

DOI: 10.31636/prmd.v5i2.1

Антибіотикорезистентність та раціональне амбулаторне антибіотиколікування інфекцій верхніх дихальних шляхів у дітей

Доброванов О.^{1,2}, Назарчук О.³, Дмитрієва К.³¹Клініка для дітей та підлітків А. Гетліка Словацького медичного університету та університетської лікарні в Братиславі, Словаччина²Словацький медичний університет, Братислава, Словаччина³Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

Резюме. Напередодні сезону респіраторних інфекцій хочемо звернути увагу амбулаторних лікарів на те, що 80–90 відсотків зимових захворювань, які уражують ніс, вуха, горло і легені, мають вірусне походження. Неправильне та надмірне споживання антибіотиків підвищує ризик резистентності до антибіотиків, і таким чином людство вступає в постантибіотичну еру. Всесвітня організація охорони здоров'я попереджає, що проблеми, які може спричинити резистентність до антибіотиків у майбутньому, можна порівняти з поширенням СНІДу у 1980-х роках. Принципи раціонального використання антибіотиків завжди повинні базуватися на припущенні, що антибіотики є причинно-наслідковими препаратами, і їх надмірне використання дуже часто призводить до резистентності, яка негативно впливає на все населення. Нераціональна антибіотикотерапія може також призводити до дискомфорту, погіршення гострого та хронічного болю. Важливо також знати, що в постантибіотичну еру наука має й інші варіанти боротьби з бактеріями, такі як вакцинація, імунотерапія та зміцнення індивідуального імунітету. Правильне ставлення лікарів до профілактики захворювань і раціональне лікування антибіотиками може сприяти зниженню резистентності штамів бактерій, дискомфорту та болю.

Ключові слова: антибіотики, вакцинація, постантибіотична ера, резистентність, сезон респіраторних захворювань, біль, дискомфорт.

Вступ. Визначення термінів

Неправильне та надмірне споживання антибіотиків підвищує ризик резистентності до них, багато антибіотикопрепаратів також мають небажані побічні ефекти. Класифікація антибіотиків за хімічним складом наведена на рисунку 1, а побічні дії – у таблиці 1.

Антибіотики впливають на бактеріальну мікрофлору; проти вірусів вони неефективні. Прийом антибіо-

тиків, цитостатиків, імунодепресантів, важкі операції, введення пластикових катетерів тощо, а також вік мають вплив на порушення фізіологічного балансу нормальної мікрофлори. Це головним чином викликано надмірним розмноженням одних видів мікроорганізмів за рахунок інших (дисбаланс), а також тим, що бактерії переміщуються зі свого “безпечного” місця в інше або в місце, яке є переважно стерильним.

КЛАСИФІКАЦІЯ АНТИБІОТИКІВ ЗА ХІМІЧНИМ СКЛАДОМ

- **Макроліди і азаліди:**
– В-лактами (пеніциліни, цефалоспорины, монобактами, карбапенеми);
- **Тетрацикліни (хлортетрациклін, окситетрациклін):**
– Левоміцетини (левоміцетин, синтоміцин);
- **Аміноглікозиди (стрептоміцини, неоміцини, мономіцини, канаміцини, гентаміцин):**
– Поліпептиди (граміцидин С, поліміксини, бацитрацин);
- **Глікопептиди (ванкоміцин, ристоміцин):**
– Полієни (амфотерицин, амфоглюкамін, ністатин, леворин);
- **Анзаміцини (рифампіцин, рифаміцин):**
– Похідні кислоти аурелової (олівоміцин, мітоміцин);
- **Препарати стероїдної структури (фузидин-натрій):**
– Лінкозаміди (лінкоміцину гідрохлорид);
- **Антрацикліни (рубоміцин, доксорубіцин):**
– Антибіотики різних груп (фузафунгін).

Рис. 1. Класифікація антибіотиків за хімічним складом.

Джерело: Власна обробка та ілюстрація авторів

Таблиця 1. Огляд побічних ефектів антибіотиків.

Побічні ефекти антибіотиків (найчастіші/загальні) 1–4
Алергічні прояви
Біологічні ефекти (особливо АТБ широкого спектра):
<ul style="list-style-type: none"> • порушений мікробіом → дисмікробія; • кишечник: кишкова дисмікробія – нестача вітаміну К, діарея, інфекції <i>Clostridium difficile</i>; • репродуктивні органи: вагінальна дисмікробія, вагіноз, кандидозний вагініт; • ротова порожнина: молочниця; • резистентність: бактеріальна суперінфекція резистентними штамми
Токсичні ефекти – часто дозозалежні
Кумулятивний, напр. нефротоксичність, нейротоксичність, гепатотоксичність.
Фототоксичність, пошкодження ростових хрящів...

Джерело: власне опрацювання авторів [1–4].

Таким чином, нормальна мікрофлора може представляти високий ризик інфекційних ускладнень.

Мікробіом людини (нормальна мікрофлора) – це комплекс бактерій, що живуть на поверхні нашого тіла і слизових оболонках – так званий “конутрієнт”, який не шкодить здоровій людині, спілкується з організмом, взаємодіє і приносить користь. Мікробіом людини – це

величезний комплекс. Набір видів бактерій зазвичай залежить від конкретного місця розташування у людському організмі (кишковий тракт, дихальні шляхи, шкіра, сечостатевої шляхи). Жоден із різних видів бактерій нормальної мікрофлори не є патогеном, але при зміні звичайного розташування цих видів – вони можуть бути патогенними і викликати смертельну інфекцію.

