

© 2024 by the author(s).

This work is licensed under Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



How to cite / Як цитувати статтю: Pylypiv L, Piskur Z. Modern view on the problem of antibiotic resistance in pulmonology and phthisiatry (literature review). *East Ukr Med J.* 2024;12(2):192-201

DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12\(2\):192-201](https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12(2):192-201)

ABSTRACT

Lesya Pylypiv

<https://orcid.org/0000-0003-1143-1626>

Department of Internal Medicine №2,
Danylo Halytsky Lviv National Medical
University, Lviv, Ukraine

Zoriana Piskur

<https://orcid.org/0000-0001-9920-2291>

Department of Phthisiology and
Pulmonology, Danylo Halytsky Lviv
National Medical University, Lviv, Ukraine

MODERN VIEW ON THE PROBLEM OF ANTIBIOTIC RESISTANCE IN PULMONOLOGY AND PHTHISIATRY (LITERATURE REVIEW)

Introduction. The problem of antibiotic resistance (AR) is threatening for patients with respiratory tract diseases (RTD). The use of antibiotics in the treatment of pneumonia, which can be prescribed in the schemes for the tuberculosis (TB) treatment, creates the prerequisites for the formation of chemoresistance (CR) of mycobacterium tuberculosis (MBT).

The purpose of our research is to analyze the scientific literature on the causes and factors of the occurrence of AR of the common RTD pathogens (pneumonia, tuberculosis).

Materials and methods. The information on AR of pneumonia and tuberculosis causative agents obtained from scientific publications published in the «pubmed» and «scopus» databases has been analyzed.

Results. The main factors causing AR in European countries today are: low awareness of the public and medical professionals about AR, over-the-counter purchase of antibiotics, use of antibiotic residues, the desire of doctors to avoid complications of the disease, advertising of pharmaceutical products, frequent lack of diagnostic tests to detect common infections. The vast majority of antibiotic prescriptions in ambulatory practice are for the treatment of respiratory tract infections, but up to 90% of them are unwarranted.

Concomitant diseases of the patient (chronic kidney disease, bronchopulmonary diseases, liver diseases), previous colonization of the oropharynx with AR pathogens, bedridden state, age up to 2 years can be risk factors for AR of pneumonia pathogens. The physician should be alert for M. tuberculosis infection and perform appropriate diagnosis in patients with suspected pneumonia, especially in children, the elderly, and patients with HIV and comorbidities.

It has been established that less than 65 years of age, living in a large family, history of TB treatment, contact with TB patients, history

of hospitalization and visits to medical institutions, TB/HIV co-infection, bad habits (smoking, alcohol consumption), glycosylated hemoglobin level > 7% were risk factors for chemoresistant TB in adults. Risk factors for chemoresistant extrapulmonary TB in children were: up to 1 year of age, living in a village, poor family income, contact with bacterial isolates of resistant MBT strains, lack of BCG vaccination, concomitant pathology.

Conclusions. In order to reduce the prevalence of AR of the RTD pathogens, clear algorithms for prescribing antibiotics should be developed, patients should be trained in their correct use, and methods of diagnosing common infections should be improved. In order to overcome CR TB, it is necessary to detect patients in time and block the transmission of infection, develop clear control algorithms for the detection and treatment of CR TB in risk groups, for example, among patients with diabetes, intensify the development of drugs with new mechanisms of action, initiate testing for the detection of TB in risk groups with suspected pneumonia.

Keywords: antibiotics, antibiotic resistance, respiratory diseases, chemoresistant tuberculosis.

Corresponding author: Lesya Pylypiv, Department of Internal Medicine №2, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Uzhhorodska st., 1, Lviv, 79010
E-mail: dr_pylypivlesja@ukr.net

РЕЗЮМЕ

Леся Пилипів

<https://orcid.org/0000-0003-1143-1626>

Кафедра внутрішньої медицини №2,
Львівський національний медичний
університет імені Данила Галицького, м.
Львів, Україна

Зоряна Піскур

<https://orcid.org/0000-0001-9920-2291>

Кафедра фтизіатрії і пульмонології,
Львівський національний медичний
університет імені Данила Галицького, м.
Львів, Україна

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ У ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ТА ФТИЗІАТРІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Проблема антибіотикорезистентності (АР) є загрозливою для пацієнтів з хворобами дихальних шляхів (ДШ). Використання при лікуванні пневмоній низки антибіотиків, які можуть бути призначені у схемах для лікування туберкульозу (ТБ), створює передумови для формування хіміорезистентності (ХР) мікобактерії туберкульозу (МБТ).

Мета дослідження – аналіз наукової літератури щодо причин та факторів виникнення АР збудників поширених хвороб ДШ (пневмонія, ТБ).

Матеріали та методи. Проаналізовано інформацію з наукових публікацій, розміщених в базах даних «pubmed», «scopus», що стосувалась АР збудників пневмонії та ТБ.

Результати. Основними факторами, що спричиняють АР в країнах Європи, на сьогодні є: низька обізнаність громадськості і медичних фахівців щодо АР, можливість безрецептурної купівлі антибіотиків, використання залишків антибіотиків, призначення антибіотиків лікарями з метою попередити виникнення ускладнень хвороби, активна реклама фармацевтичної продукції, відсутність діагностичних тестів для виявлення поширених респіраторних інфекцій. Переважна більшість рецептів на антибіотики в амбулаторній практиці призначена для лікування інфекцій ДШ, однак до 90% призначень є необґрунтованими.

