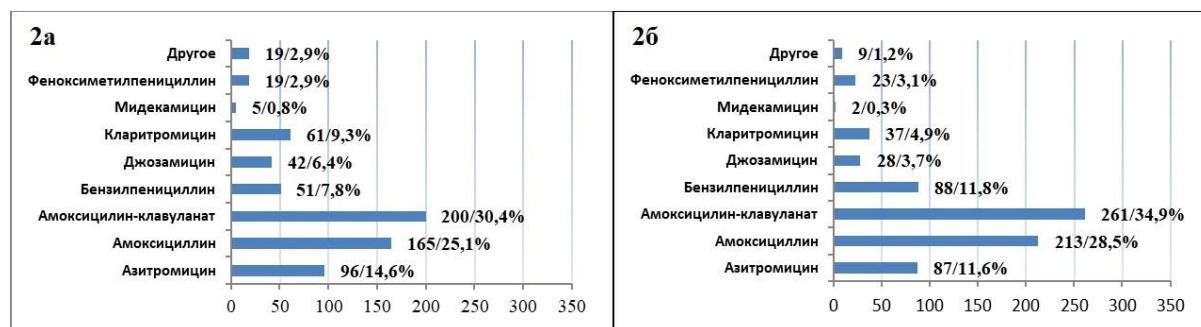


Рисунок 2. Результаты анкетирования респондентов по вопросам выбора антибиотика для лечения острого среднего отита (а) и острого тонзиллита (б) у детей. Цифрами указано абсолютное количество выбранных респондентами ответов и их доля от общего числа ответов (чел./%)

паратах, используемых для их лечения. При сравнении ответов отмечено следующее (рис. 3): в вопросах об остром тонзиллите распределение правильных и неправильных ответов о возбудителе и о лечении имело сходный характер; в ответах на вопросы об остром среднем отите выявлена противоположная картина.

Ответы о критериях выбора антибиотиков различались. Большинство студентов при выборе препаратов опирались на высокую эффективность, минимальную частоту (тяжесть) нежелательных реакций и хорошую переносимость (таблица).

В большинстве случаев представления участковых педиатров и студентов 6 курса об этиологии и лечении основных острых респираторных инфекций у детей различаются, при этом во всех вопросах врачи давали больше верных ответов по сравнению со студентами (таблица). В то же время было выявлено статистически значимое сходство в вопросе лечения острого тонзиллита – согласно

Национальным клиническим рекомендациям [18] и врачи, и студенты назначили бы «правильные» (рекомендуемые для эмпирической терапии) антибиотики менее чем в половине случаев (46,4% и 44,0% соответственно) (таблица). Также важно отметить, что в вопросах выбора антибактериального средства участковые педиатры по сравнению со студентами уделяют большее внимание доказательной базе, но меньшее – тяжести и частоте побочных эффектов [11].

В рамках исследования «ПАТРИОТ» сопоставлены результаты анкетирования участковых педиатров и реальная клиническая практика (проанализировано лечение 4952 пациентов в возрасте от 1 до 17 лет) [12]. Основными причинами обращения детей были ОРВИ (70,1%), острый бронхит (9,5%) и острый тонзиллофарингит (6,9%). В общей структуре назначаемых препаратов преобладали антибактериальные средства (74,7%), при этом педиатры преимущественно назначали амоксициллин и