Функції нормальної мікрофлори:

- впливає на фізіологічні функції, перистальтику, всмоктування;
- розщеплює вуглеводи, білки, клітковину;
- бере участь у синтезі вітамінів В і К;
- запобігає розвитку патогенних бактерій;
- конкурує за поживні речовини;
- виробляє бактеріоцини, які пригнічують ріст патогенів;
- продукти їхнього метаболізму (наприклад, молочна кислота) змінюють рН середовища, що також пригнічує ріст патогенних мікроорганізмів;
- виділяють антигени, що активізує імунітет і утворення антитіл.

Антибіотики (грец. *anti-* – проти, *bios* – життя, скорочено АТВ) – це препарати, які знищують або сповільнюють ріст мікроорганізмів. Завдяки проти-мікробній дії їх використовують для лікування інфекційних захворювань – найчастіше бактеріальних. В ос-

новному вони належать до групи низькомолекулярних біогенних речовин.

Постантибіотична ера – це термін, який описує період, коли з'являється патогенний мікроорганізм (бактерія, вірус, паразит), проти якого всі наявні ліки вже неефективні [5].

Види дії антибіотиків на патогенні бактерії:

- припинення синтезу клітинної стінки;
- зміна клітинної мембрани;
- втручання в проміжний метаболізм бактерій;
- втручання в метаболізм нуклеїнових кислот;
- зміна протеосинтезу на рибосомальному рівні.

Бактерії можуть навчатися й адаптуватися. У результаті виникають важкі інфекції, спричинені, наприклад, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* або метицилінрезистентним *Staphylococcus aureus* (MRSA), які спричиняють серйозні й часто смертельні інфекції.

Резистентність – це механізм захисту бактерій від антибіотиків. Мікроорганізми здатні виробляти декілька типів захисту від руйнування антибіотичним препаратом (рис. 2).

Види захисту бактерій від антибіотиків:

Непроникність: бактерія навколо себе витворює покриття, яке запобігає проникненню препарату через клітинну стінку.

Ферментативні механізми: бактерія виділяє речовини, які нейтралізують препарат.

Ефлюксні насоси: якщо препарат потрапляє в клітину, бактерія може використовувати механізм, схожий на насос, щоб вивести антибіотик із клітини.

Модифікація мішені: структури в клітині змінюються таким чином, що антибіотик не розпізнає бактерію.

Початкова антибіотикотерапія (іноді її називають емпіричною) – призначення антибіотиків у ситуації, коли лікар на основі клінічних симптомів та проведених діагностичних обстежень приймає рішення про невідкладну антибіотикотерапію в той час, коли ще не знає причину бактеріальної інфекції та чутливість до антибіотиків (він може знати місцевий стан резистентності ймовірного збудника з регіональних джерел).

Мікрофлора дихальних шляхів і респіраторні захворювання

Найчастішою причиною респіраторних інфекцій є респіраторні віруси, приблизно в 10% збудниками є бактеріальні інфекції. Терапія гострих респіраторних інфекцій є симптоматичною. Вірусологічні дослідження та визначення деяких антигенів (RSV, аденовірусів, вірусів грипу А і В, SARS-CoV-2) допомагають уточнити діагноз респіраторних інфекцій.

Тому дуже важливо знати, яка нормальна бактеріальна мікрофлора знаходиться у дихальних шляхах.

Верхні дихальні шляхи

Дихальні шляхи постійно піддаються надходженню бактерій з навколишнього середовища, оскільки тут є відповідні умови для їх розвитку, достатньо поживних речовин, кисню і оптимальна температура. Тому верхні дихальні шляхи часто заселені рядом бактерій,

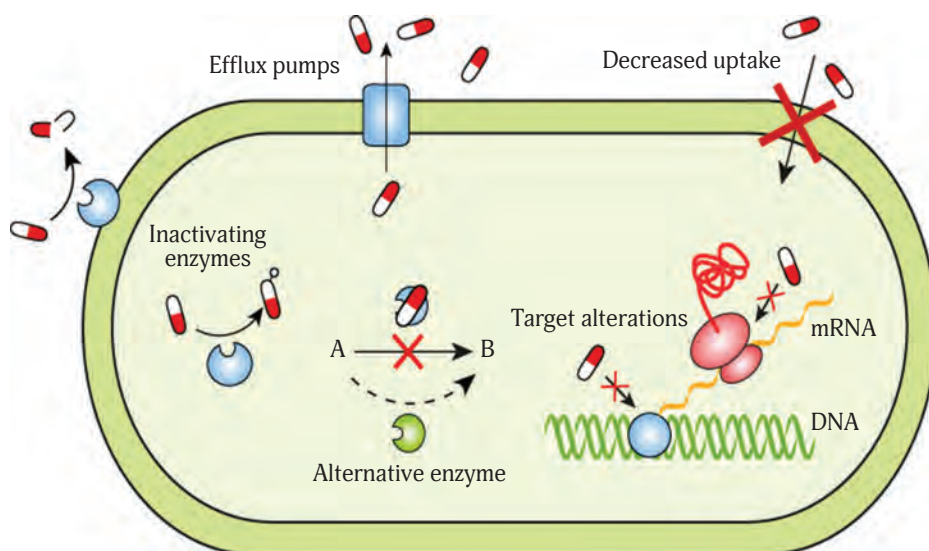


Рис. 2. Види бактеріального захисту від антибіотиків.

Джерело: Antibiotic resistance strategies in bacteria. Courtesy of E. Wistrand-Yuen. (Available from: <https://www.reactgroup.org/toolbox/understand/antibiotic-resistance/resistance-mechanisms-in-bacteria/>)

які часто вважаються частиною нормальної мікрофлори, але іноді можуть бути причиною запалення [6].

Дихальні шляхи мають декілька екосистем – слизова оболонка носа, носоглотки, мигдаликів, гортані, трахеї, легень.