Факторами ризику АР збудників пневмонії можуть бути: супутні хвороби пацієнта (хронічна хвороба нирок, бронхолегеневі хвороби, хвороби печінки), попередня колонізація ротоглотки антибіотикорезистентними збудниками, ліжковий режим, вік до 2

років серед дітей. Лікар повинен бути настороженим щодо зараження *M. tuberculosis* і провести відповідну діагностику у пацієнтів із сумнівною пневмонією, особливо у дітей, людей похилого віку, пацієнтів з ВІЛ та супутньою патологією.

Встановлено, що вік <65 років, проживання у великій сім'ї, лікування ТБ в анамнезі, контакт із хворими на ТБ, наявність в анамнезі госпіталізації та відвідування медичних закладів, коінфекція ТБ/ВІЛ, шкідливі звички (тютюнопаління, вживання алкоголю), рівень глікозильованого гемоглобіну > 7%, є факторами ризику розвитку ХР ТБ у дорослих. Факторами ризику позалегенового ХР ТБ у дітей є вік < 1 року, проживання у селі, малозабезпеченість сімей, контакт з бактеріовиділювачами стійких штамів МБТ, відсутність вакцинації БЦЖ, супутня патологія.

Висновки. Для зниження поширеності АР збудників хвороб ДШ слід розробити чіткі алгоритми з призначення антибіотиків, навчати пацієнтів правильному їх використанню, вдосконалювати методи діагностики поширених інфекцій. Для подолання ХР ТБ необхідно вчасно виявляти хворих і блокувати передачу інфекції, розробляти чіткі алгоритми контролю за виявленням і лікуванням ХР ТБ в групах ризику, наприклад серед пацієнтів з цукровим діабетом, інтенсифікувати розроблення препаратів з новими механізмами дії, ініціювати тестування для виявлення ТБ у групах ризику із сумнівною пневмонією.

Ключові слова: антибіотики, антибіотикорезистентність, хвороби дихальних шляхів, хіміорезистентний туберкульоз.

Автор, відповідальний за листування: *Леся Пилипів, кафедра внутрішньої медицини №2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, вул. Ужгородська, 1, Львів, 79010*
E-mail: dr_pylypivlesja@ukr.net

INTRODUCTION / ВСТУП

За даними ВООЗ, стійкість до антибіотиків сьогодні є однією з найбільш серйозних загроз для здоров'я людини у світі. І все більше інфекційних хвороб, таких як пневмонія та туберкульоз (ТБ), важче піддаються лікуванню у зв'язку зі зниженням ефективності антибактеріальних препаратів [1]. Надмірне використання антибіотиків у випадках, коли цього можна уникнути, і неправильне їх застосування при бактеріальних інфекціях, сприяють розвитку резистентності до лікування, створюючи серйозну проблему для охорони здоров'я.

Зростаюче поширення антибіотико-резистентності (АР) без сумніву знижує ефективність надання медичної допомоги в усьому світі, вимагаючи комплексного підходу, який прискорить розробку нових антибактеріальних препаратів та впровадить нові стандарти обґрунтованого призначення і використання антибіотиків. Наслідками АР є зростання медичних витрат, подовження термінів госпіталізації та збільшення смертності. За оцінками європейських експертів, щороку реєструють понад 670 000

випадків інфекцій, спричинених бактеріями з стійкістю до антибіотиків, та близько 33 000 смертей внаслідок цього [1]. За прогнозами, до 2050 року при відсутності будь-яких втручань, глобальна кількість смертей, спричинених АР, може досягти 10 мільйонів щорічно [2].

Пандемія COVID-19 знову привернула увагу до необхідності боротися зі зловживанням антибіотиками та спричиненою цим АР. Незважаючи на те, що у всьому світі менш ніж у 10% госпіталізованих та амбулаторних пацієнтів із COVID-19 діагностовано вторинну бактеріальну інфекцію, яка потребувала призначення антибіотиків, приблизно 75% пацієнтів отримували рецепт на антибіотики [3]. Зростання кількості випадків COVID-19 на 10% щомісяця на різних континентах було пов'язане з збільшенням продажу макролідів на 0,8% у Європі, 1,3% у Північній Америці і 1,5% в Африці [3].

Проблема АР є особливо загрозливою для пацієнтів з хворобами дихальних шляхів. За даними ВООЗ, інфекції нижніх дихальних шляхів перебувають на четвертому місці за частотою серед

причин смерті у світі. У країнах з низьким рівнем доходу вони посідають навіть друге місце, а на п'ятій позиції знаходиться ТБ [4].

За даними Центру контролю хвороб і їх профілактики, щороку в США налічується більше 2-х мільйонів пневмококових інфекцій, що призводить до > 6000 смертей. У 2019 році у США зареєстровано близько 30 300 випадків інвазивного пневмококового захворювання, при цьому пневмокок демонстрував стійкість до одного або кількох антибіотиків у більш ніж 30% випадків [5]. Спалахи хвороб, викликаних резистентним пневмококом, реєстрували в установах для тривалого догляду, дитячих центрах, закладах, де проживають пацієнти з ВЛІ-інфекцією.

Є повідомлення про те, що мультирезистентність *Streptococcus pneumoniae*, включаючи цефалоспорини, зросла з 31% до 80% протягом 15-річного періоду (1999–2014) [6]. За даними дослідження SOAR (The Survey of Antibiotic Resistance), проведеного впродовж 2016–2017 рр. в Україні, 76,9%–83,3% штамів *Streptococcus pneumoniae* виявились чутливими до цефалоспоринів, 76,9–79,5% до макролідів, однак ці показники потребують динамічного контролю [7].

За резистентністю пневмокока криється значний фінансовий тягар, що лягає на систему охорони здоров'я, що включає потребу в призначенні більш дорогих антибіотиків, динамічному розробленні нових препаратів, нагляді для відстеження моделей резистентності, повторних курсах терапії для пацієнтів, проведенні додаткових навчань для клініцистів і мікробіологів [5].