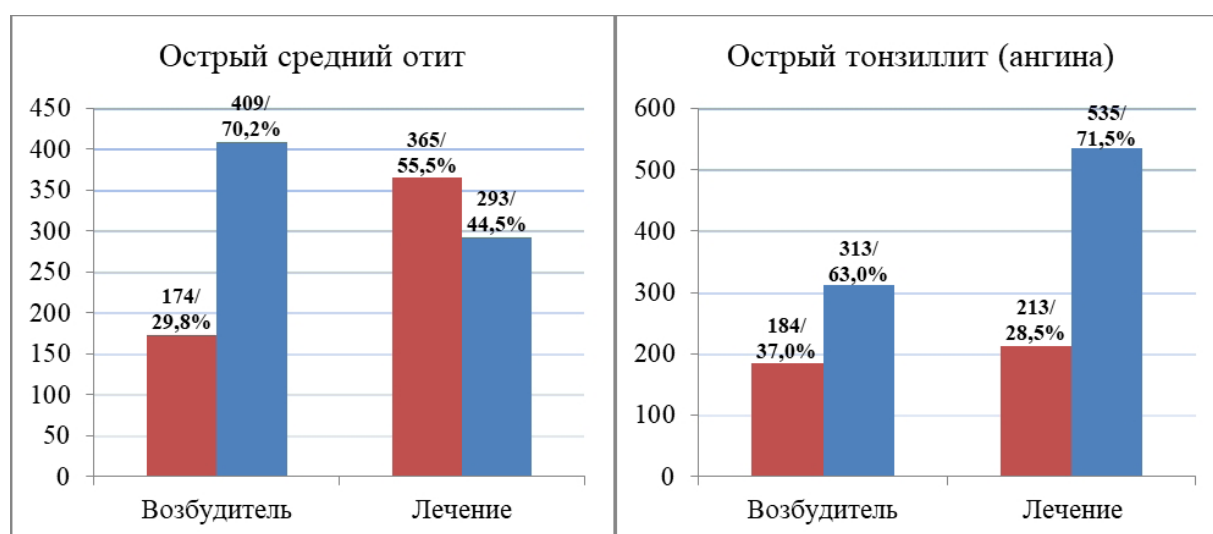


Рисунок 3. Результаты опроса по выбору препарата и знанию этиологии острых респираторных инфекций у детей. Красным цветом отмечены правильные ответы. Цифрами указано абсолютное количество выбранных респондентами ответов и их доля от общего числа ответов (чел./%)

Сравнение количества правильных ответов участковых педиатров (по данным исследования «ПА-ТРИОТ») и студентов 6 курса педиатрического факультета СПбГПМУ

Вопрос анкеты	Респонденты		Chi2
	Студенты (n=350)	Педиатры (n=701)	
	чел./%	чел./%	
Возбудитель острого среднего отита	104/29,7%	341/48,6%	47,13 (p<0,001)
Лечение острого тонзиллита	154/44,0%	325/46,4%	0,71 (p>0,05)
Возбудитель острого тонзиллита	130/37,1%	357/50,9%	22,71 (p<0,001)
Лечение острого среднего отита	194/55,4%	540/77,0%	70,93 (p<0,001)
Лечение острого риносинусита	201/57,4%	510/72,8%	35,81 (p<0,001)
При выборе антибактериального средства следует руководствоваться: - эффективностью препарата - возможностью перорального приема препарата - побочными эффектами - доказательной базой	315/90,0%	613/87,4%	515,4 (p<0,001)
	175/50,0%	453/64,6%	
	313/89,4%	439/62,6%	
	155/44,3%	416/59,3%	
Общее количество респондентов	350/100%	701/100%	

амоксциллин/клавуланат (32,6 и 26,7% соответственно), что совпадает с данными, полученными при анкетировании студентов (рис. 2). Однако, назначение антибактериальной терапии часто было не обосновано: в 59,6% случаев она назначалась при неосложненном течении ОРВИ (рис. 4) [12].

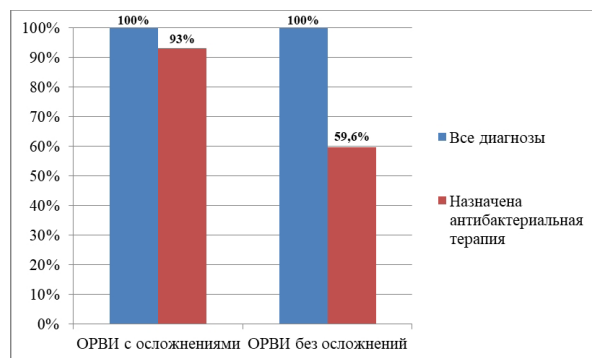


Рисунок 4. Частота назначения антибактериальной терапии при ОРВИ в реальной клинической практике (по данным исследования «ПАТРИОТ») [12]

Эти данные противоречат результатам анкетирования как врачей-педиатров, так и студентов: установлено, что лишь 6,1% врачей и 9,4% студентов назначили бы антибиотики при неосложненном течении ОРВИ (p>0,05).

ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе ответов студентов отмечено преувеличение роли золотистого стафилококка в эти-

ологии инфекций верхних дыхательных путей и ЛОР-органов у детей. В то же время известно, что, например, при остром среднем отите этот возбудитель является причиной заболевания менее чем в 10% случаев [19; 20]. Выбор подобного ответа, вероятно, связан с тем, что золотистый стафилококк наиболее часто колонизирует слизистые верхних дыхательных путей и полость среднего уха.

Анализ практики выбора антимикробных препаратов при лечении респираторных инфекций свидетельствует в целом о его соответствии существующим Национальным клиническим рекомендациям, согласно которым амоксициллин является препаратом выбора при лечении острого среднего отита, острого синусита и внебольничной пневмонии. Только при остром тонзиллите препараты выбора – естественные пенициллины (бензилпенициллин, феноксиметилпенициллин), а амоксициллин – альтернативный препарат с меньшей кратностью приема [18; 19; 21]. Выявлен необоснованно высокий интерес студентов к ингибиторозащищенным аминопенициллинам при одномоментной недооценке значимости естественных пенициллинов при остром тонзиллите, амоксициллина при остром среднем отите и остром синусите.

При сравнении ответов студентов и участковых педиатров отмечен сходный характер ошибок, однако у врачей правильных ответов было значительно больше.

Результаты анкетирования продемонстрировали приверженность большинства студентов и врачей-педиатров назначению антибактериальной

терапии только при наличии осложнений. Однако в реальной клинической практике выявлена высокая частота необоснованного назначения системных антибиотиков при лечении острых респираторных инфекций у детей.

ВЫВОДЫ

Неоправданно частое использование системных антибактериальных препаратов при респираторных инфекциях у детей остается чрезвычайно актуальной проблемой, способствующей росту антибиотикорезистентности. Полученные в результате исследования данные свидетельствуют о недостаточном уровне знаний студентов 6 курса педиатрического факультета медицинского университета по сравнению с участковыми врачами-педиатрами по вопросам этиологии и антибиотикотерапии инфекций верхних дыхательных путей и ЛОР-органов у детей.

Необходимы активные образовательные меры, направленные на формирование у будущих и действующих врачей рациональной стратегии применения системных антибиотиков и сокращение их необоснованного использования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глобальная стратегия ВОЗ по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам. WHO/CDS/CSR/DRS/2001.2a. Geneva: The Organization; 2001
2. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Российские практические рекомендации. Под ред. С. В. Яковлева, С. В. Сидоренко, В. В. Рафальского, Т. В. Спичак. М.: Престо; 2014.
3. Козлов Р. С. Резистентность к антимикробным препаратам как реальная угроза национальной безопасности. РМЖ. 2014;4:321-4.
4. Levy S. B., Marshall B. Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. *Nat Med Rev.* 2004;10(12 Suppl):122-9. doi:10.1038/nm1145
5. Brussow H. Infection therapy: the problem of drug resistance - and possible solutions. *Microb Biotechnol.* 2017;10(5):1041-6. doi:10.1111/1751-7915.12777
6. Costelloe C., Metcalfe C., Lovering A., Mant D., Hay A. D. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *British Medical Journal: journal.* 2010;340:c2096. doi:10.1136/bmj.c2096. — PMID 20483949
7. Заплатников А. Л., Гирина А. А., Леписева И. В. К вопросу о рациональной терапии острых

респираторных инфекций у детей в условиях растущей антибиотикорезистентности. *Педиатрия (Прил. к журн. Consilium medicum).* 2018;4:37-41.