Ніс і носоглотка: *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *St. aureus*, *Corynebacteria*, *Branhamella catarrhalis*. До інших бактерій носоглотки відносяться непатогенні види родів *Neisseria* і *Haemophilus*, дифтероїди і коагулазонегативні стафілококи. Наявність менінгокока у носоглотці є нормою приблизно у 10% населення (носії). Ці носії можуть бути джерелом інфекції для решти населення, можуть захворіти самі при виснаженні, стресі чи перегріванні [7].

Гортань і мигдалики: стрептококи (карієс), непатогенні нейсерії, рідше – коринібактерії, неінкапсульовані *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Neisserie meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*.

У госпіталізованих пацієнтів мікрофлора часто відрізняється.

У всіх випадках антибактеріальну терапію слід цілеспрямовано коригувати за результатами посіву.

Найчастішим типовим проявом застуди є **гострий риніт**. Це один з найпоширеніших видів гострого запалення верхніх дихальних шляхів. Найчастіше риніт викликають риновіруси, аденовіруси, коронавіруси, вірус парагрипу, RS-віруси та інші. Вважається, що дорослі хворіють на гострий вірусний риніт (риносинусит) 2–5 разів на рік.

Вірус інфекційного мононуклеозу (вірус Епштейна – Барр) і рідше цитомегаловірус може викликати **вірусну ангіну**. При захворюванні спостерігаються зміни в картині крові з атиповими лімфоцитами, можливо, з токсичними гранулами, з більшою кількістю мононуклеарних форм.

Інфекції, викликані вірусом грипу, виникають щороку в зимові місяці в епідемічній формі.

Для цих захворювань достатньо **симптоматичної терапії**.

Антибіотики показані тільки хронічно хворим пацієнтам із ризиком розвитку бактеріальних ускладнень.

Бактерія *Streptococcus pneumoniae* все ще залишається найважливішим бактеріальним збудником позаликарняних респіраторних інфекцій.

Поширеність резистентності до різних груп антибіотиків має деякі географічні відмінності в країнах Європи. Чутливість до цефалоспоринов 3-го покоління (цефотаксиму) є відносно доброю. У Словацькій Республіці спостерігається сприятлива ситуація щодо низької поширеності резистентності штамів *Streptococcus pneumoniae* до пеніциліну. Відсоток проміжно

чутливих штамів (MIC 0,125 – 1 мг/л) знаходиться в межах 11–12%. [8].

Інфекції, викликані штамми з низьким або середнім ступенем стійкості до пеніциліну, можна успішно лікувати вищими дозами пеніциліну, амоксициліну або амоксициліну/клавуланату в амбулаторних умовах. Для більш сприятливих фармакокінетичних і фармакодинамічних властивостей амоксицилін/клавуланат призначають у дозі 75–90 мг/кг/добу (максимальна доза клавуланату для дітей: 10 мг/кг/добу), у дорослих – 2000/125 мг 2 рази/добу. Звичайно, цей препарат ефективний також при інфекціях, спричинених *Haemophilus influenzae* та *Moraxella catarrhalis*. Мінімальна тривалість терапії становить 10–14 днів.

Пневмококи з високою стійкістю до пеніциліну та макролідів можуть бути терапевтичною проблемою. Для резистентних штамів розглядається лікування цефалоспоринами 3-го покоління та фторхінолонами. З мікробіологічної точки зору вони мають ідеальний спектр ефективності проти найпоширеніших респіраторних збудників, у тому числі атипових (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*). Вони також ефективні проти пневмококів, стійких до пеніциліну та макролідів. Пероральні цефалоспоринов 3-го покоління (наприклад, цефіксим 4–8 мг/кг/добу кожні 12–24 години, цефподоксим проксетил кожні 12 годин 10 мг/кг/добу, цефтибутен кожні 12–24 години 4,5–9 мг/кг/добу, мінімальна тривалість терапії становить 7 днів), однак її слід застосовувати з розумом в амбулаторній практиці [8–10].

Фторхінолони практично не використовуються у дітей та підлітків у період росту через їх небажані ефекти (тільки за суворими показаннями у дозі 10–20 мг/кг/добу протягом 7–10 днів) [11].

Фторхінолони – це антибактеріальні препарати, які використовуються приблизно з 1987 року. Спочатку їх використовували лише для лікування найважчих інфекцій, але незабаром вони стали вважатись ефективними, безпечними, дешевими і тому часто використовуваними антибіотиками. Минуло понад 20 років, перш ніж виявилось, що безпека не є такою ідеальною. Крім шкірних проявів, головного болю і запаморочення, фторхінолони також іноді можуть викликати серйозні пошкодження нервової системи та опорно-рухового апарату. У високих дозах можуть пошкоджувати суглобові хрящі, у літніх людей частіше трапляється розрив ахіллового сухожилка [12, 13]. У зв'язку з певним ступенем тератогенності та негативним впливом на розвиток суглобового хряща, їх призначення дітям, вагітним і годуючим жінкам, як правило, не рекомендується. Крім того, фторхінолони можуть викликати порушення серцевого ритму, а також багато інших проблем зі здоров'ям. 12 травня 2016 року Європейське

медичне агентство (EMA, European Medicines Agency) нарешті опублікувало висновок про те, що пацієнти з неускладненими інфекційними захворюваннями не повинні лікуватися цією групою антибіотиків, якщо доступні інші варіанти лікування, через ризик можливої шкоди здоров'ю. В основному це стосується пацієнтів з інфекціями дихальних і сечовивідних шляхів [14].