Використання при лікуванні пневмоній низки антибіотиків, які можуть бути призначені у схемах для лікування ТБ (левофлоксацин, меропенем, іміпенем/циластатин, амікацин), створює передумови для формування хіміорезистентності *Mycobacterium tuberculosis*. Особливо гостро ця проблема постає у хворих із невчасно встановленим діагнозом, в яких попередньо лікували пневмонію із використанням вказаних антибактеріальних препаратів. Таким чином, проблема АР у пульмонології та фтизіатрії є пов'язаною та повинна вирішуватись комплексно.

ТБ на сьогодні залишається однією з основних хронічних інфекційних хвороб, у зниженні захворюваності якої вирішальну роль відіграли антимікобактеріальні препарати (АМБП). Використання АМБП елімінувало ТБ як смертельну хворобу, але питання резистентності до протитуберкульозних препаратів (ПТП) стало важливою терапевтичною проблемою. У виникненні резистентності до АМБП при ТБ відіграють роль

багато факторів: еволюція і мінливість збудника з метою пристосування до ліків, поступовий спад у розробці нових ПТП, економічні і соціальні умови. Раннє виявлення факторів ризику щодо розвитку хіміорезистентного ТБ допоможе знизити рівень захворюваності.

Мета цієї оглядової статті полягала в огляді та аналізі доступної літератури щодо причин та факторів виникнення стійкості до антибіотиків поширених збудників пневмонії та ТБ.

Матеріали та методи. Проаналізовано інформацію з наукових публікацій, розміщених в базах даних «pubmed» та «scopus», що стосувалась антибіотикорезистентності збудників пневмонії та ТБ, в основному за останні 5 років. Пошукові запити включали терміни: «antibiotic resistance/antimicrobial resistance pneumonia», «antibiotic resistance/antimicrobial resistance tuberculosis», «antibiotic resistance/antimicrobial resistance factors». До переліку джерел інформації були включені публікації в періодичних наукових виданнях, офіційні статистичні звіти та документи.

Результати. Згідно даних опрацьованої літератури, основними факторами, що спричиняють резистентність до антибіотиків у країнах Європи, є: низька обізнаність громадськості щодо проблеми АР, можливість безрецептурної купівлі антибіотика, використання залишків антибіотиків після попередніх курсів лікування, низька обізнаність щодо АР або ж певні перестороги і бажання перестраховатись щодо виникнення ускладнень хвороби у медичних фахівців, неякісна фахова підготовка лікарів, активна реклама фармацевтичної продукції, відсутність швидких і достатніх діагностичних тестів для діагностики поширених вірусних і бактеріальних інфекцій [8]. Важливо зазначити, що страх перед появою ускладнень у хворого, вік пацієнта та знаходження пацієнтів в закладах для довгострокового догляду за літніми людьми, часто є сприятливими факторами для необґрунтованого призначення антибіотиків медичними фахівцями [9].

Не зовсім очевидною є проблема незацікавленості фармацевтичних корпорацій у дослідженні і виготовленні нових антибіотиків через низькі прибутки, у той же час на основні антибіотики теж періодично виникає дефіцит, наприклад на пеніцилін G [10]. Проблема використання антибіотиків у тваринництві є теж однією з ключових, оскільки профілактичне використання антибіотиків для фермерів є економічно доцільнішим, ніж введення карантину і лікування тварин лише у випадку хвороби.

Переважає більшість застосувань антибіотиків для системного використання в закладах первинної медичної допомоги, як дорослим, так і дітям, призначені для лікування інфекцій дихальних шляхів. При цьому рівень необґрунтованих призначень антибіотиків для лікування респіраторних інфекцій коливається від 50 до 90% [8]. За іншими даними, 30–70% призначень антибіотиків в стаціонарі є неоптимальними, для емпіричної терапії використовують антибіотики широкого спектру, коли доцільним було використання антибіотика більш вузького спектру [10]. Актуальні наукові дані вказують на те, що антибіотики не показані для зниження ризику серйозних ускладнень у пацієнтів з інфекціями дихальних шляхів, крім того, вони можуть послабити противірусний імунітет через порушення мікробіома [9].

За даними дослідження ринку європейських країн, частота призначень антибіотиків має географічні відмінності. За даними 2019 року найбільше антибіотиків продали у Сербії та Франції, найменше – у Швеції та Швейцарії [9]. Майже половину рецептів було виписано для лікування респіраторних інфекцій, таких як риносинусит, фарингіт, бронхіт, при цьому більшість хвороб, за оцінками, мала вірусне походження, і призначення антибіотиків було недоцільним. Споживання антибіотиків при респіраторних інфекціях у 8 країнах Європи (Австрія, Бельгія, Чехія, Франція, Німеччина, Польща, Словаччина та Швейцарія) склало майже 100 мільйонів із загальним потенціалом економії від 66,2 до 83,7 мільйонів упаковок. Найбільший обсяг призначень антибіотиків, якого можна було уникнути, був у Франції (44,7 мільйона, 0,80 на душу населення), а найменший – у Швейцарії (1,4 мільйона, 0,18 на душу населення).

Дослідження, проведене серед в'єтнамських пацієнтів (2022), показало, що у стаціонарі з позалікарняною пневмонією переважали пацієнти > 60 років (85%). Пневмокок демонстрував високу резистентність до еритроміцину (84,4%), кліндаміцину (71,9%) і тетрацикліну (78,1%) [11]. Найвищий показник АР був встановлений для амоксициліну, захищеного клавулановою кислотою (31,4% ентеробактерій і 91,7% неентеробактерій). В іншому дослідженні встановлено, що у 98,9% дітей з важкою пневмонією, пневмокок був резистентним до пеніциліну, який є антибіотиком першого ряду для лікування позалікарняної пневмонії [12]. Множинну лікарську стійкість продемонстрував пневмокок у більш ніж 33% випадків у пацієнтів міської лікарні одного з міст Ефіопії [13].