8. Баранов А. А., Богомильский М. Р., Волков И. К., Геппе Н. А. Практические рекомендации по применению антибиотиков у детей в амбулаторной практике / Современные клинические рекомендации по антимикробной терапии. Выпуск 2. Под ред. Р. С. Козлова, А. В. Дехнича. Смоленск: МАКМАХ; 2007.

9. Hessen M. T., Kaye D. Principles of use of antibacterial agents. *Infect Dis Clin North Am.* 2004;18(3):435-50. doi: 10.1016/j.idc.2004.04.002

10. Лобзин Ю. В., Брико Н. И., Козлов Р. С. Резолюция Экспертного совета «Принципы рациональной антибиотикотерапии респираторных инфекций у детей. Сохраним антибиотики для будущих поколений». 31 марта 2018 г., Москва. *Педиатрия (Прил. к журн. Consilium medicum).* 2018;(3):10-15.

11. Рачина С. А., Козлов Р. С., Таточенко В. К. и др. Анализ подходов к применению антибиотиков при инфекциях верхних дыхательных путей и ЛОР-органов у детей: результаты опроса участковых педиатров. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2016;18(1):20-32.

12. Рачина С. А., Козлов Р. С., Таточенко В. К. Практика лечения острых респираторных инфекций у детей в амбулаторно-поликлинических учреждениях РФ: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования. *Клиническая фармакология и терапия.* 2016;25(2):20-7.

13. Крамарев С. А. Рациональная антибиотикотерапия заболеваний респираторного тракта у детей. *Здоровье ребенка.* 2016;69(1):114-8.

14. Sanz E., Hernandez M. A., Kumari M., Ratchina S. Drug utilization in outpatient children. A comparison among Tenerife, Valencia, and Barcelona (Spain), Toulouse (France), Sofia (Bulgaria), Bratislava (Slovakia) and Smolensk (Russia). *Eur J Clin Pharmacol.* 2004; 60:127-134. doi: 10.1007/s00228-004-0739-y

15. Kourlaba G., Kourkouni E., Spyridis N. Antibiotic prescribing and expenditures in outpatient paediatrics in Greece, 2010-13. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(8):2405-2408. doi:10.1093/jac/dkv091

16. Яковлев С. В., Рафальский В. В., Сидоренко С. В. Рациональная антибактериальная терапия инфекций респираторного тракта у детей в амбулаторной практике (клинические рекомендации). *РМЖ.* 2015;23(3):115-117.

17. Заплатников А. Л., Гирина А. А., Леписева И. В. Алгоритмы стартовой этиотропной терапии при бактериальных инфекциях верхних дыхательных путей у детей. *Мед. совет.* 2016;(1):44-9.

18. Клинические рекомендации. Острый тонзиллофарингит. Министерство здравоохранения

2020, том 23, № 1

Российской Федерации. Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов; 2016.

19. Клинические рекомендации. Острый средний отит. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов; 2016.

20. Поляков Д. П. Затяжное течение острых средних отитов у детей раннего возраста (клинико-аудиологические аспекты). Автореф. дисс. канд. мед. наук. Москва; 2008.

21. Клинические рекомендации. Острый синусит. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов; 2016.