При лікуванні гострих бактеріальних інфекцій верхніх дихальних шляхів як препарат першого вибору (початкова антибіотикотерапія) показані потенційовані амінопеніциліни та інші бета-лактамі антибіотики. Бактерії дуже швидко пристосовуються і виживають, а призначення низьких або занижених доз антибіотиків допомагає їм "тренуватись" та адаптуватись [6, 15]. Тому необхідно дотримуватись адекватної терапевтичної дози і тривалості терапії.

Якщо маємо підозру або підтверджену інфекцію, спричинену такими "атиповими збудниками", як, наприклад, *Mycoplasma pneumonia* (досить часто бере участь у запальному процесі з іншими патогенами) або *Chlamydia pneumonia*, можемо використовувати антибіотики групи макролідів у першій лінії [16] (наприклад, Кларитроміцин кожні 12 годин, 15 мг/кг/день). Схема антибіотикотерапії також повинна бути ефективною проти інших частих збудників респіраторних інфекцій – пневмококів, гемофільної палички та мораксели. Тривалість лікування зазвичай становить 14–21 день. При стійких хламідійних інфекціях необхідне триваліше лікування комбінацією антибіотиків, особливо у пацієнтів з хронічними респіраторними інфекціями та у пацієнтів із системними проявами хламідійних інфекцій [17].

У разі підтвердженого **інфекційного мононуклеозу** (вірус Епштейна і Барр – EBV-інфекція) профілактичне застосування антибіотиків не має сенсу і не є доречним. Антибіотики призначають тільки при підозрі на змішану або суперінфекцію. Амінопеніциліни, сульфамідаміди та ко-тримоксазол зазвичай не призначаються через ризик важких алергічних реакцій.

Початкове лікування антибіотиками при **гострому тонзиліті** — це бета-лактами (пеніцилін, 10 днів; амінопеніциліни не є препаратом вибору для початкового лікування). У разі алергії на бета-лактамі антибіотики альтернативою можуть бути макроліди (наприклад, кларитроміцин кожні 12 годин, 15 мг/кг/добу). Тривалість лікування – 7 днів.

При **епіглотиті** (дитина завжди потребує госпіталізації) найчастішим вірогідним домінантним збудником є *Haemophilus influenzae* серотипу В у 90% дітей, а у щеплених проти цієї інфекції дітей – також і інші серотипи. Рідкісними збудниками можуть бути також *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*. Тому

початковим лікуванням епіглотиту є цефотаксим або амоксицилін/клавуланат.

У **слухових проходах** містяться непатогенні види *Corynebacterium*, *Mycobacterium* і *Staphylococcus*. Слухові проходи покриті виділенням вушної сірки, яка містить антибактеріальні речовини. Інфекція найчастіше проникає сюди з носоглотки через евстахієву трубу.

Гострий середній отит є одним з найпоширеніших захворювань дітей перших п'яти років життя [18]. Приблизно 60% дітей хоча б раз перенесли отит у дитинстві (9); з віком частота захворювання зменшується.

Гострий середній отит (ГСО) зазвичай починається з вірусної інфекції – респіраторними вірусами, аденовірусами або вірусами грипу А, В. Найпоширенішими збудниками з різним відсотком у різні роки є *Streptococcus pneumoniae* (пневмокок; відомо понад 90 типів пневмококових бактерій) та *Haemophilus influenzae* (має ряд типів, найпоширенішим є *Haemophilus influenzae* типу В). Поки не було введено вакцинацію проти гемофільної інфекції, гемофільна паличка була причиною смерті відносно великої кількості дітей [19].

Найчастішою причиною ГСО є гостра респіраторна інфекція, як-от риніт, етмоїдит або епіфарингіт. Інфікований слиз потрапляє через слухову трубу в барабанну порожнину при неправильному вишмаркуванні, відкашлюванні слизу або крапельно і викликає запалення слизової оболонки середнього вуха. Одночасно виникає запалення слизової оболонки слухової труби з подальшою її obturacją (туботимпанічний катар). Рідше ГСО виникає гематогенним шляхом, наприклад, при таких дитячих інфекційних захворюваннях, як скарлатина, вітряна віспа та дифтерія, або *per continuitatem* при травматичному пошкодженні барабанної перетинки [20].

Захворювання лікують антибіотиками, але позаяк кількість резистентних штамів пневмококів зростає, найкращим захистом є вакцинація. У більшості країн вакцинація кон'югованою пневмококовою вакциною наразі є обов'язковою для дітей, тому пневмокок витісняється такими бактеріями, як *Haemophilus* і *Moraxella*, які продукують бета-лактамазу. Тому антибіотиколікування починається потенційованими амінопеніцилінами (крім інфекцій EBV/CMV), а також цефалоспорином 3 покоління, які також ефективні при лікуванні пневмококових запалень [15, 21]. Рекомендоване лікування антибіотиками має тривати 7–14 днів.

Інфекції *Moraxella catarrhalis* викликають **отит і синусит** у дітей. Понад 90% штамів цієї бактерії продукують бета-лактамазу, яка гідролізує молекулу антибіотика пеніциліну. З цієї причини лікування незахищеними антибіотиками не приносить результатів.

Цефалоспорины 1 покоління неефективні. Відповідно до останніх стандартів EUCAST (Європейський

комітет з тестування чутливості до антимікробних препаратів), пероральні цефалоспорины 2-го покоління (цефуроксим) непридатні для лікування, вони досягають лише середньої чутливості [22, 23]. Резистентність до потенційованих амінопеніцилінів, цефалоспоринов 3 покоління та фторхінолонових антибіотиків дуже низька (0,1 %).