Дослідження, проведене в Японії, продемонструвало, що 68,3% (215/315) збудників госпітальної і вентилятор-асоційованої пневмонії проявляли стійкість до антибіотиків (цефтріаксону і ампіцилін-сульбактаму) [14]. Серед антибіотикорезистентних збудників найчастіше виділяли *Pseudomonas aeruginosa* і метицилінрезистентний *Staphylococcus aureus* (MRSA). Дослідження показало, що факторами ризику АР були: наявність хронічної хвороби нирок, попередня колонізація ротоглотки антибіотикорезистентними збудниками впродовж поточного року, ліжковий режим, зондове харчування і катетеризація периферичної або центральної вен.

У дослідженні Aliberti S. та співавт. встановлено, що важливими факторами ризику розвитку АР пневмокока є наявність супутніх хвороб (бронхіальна астма, хвороби печінки, бронхоекстатична хвороба), окрім цього при певних супутніх хворобах більш характерним є розвиток АР до певних груп антибіотиків [15]. У науковій праці Mohantli S. та співавт. показано, що серед дітей найвищий рівень резистентності пневмокока зустрічався у віковій групі до 2 років, найнижчий – у віці 5–17 років [16].

Як вже було згадано вище, також гостро постає проблема невчасної діагностики ТБ, диференційної діагностики туберкульозного процесу в легенях з позалікарняною пневмонією. Лікування позалікарняної пневмонії в окремих випадках може включати антибіотики, які використовують і для лікування ТБ, але застосування їх коротким курсом може створити передумову для хіміорезистентності *M. tuberculosis*. На нашу думку, незалежно від того, чи пацієнт з регіону з високим або низьким рівнем поширеності ТБ, лікуючий лікар повинен бути настороженим щодо зараження *M. tuberculosis* у пацієнтів із сумнівною пневмонією. Є необхідність забезпечити доступ медичних фахівців до високочутливих, високоспецифічних і простих у використанні діагностичних тестів для швидкого і точного виявлення інфекції, викликані *M. tuberculosis*. Туберкульозний процес частіше зустрічається в особливих групах населення, таких як діти, люди похилого віку, пацієнти з ВІЛ та супутньою патологією [17], тому виконання таких тестів у пацієнтів цих категорій із пневмонією було б раціональним рішенням.

Щодо ТБ, то за оцінками, у 2021 році в усьому світі було зареєстровано 450 000 випадків мультирезистентного/рифампіцин-резистентного ТБ (МР/Риф ТБ), що на 3,1% більше порівняно з 437 000 у 2020 році [18]. Основним поясненням цього зростання є загальне підвищення захворюваності на

ТБ між 2020 і 2021 роками, яке, імовірно, сталося в результаті впливу пандемії COVID-19. За даними Salari N. та ін., глобальна сукупна поширеність ТБ з множинною лікарською стійкістю (МЛС-ТБ) у 2022 році становила 11,6% [19]. При цьому сукупна глобальна поширеність резистентного до ізоніазиду ТБ становить 15,7%, Риф ТБ – 9,4%, монорезистентного – 11,8%, з широкою лікарською резистентністю (ШЛР-ТБ) – 2,5%.

Країною з найбільшою часткою випадків МР/Риф ТБ у 2021 році була Індія (26% випадків у світі). Лікування людей із діагностованим ізоніазид-резистентним ТБ, Риф-ТБ та МР-ТБ (що визначається як стійкість до комбінації ізоніазиду та рифампіцину) потребує схем, які включають використання препаратів другого ряду, таких як бедаквілін, лінезолід та фторхінолони. Ці схеми є дорожчими і викликають більше побічних ефектів, порівняно з лікуванням ТБ чутливого до ліків першої лінії [1].

Відомо про декілька видів лікарської резистентності при ТБ: початкова (первинна; при прямому зараженні стійким до ліків штамом *M. tuberculosis*) та набута (вторинна; визначена як лікарсько-стійкий ТБ (ЛС-ТБ), що є результатом впливу низки факторів, серед яких неякісні ПТП, низька прихильність до лікування, недотримання схем лікування, зниження добових доз ПТП пацієнтом) [20; 21]. Після виникнення резистентності до ліків пацієнти з ЛС-ТБ стають джерелом інфекції для інших людей.

У дослідженні Вауа В. та ін. [20] встановлено, що вік < 40 років, попереднє неуспішне лікування ТБ, більше двох проведених курсів лікування ТБ, тісний контакт із хворими на ТБ були факторами ризику МЛС-ТБ. Виявлено, що молоді люди більш зайняті роботою чи навчанням та, відповідно, більш схильні до виникнення МЛС-ТБ. У дослідженні ж Mesfin E.A. et al. серед ефіопських пацієнтів з ТБ було встановлено, що МЛС-ТБ істотно частіше зустрічався у пацієнтів, які вже проходили курс лікування ТБ, а також пацієнти віком 25–34 роки [20]. Факторами ризику розвитку МЛС-ТБ були: коінфекція ТБ/ВІЛ, тютюнопаління, вживання алкоголю, наявність в анамнезі госпіталізації та відвідування медичних закладів. За даними іншого дослідження, тютюнопаління, коінфекція ВІЛ, а також цукровий діабет були більш характерними для пацієнтів з мультирезистентним ТБ [22]. Ризик виникнення МЛС-ТБ у пацієнтів з ЦД була втричі вищою, а при тісному контакті з хворими на МЛС-ТБ у п'ять разів вищою, ніж у пацієнтів без факторів ризику. У пацієнтів без факторів ризику МЛС-ТБ зустрічався лише у 17,6% випадків [22].