REFERENCES

1. World Health Organization WHO global strategy for containment of antimicrobial resistance. WHO/CDS/CSR/DRS/2001.2. Geneva: The Organization; 2001.
2. Strategy and tactics for the rational use of antimicrobial agents in outpatient practice: Russian practical recommendations. Edited by S. V. Yakovlev, S. V. Sidorenko, V. V. Rafal'skij, T. V. Spichak. Moscow: Presto, 2014:121(In Russ.).
3. Kozlov R. S. Antimicrobial resistance as a real threat to national security. *Russ Med J.* 2014;4:321-324 (In Russ.).
4. Levy S. B., Marshall B. Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. *Nat Med Rev.* 2004;10(12 Suppl):122-129. doi:10.1038/nm1145
5. Brussow H. Infection therapy: the problem of drug resistance - and possible solutions. *Microb Biotechnol.* 2017;10(5):1041- 1046. doi:10.1111/1751-7915.12777
6. Costelloe C., Metcalfe C., Lovering A., Mant D., Hay A. D. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2010;340:c2096. doi: 10.1136/bmj.c2096
7. Zaplatnikov A. L., Girina A. A., Lepiseva I. V. et al. On the rational treatment of acute respiratory infections in children in the context of increasing antibiotic resistance. *Pediatrics (Suppl. to Consilium medicum).* 2018;4:37-41 (In Russ.).
8. Baranov A. A., Bogomilsky M. R., Volkov I. K., Geppe N. A. Practical recommendations for the use of antibiotics in children in outpatient practice / Modern clinical guidelines for antimicrobial therapy. Vol. 2. Edited by R. S. Kozlov, A. V. Dekhnich. Smolensk: МАКМАН; 2007. (In Russ.).
9. Hessen M. T., Kaye D. Principles of use of antibacterial agents. *Infect Dis Clin North Am.* 2004; 18(3):435-450. doi: 10.1016/j.idc.2004.04.002
10. Lobzin Yu. V., Briko N. I., Kozlov R. S. Resolution of the Expert Council "Principles of rational antibiotic therapy of respiratory infections in children. Preserving antibiotics for future generations." March 31, 2018, Moscow. *Pediatrics (Suppl. to Consilium medicum).* 2018;3:10-5 (In Russ.).
11. Rachina S. A., Kozlov R. S., Tatochenko V. K., et al. Analysis of antibiotic approaches with upper respiratory tract infections and ENT organs in children: survey results district pediatricians. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2016;18(1): 20-32 (In Russ.).
12. Rachina S. A., Kozlov R. S., Tatochenko V. K. The practice of treating acute respiratory infections in children in outpatient facilities of the Russian Federation: results of a multicenter pharmacoepidemiological study. *Clinical pharmacology and therapy.* 2016;25(2): 20-7 (In Russ.).
13. Kramarev S. A. Rational antibiotic therapy of upper respiratory organs diseases. *Child's health.* 2016; 69(1):114-8 (In Russ.).
14. Sanz E., Hernandez M. A., Kumari M., Ratchina S. Drug utilization in outpatient children. A comparison among Tenerife, Valencia, and Barcelona (Spain), Toulouse (France), Sofia (Bulgaria), Bratislava (Slovakia) and Smolensk (Russia). *Eur J Clin Pharmacol.* 2004;60:127-134. doi: 10.1007/s00228-004-0739-y
15. Kourlaba G., Kourkouni E., Spyridis N. Antibiotic prescribing and expenditures in outpatient paediatrics in Greece, 2010-13. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(8):2405-2408. doi:10.1093/jac/dkv091
16. Yakovlev S. V., Rafalsky V. V., Sidorenko S. V. Rational antibacterial therapy of respiratory tract infections in children in outpatient practice (clinical recommendations). *Russ Med J.* 2015;23(3):115-7 (In Russ.).
17. Zaplatnikov A. L., Girina A. A., Lepiseva I.V. Algorithms for starting etiotropic therapy for bacterial infections of the upper respiratory tract in children. *Medical Council.* 2016;1:44-9 (In Russ.).
18. Acute otitis media. Clinical recommendations of the National Medical Association of Otorhinolaryngologist; 2016. (In Russ.).
19. Polyakov D. P. The prolonged course of acute otitis media in young children (clinical and audiological aspects). Abstract of dissertation for the degree of PhD. Moscow; 2008. (In Russ.).
20. Acute tonsillopharyngitis. Clinical recommendations of the National Medical Association of Otorhinolaryngologist; 2016. (In Russ.).
21. Acute sinusitis. Clinical recommendations of the National Medical Association of Otorhinolaryngologist; 2016. (In Russ.).