Вакцинація проти гемофільної інфекції у Словаччині проводиться за календарем щеплень на 3-му, 5-му та 11-му місяцях життя дитини. Дитину слід щепити 10-валентною або 13-валентною кон'югованою вакциною, яка також забезпечує захист від наразі небезпечного штаму 19A. Однак треба знати, що інші штами з подібними характеристиками та здатністю спричиняти проблеми зі здоров'ям можуть бути наступними та поширюватися. Тому постійний нагляд за пневмококами залишається важливим навіть після введення кон'югованих вакцин проти більшої кількості штамів пневмококів.

Обговорення

До 80–90 відсотків усіх антибіотиків призначає в амбулаторних умовах сімейний або дитячий лікар, і лише 10 відсотків їх призначають у стаціонарі.

Найбільшою популярністю серед амбулаторних лікарів у Словаччині користуються макроліди та азаліди, які є групою антибіотиків широкого спектра дії. На словацькому ринку є багато видів антибіотиків, однак не всі вони ефективні. За різними даними, резистентність зростає до 30% [8]. Якщо раніше деякі типи інфекцій легко піддавалися амбулаторному лікуванню, то наразі пацієнт повинен бути госпіталізований і отримувати антибіотики внутрішньовенно.

Згідно з дослідженням Vlahova, Krcmery et al. ці факти було підтверджено: у Словаччині до 93% відсотків госпіталізованих пацієнтів мали в організмі бактерії, які були резистентними до 15–20 антибіотиків [24].

Тому, наприклад, такі популярні та широко використовувані групи антибіотиків, як цефалоспорины (часто використовуються для лікування інфекцій сечовидільної та дихальної систем), у майбутньому вже можуть не допомогти пацієнтам.

Хаверс (Havers et al.) повідомляють, що протягом сезонів грипу 2013–2014 та 2014–2015 років майже половина з 14987 пацієнтів, яким були “профілактично” призначені антибіотики, насправді їх не потребували. Рутинне призначення антибіотиків у рамках “профілактики” суперінфекції недоцільне, оскільки профілактично призначений антибіотик не впливає на виникнення суперінфекції, але може спричинити дисбаланс нормальної мікрофлори і тим самим погіршити перебіг гострого вірусного захворювання [25].

Інфекції, спричинені стійкими до антибіотиків типами бактерій, щорічно у Європі вбивають приблизно 25000 людей та збільшують вартість лікування на півтора мільярди євро. Можна прогнозувати, що в майбутньому пацієнти помиратимуть від звичайних інфекцій лише тому, що лікарі не матимуть під рукою ефективних антибіотиків.

На початку постантибіотичної ери, коли є ймовірним, що жодні антибіотики не будуть ефективними, треба думати й про інші варіанти чи методи лікування. Деякі з них в сучасності перебувають на стадії дослідження.

Такими варіантами є вакцинація, імунотерапія та індивідуальне зміцнення імунітету.

У Словаччині вакцинація відбувається відповідно до чинного календаря щеплень. Крім того, вакцинація має сенс для таких відомих штамів, як *Haemophilus influenzae* типу B, *Streptococcus pneumoniae*, для груп ризику – *Mycobacterium tuberculosis* та *Neisseria meningitidis*. Розробка полісахаридних кон'югованих вакцин проти *Haemophilus influenzae* (HIB), *Streptococcus pneumoniae*, а також *Neisseria meningitidis* вирішила проблему слабкої імунної відповіді у наймолодших пацієнтів. Проблемою у профілактиці інвазивних захворювань, спричинених менінгококом (менінгококовий сепсис, менінгіт, синдром Уотерхауса – Фрідеріксена) до недавнього часу була висока варіабельність серогрупи B, яка була вирішена розробкою білкових вакцин [7]. Вакцинація має великий вплив на зниження резистентності, оскільки завдяки їй люди вживають менше антибіотиків.

Під час пандемії COVID-19 часто обговорювалися ефективність і побічні ефекти вакцини проти SARS-CoV-2. Вакцини, що призначаються для профілактики захворювання COVID-19, вводяться внутрішньом'язово і можуть викликати як місцеві, так і загальні реакції протягом годин або днів після їх введення. Відомі побічні ефекти є поширеними та співпадають з побічними ефектами, які перераховані в документації вакцини [26–29].

Побічні реакції, про які найчастіше повідомляють, є короткочасними та незначними [29]. Це, наприклад, біль у місці ін'єкції, який може перерости в біль у цілій кінцівці, підвищення температури аж до лихоманки, озноб і тремтіння, головний біль, біль у м'язах і суглобах, слабкість, втома, нудота й інші. Такі реакції є легкими або помірними за інтенсивністю та зникають протягом кількох днів після вакцинації [30–40].

Профіль безпеки вакцин для профілактики захворювання COVID-19 переглядається щомісяця на місцевому рівні та на рівні Європейського Союзу [41]. На рівні Європейського Союзу було виявлено, що профіль безпеки зареєстрованих вакцин здебільшого відповідає документації лікарського засобу, а переваги вакцини значно перевищують будь-які потенційні ризики [39].

Таблиця 2. Порівняння побічних ефектів вакцини та наслідків COVID-19 [26–29].

Віддалені (побічні) ефекти	
Вакцина	COVID-19
Перераховані побічні ефекти	Деякі люди відчувають довготривалі симптоми навіть після одужання
Тривалі побічні ефекти – рідкісне явище	76 % пацієнтів (Lancet) мали постійні симптоми навіть через 6 місяців після лікування
Жодна із зареєстрованих в ЄС вакцин не була знята з реєстрації через побічні ефекти, які з'явилися пізніше	56 % пацієнтів (австралійське дослідження) мали пошкодження легень через три місяці після випуски з лікарні
Протягом останніх 3 років різні вакцини випробовувалися на добровольцях, але не було відомо про випадки довготривалих побічних ефектів	Поки що не зовсім зрозуміло, як довго можуть тривати наслідки COVID-19 і чи вони не будуть постійними

Джерело: власна обробка авторів [26–29].