За даними Song W.–M. та ін. [23], при повторних курсах лікування ТБ наявність цукрового діабету (ЦД) асоціюється з хіміорезистентністю МБТ, що може вказувати на потребу підвищеного контролю за лікуванням цієї категорії пацієнтів. Резистентність до ліків у групі пацієнтів без цукрового діабету сягала 25%, тоді як у групі пацієнтів з цукровим діабетом – 34%. Дослідження показало, що більш схильними для набуття стійкості до ліків серед випадків повторного лікування ТБ, поєданого з цукровим діабетом (ЦД), були пацієнти віком 45–64 роки з індексом маси тіла > 25 кг/м², тоді як менш схильними – віком ≥ 65 років з індексом маси тіла в межах 18,5–24,9 > 25 кг/м² [23].

У дослідженні Li S. та ін. [24], проведеному у Китаї, встановили, що вік < 65 років, факт лікування ТБ в анамнезі і істотно вищий рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) були незалежними факторами ризику мультирезистентності при ТБ з супутнім ЦД. Прогнозована можливість розвитку мультирезистентності була вищою, коли HbA_{1c} становив 9,3%.

У публікації Lyu M. та ін. [25] вказано, що у пацієнтів з рівнем глікозильованого гемоглобіну < 7% – нижчий ризик виникнення резистентності МБТ до ізоніазиду, рифампіцину та мультирезистентності. Вважають, що високий рівень HbA_{1c} призводить до гіпоксії тканин через підвищення спорідненості гемоглобіну до кисню, тоді як низька концентрація кисню в тканинах є шкідливою та може призвести до окислювального стресу. Водночас окислювальний стрес відіграє вирішальну роль в активації та протитуберкульозній дії ізоніазиду [26]. Гіперглікемія може знизити концентрацію ПТП у крові шляхом затримки всмоктування препарату та сприяння кліренсу препарату, а зниження концентрації препарату значною мірою сприяє розвитку стійкості до ліків [27].

На противагу вищевикладеному, Wu Q. та співавт. [28] дослідили, що відсоток резистентності до ліків у групі пацієнтів з ТБ і супутнім ЦД не був більшим, ніж у групі пацієнтів з ТБ без ЦД. Пацієнти з ТБ без ЦД мали більший ризик розвитку полірезистентного ТБ, ніж МЛС-ТБ, а повторне лікування було фактором ризику резистентності серед вказаної групи.

Проведене дослідження Lin M. та ін. [29], в якому взяли участь 994 пацієнти, демонструє, що у пацієнтів жіночої статі віком до 20 років, а також у тих, хто мав кілька випадків повторного лікування, була більша ймовірність розвитку МЛС-ТБ. Відмічена тенденція до зниження ризику МЛС-ТБ зі

збільшенням віку. Водночас, такі фактори як місце проживання, професія не мали жодного впливу.

За даними Sun J. та співавт., у 29% дітей, хворих на ТБ, виявлено хіміорезистентність збудника [30]. Позалегеневий ТБ з стійкими штамми *M. tuberculosis* до ПТП частіше спостерігали у дітей у віці до одного року і значно рідше – у віці 4–7 років та серед інших вікових категорій, а найпоширенішою клінічною формою позалегеневого ТБ був ТБ мозкових оболонок і центральної нервової системи [31]. Факторами ризику розвитку хіміорезистентного позалегеневого ТБ були також проживання у сільській місцевості, малозабезпеченість сімей, у половини встановили факт наявності контакту з бактеріовиділювачами стійких штамів *M. tuberculosis*. Важливими факторами у розвитку резистентного ТБ також є: відсутність вакцинації БЦЖ, наявність супутньої патології [32]. Проживання у сільській місцевості у сім'ях, де більше 6 членів проживають у одному помешканні були фактором ризику виникнення мультирезистентного ТБ у дорослих за даними Iradukunda A. та співавторів [22].

Опубліковані дані Sakhelashvili M. та ін. [33] підтверджують важливість встановленого факту наявності контакту з бактеріовиділювачем, оскільки автори виявили майже повне співпадіння профілю резистентності *M. tuberculosis* серед дітей і підлітків

CONCLUSIONS / ВИСНОВКИ

Майже половина загального споживання антибіотиків в амбулаторному секторі в різних країнах Європи припадає на респіраторні інфекції. У зв'язку з переважно вірусним походженням респіраторних інфекцій призначень значної частини антибіотиків можна уникнути. Оскільки вплив антибіотиків підвищує резистентність до лікування та може бути пов'язаним з побічними ефектами, необхідно вжити відповідних заходів для покращення практики охорони здоров'я шляхом запобігання необґрунтованого використання антибіотиків.

До заходів, які можуть сприяти зниженню поширеності АР збудників хвороб дихальних шляхів, можна віднести: створення і дотримання чітких алгоритмів з призначення антибіотиків, можливість безпечного відстроченого призначення антибіотика лікарем, навчання пацієнтів правильному використанню антибіотиків та пояснення ризиків, пов'язаних із їх споживанням, вдосконалення діагностичних методів для діагностики поширених бактеріальних та вірусних інфекцій. Відповідні стратегії повинні включати

з їхнім джерелом ТБ інфекції. Також відмічений віковий фактор: частіше хворіли діти віком 1–4 роки та підлітки у віці 17 років, порівняно з пацієнтами, хворими на чутливий ТБ легень. У праці зазначено, що частими клінічними формами ТБ були міліарний, фіброзно-кавернозний, дисемінований ТБ, і тільки у дітей з резистентним ТБ спостерігали менінгоенцефаліт і казеозну пневмонію. Неправильне лікування випадків ТБ з МЛС-ТБ, що включало періодичний прийом ліків і помилки у призначенні схем лікування, визначено як критичний фактор ризику розвитку ТБ з ШЛС-ТБ [34].

В Україні для подолання антибіотико-резистентності у 2023 році було зроблено важливий крок: наказом Міністерства Охорони здоров'я України №1513 було затверджено Стандарт медичної допомоги «Рациональне застосування антибактеріальних та антифунгальних препаратів з лікувальною та профілактичною метою» [35]. Він включає загальні принципи раціонального призначення антибактеріальних препаратів в закладах охорони здоров'я, заходи спрямовані на зменшення нераціонального використання антибактеріальних препаратів і заходи, що спрямовані на обмеження використання окремих класів антибактеріальних препаратів у закладах охорони здоров'я, що надають спеціалізовану (стаціонарну) медичну допомогу.

багатогранний підхід для охоплення лікарів, які призначають ліки, і пацієнтів, які їх приймають, а також підвищення обізнаності щодо альтернативних симптоматичних методів лікування, які, як відомо, підходять для задоволення потреб пацієнтів і, таким чином, сприяють стримуванню розвитку стійкості до антибіотиків. Застосування пневмококових вакцин і розробка вакцин, які діють на усі серотипи пневмококів, можуть суттєво покращити ситуацію із захворюваністю та смертністю від пневмоній.

У пацієнтів з пневмонією лікуючий лікар повинен бути настороженим щодо зараження *M. tuberculosis*, особливо якщо це діти, люди похилого віку і пацієнти з ВІЛ-інфекцією. Забезпечення доступу медичних фахівців до високочутливих і високоспецифічних тестів для діагностики *M. tuberculosis* покращить діагностику у складних диференційно-діагностичних ситуаціях.

Для подолання хіміорезистентного ТБ необхідно блокувати передачу інфекції (активне виявлення випадків, їх ізоляція та правильне лікування, відстеження контактів, профілактичні огляди серед груп підвищеного ризику) та розробляти нові препарати з іншими механізмами дії, які дозволили б

скоротити тривалість лікування, таким чином збільшивши прихильність до лікування, обмежити появу резистентності та діяти на резистентні штами. Програми відкриття ліків, які спеціально націлені на бактеріальні генетичні детермінанти, пов'язані з толерантністю до ліків, мутагенезом і появою резистентності мають першочергове значення для боротьби з ТБ.

Особливої уваги клініциста потребують пацієнти з ТБ і супутнім цукровим діабетом віком до 65 років, оскільки ризик розвитку хіміорезистентності у них є вищим. Контроль за показником глікозильованого гемоглобіну, вчасне виявлення хворих з порушенням толерантності до глюкози і цукровим діабетом серед пацієнтів з ТБ має бути одним із важливих завдань ведення пацієнтів з ТБ. Крім того, швидка діагностика резистентності, динамічний контроль за лікувальним процесом мають бути пріоритетними у пацієнтів з даною коморбідністю.

Серед факторів ризику розвитку МЛС-ТБ, на основі даних сучасної наукової літератури, можна виділити: молодий вік, попереднє неуспішне

лікування ТБ, більше двох проведених курсів лікування ТБ, наявність в анамнезі госпіталізації та відвідування медичних закладів, тісний контакт із хворими на ТБ, коінфекція ТБ/ВІЛ, шкідливі звички (тютюнопаління, вживання алкоголю). Слід вчасно виявляти ці фактори ризику, впливати на фактори, які можна модифікувати. Дану інформацію слід використати для розроблення ефективних стратегій контролю поширеності МЛС-ТБ.

Антибіотики залишаються одними з найефективніших ліків для боротьби з небезпечними для життя людей бактеріальними інфекційними хворобами. Однак, успішність лікування залежить від обґрунтованого призначення лікування, своєчасності використання антибіотика, правильного вибору засобів з доведеною клінічною ефективністю, підбору оптимального дозування, тривалості та шляху введення препарату, врахування супутніх хвороб для мінімізації розвитку побічних ефектів та дотримання пацієнтом всіх лікарських рекомендацій.

CONFLICT OF INTEREST / КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

FUNDING / ДЖЕРЕЛА ФІНАНСУВАННЯ

Відсутні.

AUTHOR CONTRIBUTIONS / ВКЛАД АВТОРІВ

Леся Пилипів – задум рукопису; отримання, аналіз чи інтерпретація даних для рукопису; редагування рукопису; підготовка рукопису до публікації.

Зоряна Піскур – отримання, аналіз чи інтерпретація даних для рукопису; редагування рукопису.

REFERENCES/СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. WHO Regional Office for Europe/European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022 – 2020 data. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2022.
2. O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: Final report and recommendations. The review on antimicrobial resistance. 2016. Available from http://amrreview.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf [Accessed June 11, 2023].
3. Nandi A, Pecetta S, Bloom DE. Global antibiotic use during the COVID-19 pandemic: analysis of pharmaceutical sales data from 71 countries, 2020-2022. *EclinicalMedicine*. 2023 Mar;57:101848. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.101848>. Epub 2023 Feb 6. PMID: 36776504; PMCID: PMC9900305.
4. World health organization. The top 10 causes of death. Available on: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
5. Centers for Disease Control and Prevention. 2019 Antibiotic Resistance Threats Report [Internet]. 2019 [cited 2024 Jan 31]: [150 p.] Available from: <https://www.cdc.gov/drugresistance/biggest-threats.html>
6. Larsson M, Nguyen HQ, Olson L, Tran TK, Nguyen TV, Nguyen CTK. Multi-drug resistance in *Streptococcus pneumoniae* among children in rural Vietnam more than doubled from 1999 to 2014. *Acta Paediatr*. 2021 Jun;110(6):1916-1923. <https://doi.org/10.1111/apa.15795>. Epub 2021 Feb 15. PMID: 33544434.
7. Torumkuney D, E Bratus, O Yuvko, T Pertseva, I Morrissey, Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2016–17 in Ukraine: data based on CLSI, EUCAST (dose-specific) and pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) breakpoints, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 75, Issue Supplement_1, April 2020, Pages i100–i111, <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa087>