Під **імунотерапією** розуміємо цілий набір лікувальних процедур, спільним знаменником яких є терапевтичне втручання в імунну систему з метою посилення або зниження імунної відповіді [42]. За допомогою імунотерапії значна частина пацієнтів із мультирезистентними бактеріями вижила завдяки сильній імуностимуляції, а потім про бактерії подбала зміцнена імунна система пацієнта.

Під **індивідуальним зміцненням імунітету** розуміємо здоровий спосіб життя, фізичні вправи, різноманітну середземноморську дієту та хороше самопочуття.

Також у постантибіотичній ері можливе використання **дефензинів** – антимікробні речовини (утворюються в слизових оболонках різних органів і мають таку саму дію, як і деякі антибіотики), **трансплантації кишкової мікрофлори** (проводиться пацієнтам з важкою діареєю, викликаною тривалим прийомом антибіотиків [43]) і **бактеріофагів** (віруси, які атакують і знищують бактерії, при цьому не уражуючи клітини людини, їх використання ще на стадії досліджень).

Висновки

1. При лікуванні гострих бактеріальних інфекцій верхніх дихальних шляхів препаратом першого вибору є потенційовані амінопеніциліни (крім інфекцій EBV) та інші бета-лактамі антибіотики. Згідно з останніми стандартами EUCAST, пероральні цефалоспорины 2-го покоління часто досягають лише

середньої чутливості. Бактерії мають здатність виживати, і низькі дози антибіотиків допомагають їм навчитися адаптуватися. У світлі вищезазначених фактів важливо дотримуватися адекватної терапевтичної дози й тривалості терапії. У неясних випадках доцільно коригувати лікування відповідно до посіву мазків і чутливості до антибіотиків. Антибіотики не можна використовувати для “профілактики” суперінфекцій!

2. Пневмококи з високою стійкістю до пеніциліну та макролідів можуть бути терапевтичною проблемою. Для резистентних штамів розглядається лікування цефалоспоринами 3-го покоління та фторхінолонами, які призначаємо з обережністю через їх побічні ефекти. Ці антибіотики слід розумно використовувати в амбулаторній практиці, тільки в обґрунтованих випадках.
3. Антибіотики групи макролідів як препарат першої лінії використовуємо при респіраторних інфекціях верхніх і нижніх дихальних шляхів, спричинених *Mycoplasma pneumonia*, *Chlamydia pneumonia* та *Legionella pneumophila*. Ці антибіотики використовуємо переважно в амбулаторній допомозі для лікування позалікарняних інфекцій верхніх і нижніх дихальних шляхів, коли неможливо використовувати бета-лактами. За різними даними, резистентність до макролідних антибіотиків за останні роки зросла до 30 %.
4. У постантибіотичну еру наука має в запасі інші варіанти боротьби з бактеріями – це вакцинація, імунотерапія та індивідуальне зміцнення імунітету. У Словацькій Республіці всі види вакцинації важливі і проводяться відповідно до чинного календаря щеплень. Крім того, вакцинація має сенс проти штамів *Haemophilus influenzae* типу B, *Streptococcus pneumoniae*, для груп ризику – *Mycobacterium tuberculosis* та *Neisseria meningitidis*. Розробка полісахаридних кон'югованих вакцин проти *Haemophilus influenzae* (HIB), *Streptococcus pneumoniae*, а також *Neisseria meningitidis* вирішила проблему слабкої імунної відповіді у наймолодших пацієнтів. Висока вакцинація населення досягає колективного імунітету, який згодом захищає все населення. Це також стосується вакцин проти вірусів (грипу, SARS-CoV-2).
5. На початку сезону респіраторних захворювань рекомендуємо робити щеплення проти SARS-CoV-2 (Omikron, BA.5 / booster) та проти грипу A/B. Вакцинацією проти вірусів частково захищаємося від гострого отиту, який часто починається з вірусної інфекції, в тому числі вірусів грипу A і B. Також пневмококова пневмонія є найпоширенішим і дуже небезпечним ускладненням грипу. За даними Всес-

вітньої організації охорони здоров'я. щеплення проти вірусних захворювань треба проводити з жовтня до кінця лютого з метою, щоб встигли вчасно виробитись захисні антитіла. Ефект від вакцинації починається через 10–14 днів і триває 6–12 місяців.