8. Machowska A, Stålsby Lundborg C. Drivers of Irrational Use of Antibiotics in Europe. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 Dec 23;16(1):27. <https://doi.org/10.3390/ijerph16010027>. PMID: 30583571; PMCID: PMC6338985.
9. Gessner A, Klimek L, Kuchar E, Stelzmueller I, Fal AM, Kardos P. Potential Saving of Antibiotics for Respiratory Infections in Several European Countries: Insights from Market Research Data. *Antibiotics (Basel)*. 2023 Jul 11;12(7):1174. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12071174>. PMID: 37508270; PMCID: PMC10376894.
10. Yellapu V, Roma N, Ngo V, Kaur P, Snyder R. Key Factors in Antibiotic Resistance. *J Glob Infect Dis*. 2019 Oct-Dec;11(4):163-165. <https://doi.org/10.4103/jgid.jgid.115.19>. Epub 2019 Nov 26. PMID: 31849438; PMCID: PMC6906893.
11. Tran HD, Bach Nguyen YT, Thanh Tran T, Thu Le TT, Thu Nguyen HT, Minh Nguyen C, Bach Le HT, Ngoc Phan TT, Thanh Vo TT, Ngoc Bui HT, Tuong Mai V, Yong N, Nguyen T, Tran HG. Community-acquired pneumonia-causing bacteria and antibiotic resistance rate among Vietnamese patients: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Sep 9;101(36):e30458. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000030458>. PMID: 36086715.
12. Tran-Quang K, Nguyen-Thi-Dieu T, Tran-Do H, Pham-Hung V, Nguyen-Vu T, Tran-Xuan B, Larsson M, Duong-Quy S. Antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae* in Vietnamese children with severe pneumonia: a cross-sectional study. *Front Public Health*. 2023 Jun 13;11:1110903. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1110903>. PMID: 37383272; PMCID: PMC10294427.
13. Sharew B, Moges F, Yismaw G, Abebe W, Fentaw S, Vestheim D, Tessema B. Antimicrobial resistance profile and multidrug resistance patterns of *Streptococcus pneumoniae* isolates from patients suspected of pneumococcal infections in Ethiopia. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2021 Apr 20;20(1):26. <https://doi.org/10.1186/s12941-021-00432-z>. PMID: 33879172; PMCID: PMC8059007.
14. Sano M, Shindo Y, Takahashi K, Okumura J, Sakakibara T, Murakami Y, Iguchi M, Yagi T, Matsui S, Hasegawa Y. Risk factors for antibiotic resistance in hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia. *J Infect Chemother*. 2022 Jun;28(6):745-752. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2022.02.012>. Epub 2022 Feb 24. PMID: 35219577.
15. Aliberti S, Cook GS, Babu BL, Reyes LF, H Rodriguez A, Sanz F, Soni NJ, Anzueto A, Faverio P, Sadud RF, Muhammad I, Prat C, Vendrell E, Neves J, Kaimakamis E, Feneley A, Swarnakar R, Franzetti F, Carugati M, Morosi M, Monge E, Restrepo MI; GLIMP investigators. International prevalence and risk factors evaluation for drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* pneumonia. *J Infect*. 2019 Oct;79(4):300-311. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2019.07.004>. Epub 2019 Jul 9. PMID: 31299410.
16. Mohanty S, Feemster K, Yu KC, Watts JA, Gupta V. Trends in *Streptococcus pneumoniae* Antimicrobial Resistance in US Children: A Multicenter Evaluation. *Open Forum Infect Dis*. 2023 Mar 7;10(3):ofad098. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofad098>. PMID: 36968964; PMCID: PMC10034583.
17. Wei M, Yongjie Zhao, Zhuoyu Qian, Biao Yang, Xi J, Wei J, Tang B. Pneumonia caused by *Mycobacterium tuberculosis*. *Microbes Infect*. 2020 Jul-Aug;22(6-7):278-284. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2020.05.020>. Epub 2020 Jun 16. PMID: 32561408; PMCID: PMC7297158.
18. WHO. Global tuberculosis report 2022. Available on: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>
19. Salari N, Kanjoori AH, Hosseini-Far A, Hasheminezhad R, Mansouri K, Mohammadi M. Global prevalence of drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Infectious diseases of poverty*. 2023;12(1):57. <https://doi.org/10.1186/s40249-023-01107-x>
20. Baya B, Achenbach CJ, Kone B, Toloba Y, Dabita DK, Diarra B, Goita D, Diabaté S, Maiga M, Soumare D, Ouattara K, Kanoute T, Berthe G, Kamia YM, Sarro YDS, Sanogo M, Togo ACG, Dembele BPP, Coulibaly N, Kone A, Akanbi M, Belson M, Dao S, Orsega S, Siddiqui S, Doumbia S, Murphy RL, Diallo S. Clinical risk factors associated with multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) in Mali. *Int J Infect Dis*. 2019 Apr;81:149-155. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.02.004>. Epub 2019 Feb 14. PMID: 30772470; PMCID: PMC6481646.
21. Mesfin EA, Beyene D, Tesfaye A, Admasu A, Addise D, Amare M, Dagne B, Yaregal Z, Tesfaye E, Tessema B. Drug-resistance patterns of *Mycobacterium tuberculosis* strains and associated risk factors among multi drug-resistant tuberculosis suspected patients from Ethiopia. *PLoS One*. 2018 Jun 4;13(6):e0197737. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197737>. PMID: 29864118; PMCID: PMC5986145
22. Iradukunda A, Ndayishimiye GP, Sinarinzi D, Odjidja EN, Ntakaburimvo N, Nshimirimana I, Izere C. Key factors influencing multidrug-resistant tuberculosis in patients under anti-tuberculosis treatment in two centres in Burundi: a mixed effect modelling study. *BMC Public Health*. 2021 Nov 23;21(1):2142. <https://doi.org/10.1186/s12889-021-12233-2>. PMID: 34814876; PMCID: PMC8609742.
23. Song WM, Li YF, Liu JY, Tao NN, Liu Y, Zhang QY, Xu TT, Li SJ, An QQ, Liu SQ, Yu CB, Gao L, Yu CX, Zhang M, Li HC. Drug resistance of previously treated tuberculosis patients with diabetes mellitus in Shandong, China. *Respir Med*. 2020 Mar;163:105897. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.105897>. Epub 2020 Feb 7. PMID: 32056837.
24. Li S, Liang Y, Hu X. Risk factors for multidrug resistance in tuberculosis patients with diabetes mellitus. *BMC Infect Dis*. 2022 Nov 11;22(1):835.

- <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07831-3>. PMID: 36369020; PMCID: PMC9650799.
25. Lyu M, Wang D, Zhao J, et al. A novel risk factor for predicting anti-tuberculosis drug resistance in patients with tuberculosis complicated with type 2 diabetes mellitus. *Int J Infect Dis.* 2020;97:69–77. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.05.080>.
 26. Loewen PC, De Silva PM, Donald LJ, Switala J, Villanueva J, Fita I, Kumar A. KatG-Mediated Oxidation Leading to Reduced Susceptibility of Bacteria to Kanamycin. *ACS Omega.* 2018 Apr 30;3(4):4213-4219. <https://doi.org/10.1021/acsomega.8b00356>. Epub 2018 Apr 16. PMID: 29732452; PMCID: PMC5928485.
 27. Huang D, Wang Y, Wang Y, Liang Z. The impact of diabetes mellitus on drug resistance in patients with newly diagnosed tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med.* 2020 Mar;9(2):152-162. <https://doi.org/10.21037/apm.2020.02.16>. PMID: 32268768.
 28. Wu Q, Wang M, Zhang Y, Wang W, Ye TF, Liu K, Chen SH. Epidemiological Characteristics and Their Influencing Factors Among Pulmonary Tuberculosis Patients With and Without Diabetes Mellitus: A Survey Study From Drug Resistance Surveillance in East China. *Front Public Health.* 2022 Jan 24;9:777000. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.777000>. PMID: 35141185; PMCID: PMC8818727.
 29. Lin M, Zhong Y, Chen Z, Lin C, Pei H, Shu W, Pang Y. High incidence of drug-resistant Mycobacterium tuberculosis in Hainan Island, China. *Trop Med Int Health.* 2019 Sep;24(9):1098-1103. <https://doi.org/10.1111/tmi.13285>. Epub 2019 Jul 23. PMID: 31278806.
 30. Sun J, Fan L, Zhao Y, Wu H, Li R, Tian Y, Cheng M, Ma X, Ma Y, Yang X, Shen A, Yu Y, Chen Y. Analysis of Drug-Resistant Tuberculosis in Children in Shenyang, China, 2017-2021. *Infect Drug Resist.* 2023 Nov 1;16:6983-6998. <https://doi.org/10.2147/IDR.S428720>. PMID: 37933293; PMCID: PMC10625755.
 31. Piskur ZI, Pylypiv LI, Shvets OM, Kostyk OP, Sakhelashvili MI. The profile of drug resistance of Mycobacterium tuberculosis and clinical features of extrapulmonary resistant tuberculosis among children living in Lviv region, Ukraine. *Modern Pediatrics. Ukraine.* 2022;6(126):16-22. <https://doi.org/10.15574/SP.2022.126.16>
 32. Piskur ZI, Pylypiv L, Shvets O, Sakhelashvili M, Kostyk O, Sakhelashvili-Bil O. Peculiarities of the detection and course of the pediatric extrapulmonary tuberculosis taking into account drug resistance. *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences.* 2022;35(3):123-128.
 33. Sakhelashvili M, Kostyk O, Sakhelashvili-Bil O, Piskur Z. Features of the resistant forms of a specific process among children and teenagers from the multidrug-resistant tuberculous infection foci: clinical picture and diagnostics. *Georgian Med News.* 2021 Nov;(320):70-76. PMID: 34897048.
 34. Mancuso G, Midiri A, De Gaetano S, Ponzo E, Biondo C. Tackling Drug-Resistant Tuberculosis: New Challenges from the Old Pathogen Mycobacterium tuberculosis. *Microorganisms.* 2023 Sep 10;11(9):2277. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11092277>. PMID: 37764122; PMCID: PMC10537529.
 35. Nakaz Ministerstva Okhorony zdorovia Ukrainy №1513 Standart medychnoi dopomohy «Ratsionalne zastosuvannia antybakterialnykh ta antyfunhalnykh preparativ z likuvalnoiu ta profilaktychnoiu metoiu» <https://www.dec.gov.ua/mtd/racjonalne-zastosuvannya-antybakterialnyh-i-antifungalnyh-preparativ-z-likuvalnoyu-ta-profilaktychnoyu-metoyu/>

Received 19.02.2024

Accepted 19.03.2024

Одержано 19.02.2024

Затверджено до друку 19.03.2024