Література

1. Im JH, Je YS, Baek J, Chung M-H, Kwon HY, Lee J-S. Nutritional status of patients with COVID-19. *International Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 2020 Nov;100:390–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2020.08.018>
2. Jacobson MK, Jacobson EL. Vitamin B3 in Health and Disease: Toward the Second Century of Discovery. ADP-ribosylation and NAD+ Utilizing Enzymes [Internet]. 2018;3–8. Available from: http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4939-8588-3_1
3. Jovic TH, Ali SR, Ibrahim N, Jessop ZM, Tarassoli SP, Dobbs TD, et al. Could Vitamins Help in the Fight Against COVID-19? *Nutrients* [Internet]. 2020 Aug 23;12(9):2550. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/nu12092550>
4. Lambert NJ, Corps Survivor. COVID-19 “long Hauler” Symptoms survey report [Internet]. Indiana University School of Medicine; 2020. 13 p. Available from: <https://scholarworks.iupui.edu/handle/1805/25685>
5. Krčméry V. Super-resistant bacteria: are we in the pre-antibiotic or post-antibiotic era? [Superrezistentné baktérie: sme v preantibiotickej alebo v postantibiotickej ére?]. *Via pract* [Internet]. 2011;8(1):6–8. Available from: <https://www.solen.sk/storage/file/article/dcb83390d-97bafd642a3549d96e40c06.pdf> [In Slovak]
6. Kuchynková Z. Children's otolaryngology: the most common situation in ambulatory practice [Dětská otolaryngologie: nejčastější situace v ambulantní praxi]. Praha: Grada Publishing; 2015. p.144 [In Czech]
7. Kráľinský K, Štefkovičová M, Holečková K. Meningococcal infections — still an actual problem [Meningokokové infekcie – stále aktuálny problém]. *Revue medicíny v praxi* 2018;14(1):11–14. [In Slovak]
8. Líšková A. Rational antibiotic therapy of respiratory infections [Racionálna antibiotická terapia respiračných infekcií]. *Primárny kontakt* 2014;6(2):14–16. [In Slovak]
9. Torres A, Blasi F, Peetermans WE, Viegi G, Welte T. The aetiology and antibiotic management of community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* [Internet]. 2014 Feb 15;33(7):1065–79. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-014-2067-1>
10. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Garau J, Huchon G, Ieven M. Joint Taskforce of the European Respiratory Society and European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases: Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(6):1–24.
11. Linus Pauling Institute. Vitamin C [document on the Internet]. Oregon State University. [cited 2021 Aug 18]. Available from: <https://lpi.oregonstate.edu/mic/vitamins/vitamin-C>
12. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. 2021 Jan 29; Available from: <http://dx.doi.org/10.1101/2021.01.27.21250617>
13. Lu Y, Li X, Geng D, Mei N, Wu P-Y, Huang C-C, et al. Cerebral Micro-Structural Changes in COVID-19 Patients — An MRI-based 3-month Follow-up Study. *EClinicalMedicine* [Internet]. 2020 Aug;25:100484. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100484>
14. Makarchikov AF. Vitamin B1: Metabolism and functions. *Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry* [Internet]. 2009 May 16;3(2):116–28. Available from: <http://dx.doi.org/10.1134/s1990750809020024>
15. Hedrick JA. Community-acquired upper respiratory tract infections and the role of third-generation oral cephalosporins. *Expert Review of Anti-infective Therapy* [Internet]. 2010 Jan;8(1):15–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1586/eri.09.115>
16. Kučerová D. Macrolide ATB in the treatment of respiratory infections [Makrolidové ATB v liečbe respiračných infekcií]. *Via pract* [Internet]. 2010;7(2):66–69. Available from: <https://www.solen.sk/casopisy/via-practica/makrolidove-atb-v-liecbе-respiracnych-infekcii> [In Slovak]
17. Jarčuška P, Balogová L, Šuleková L, Vološinová D. Infections caused by chlamydia [Infekcie vyvolané chlamýdiami]. *Via pract* [Internet]. 2009;6(4):147–152. Available from: <https://www.solen.sk/casopisy/via-practica/infekcie-vyvolane-chlamydiami> [In Slovak]
18. Hotomi M, Yamanaka N, Samukawa T, Suzumot M, Sakai A, Shimada J, et al. Treatment and outcome of severe and non-severe acute otitis media. *European Journal of Pediatrics* [Internet]. 2005 Jan;164(1):3–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00431-004-1564-0>
19. Huebner RE, Wasas AD, Hockman M, Klugman KP. Bacterial aetiology of non-resolving otitis media in South African children. *The Journal of Laryngology & Otology* [Internet]. 2003 Mar;117(3):169–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1258/002221503321192430>
20. Stáněková A. Acute otitis media in children [Akútny zápal stredného ucha u detí]. *Pediatr. Prax* [Internet]. 2008;4:198–201. Available from: https://www.fmed.uniba.sk/uploads/media/Akutny_zapal_stredneho_ucha_u_deti_02.pdf [In Slovak]
21. Murphy TE, Parameswaran GI. Moraxella catarrhalis, a Human Respiratory Tract Pathogen. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2009 Jul;49(1):124–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1086/599375>
22. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. MIC and zone diameter distributions and ECOFFs [document on the Internet]. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. [cited 2021 Aug 18]. Available from: http://www.eucast.org/mic_distributions_and_ecoffs
23. Marchese A, Esposito S, Barbieri R, Bassetti M, Debbia E. Does the adoption of EUCAST susceptibility breakpoints affect the selection of antimicrobials to treat acute community-acquired respiratory tract infections? *BMC Infectious Diseases* [Internet]. 2012 Aug 6;12(1):181. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-12-181>
24. Blahová J, Kralíková K, Krčméry V, Krčméry V, Babálová M, Menkyňa R, et al. Monitoring of antibiotic resistance in Slovakia – Dynamics of resistance of microbes isolated from bacteraemia during 2002 – 2003 [Monitorovanie rezistencie na antibiotiká v Slovenskej republike — dynamika rezistencie mikróbov izolovaných z bakteriémií v rokoch 2002–2003]. *Lek Obzor*. 2004;53(10): 372–376. [In Slovak]
25. Havers FP, Hicks LA, Chung JR, Gaglani M, Murthy K, Zimmerman RK, et al. Outpatient Antibiotic Prescribing for Acute Respiratory Infections During Influenza Seasons. *JAMA Network Open* [Internet]. 2018 Jun 8;1(2):e180243. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.0243>
26. Makarov MV, Trammell SAJ, Migaud ME. The chemistry of the vitamin B3 metabolome. *Biochemical Society Transactions* [Internet]. 2018 Dec 17;47(1):131–47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1042/bst20180420>
27. Malik GR, Wolfe AR, Soriano R, Rydberg L, Wolfe LF, Deshmukh S, et al. Injury-prone: peripheral nerve injuries associated with prone positioning for COVID-19-related acute respiratory distress syndrome. *British Journal of Anaesthesia* [Internet]. 2020 Dec;125(6):e478–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bja.2020.08.045>
28. Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *International Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 2020 May;94:55–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.062>
29. Mucha SR, Dugar S, McCrae K, Joseph D, Bartholomew J, Sacha GL, et al. Coagulopathy in COVID-19: Manifestations and management. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* [Internet]. 2020 May 14;87(8):461–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.3949/ccjm.87a.ccc024>
30. Dobrovanov O, Furková K, Vidiščák M, Húšťavová L. Multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19/SARS-

- CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19) [Multisystémový zápalový syndróm u detí spojený s COVID-19/SARS-CoV-2, napodobňujúci Kawasakiho chorobu (Kawa-COVID-19)]. *Pediatrics* (Bratisl.) [Internet]. 2020;15(5):300–303. Available from: <https://www.amedia.sk/?amediaController=magazine&amediaMethod=content&amediaId=91118> [In Slovak]
31. Dobrovanov O, Kráľinský K. Complications of COVID-19 in Children: PIMS-TS/MIS-C. *Lek. Obzor* [Internet]. 2022, 71(3): 100–153. Available from: https://www.researchgate.net/publication/360313081_Complications_of_COVID-19_in_Children_PIMS-TSMIS-C
 32. Dmytriiev D, Dobrovanov O. Post-COVID-19 pain syndrome. *Anaesth. Pain & Intensive Care*. 2021;25(4): 505–512.
 33. Dmytriiev D, Dobrovanov O, Kralinsky K, Dmytriiev K, Melnychenko M. A case report of successful experience of using adaptive support ventilation in the pediatric patient with viral interstitial pneumonia COVID-19 positive. *Lek. Obzor*. 2021;70(3):119–123.
 34. Kralinsky K, Pisarchikova M, Dobrovanov AE, Babela R. Protocol for the diagnosis, management and treatment of pediatric patients with COVID-19 according to the recommendations of the Slovakian Pediatric Society. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) [Internet]. 2020 Nov 22;65(5):93–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-5-93-99>
 35. Kováčsová E, Prochotský A, Dobrovanov A, Bodíková S, Andrisová J. Hypercoagulable state in COVID-19 infection, pathophysiology, treatment and its complications [Hyperkoagulačný stav pri infekcii COVID-19, patofyziológia, liečba a jej komplikácie]. *Slov. chir* [Internet]. 2022;19(1):20–23. Available from: <https://www.solen.sk/casopisy/slovenska-chirurgia/hyperkoagulacny-stav-pri-infekcii-covid-19-patofyziologia-liecba-a-jej-komplikacie> [In Slovak]
 36. Ružický E, Mašán J, Šramka M. Artificial Intelligence to Rehabilitation for Post-COVID syndrome. *Int J Health New Tech Soc Work* [Internet]. 2021; 16(4): 149–158. Available from: <https://www.cceol.com/search/article-detail?id=1008988>
 37. Mašán J, Dobrovanov O, Čanecký A. The effect of cryotherapy on pain during local and total application. *Pain medicine* [Internet]. 2021 Apr 24;6(1):43–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.31636/pmjaa.v6i1.6>
 38. Dobrovanov O. Post-covid syndrome [Postkovidový syndróm]. *Lekárnické listy*. 2022;24(6):30–32. [In Slovak]
 39. Dobrovanov O, Furkova K. Pandémia COVID-19: aktualita. Bratislava: Herba; 2022. p. 64. [In Slovak]
 40. Semenkovich Y, Dmytriiev D, Dobrovanov O, Vidiščák M, Šupinová M. Acute and chronic pain in children. A modern view of the issue. *Lek. Obzor, Bratislava: Herba*, 2022, 71 (9): 338–342.
 41. Národné centrum zdravotníckych informácií (NCZI). [cited 2021 Aug 18]. Available from: <http://www.nczisk.sk>
 42. Buc M. Autoimunita a autoimunitné choroby. *Veda: SAV*; 2005. p. 135–139.
 43. Tenora J, Leblová Z, Prokeš Z. Transplantace stolice u dítěte. In: XX-VIII. Getlíkov deň. *Novinky v pediatrii. Abstrakt Book*. Bratislava: *Pediatrics*; 2018;13(N1): P. 12.

Antibiotic resistance and rational outpatient antibiotic treatment of upper respiratory tract infections in children

Dobrovanov O.^{1,2}, Nazarchuk O.³, Dmitrieva K.³

¹ A. Getlík Clinic for Children and Adolescents, Slovak Medical University and University Hospital in Bratislava, Slovakia

² Slovak Medical University, Bratislava, Slovakia

³ National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia

Abstract. *On the eve of the season of respiratory infections, we would like to draw the attention of outpatient doctors to the fact that 80–90 percent of winter diseases affecting the nose, ears, throat and lungs are of viral origin. Improper and excessive consumption of antibiotics increases the risk of antibiotic resistance, and thus humanity enters the post-antibiotic era. The World Health Organization warns that the problems that antibiotic resistance could cause in the future can be compared to the spread of AIDS in the 1980s. The principles of rational use of antibiotics should always be based on the assumption that antibiotics are causal drugs, and their overuse very often leads to resistance, which negatively affects the entire population. Irrational antibiotic therapy can also lead to discomfort, worsening of acute and chronic pain. It is also important to know that in the post-antibiotic era, science has other options for fighting bacteria, such as vaccination, immunotherapy, and strengthening individual immunity. The correct attitude of doctors to the prevention of diseases and rational treatment with antibiotics can help reduce the resistance of bacterial strains, discomfort and pain.*

Key words: *antibiotics, vaccination, post-antibiotic era, resistance, season of respiratory diseases, pain, discomfort.*