

Д. М. Бойко СУЧАСНІ ТЕНДЕНЦІЇ РЕСПІРАТОРНОЇ МЕДИЦИНИ

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія»

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ РЕСПІРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ

Д. Н. Бойко

Резюме

Динамичное развитие научно-технического прогресса стимулирует быстрое изменение конъюнктуры в респираторной медицине. Эти тенденции требуют тщательного анализа и всестороннего исследования.

В статье рассматриваются вопросы внедрения инициативы персонализированной и высокоточной медицины в практику здравоохранения и возможные результаты этой деятельности на примере стран с высоким уровнем развития экономики, где происходит ее практическая реализация.

Показана эффективность и практическое значение внедрения отдельных методик молекулярной диагностики патогенных вирусов и бактерий в первичное звено и их потенциальные преимущества.

Проведен отдельный анализ состояния взаимосвязей между вопросами инфекционного контроля, антибиотикорезистентностью, микробиомом, экологией воздуха и состоянием здоровья человека. Оценен прогноз последствий и пути решения проблем респираторной медицины в ближайшей и долгосрочной перспективе.

Наиболее актуальные направления в респираторной медицине полностью совпадают с задачами, которые направлены на решение основных угроз человечеству в настоящем и будущем, и лежат в плоскости принципов высокоточной и персонализированной медицины. Рост бремени экологических проблем, в том числе загрязнения воздуха, имеет модифицирующее влияние на критически важные для общества сферы и требует всестороннего внимания и поддержки на всех социальных уровнях.

Ключевые слова: персонализированная медицина, молекулярная диагностика, антибиотикорезистентность, микробиом, экология воздуха, поллютанты.

Укр. пульмонол. журнал. 2017, № 3, С.57–60.

Бойко Дмитро Миколайович

Вищий державний навчальний заклад України

«Українська медична стоматологічна академія»

Завідувач кафедри фізичного виховання та здоров'я, фізичної

реабілітації, спортивної медицини

Доктор медичних наук

м. Полтава, вул. Шевченка, 23, Україна, 36011.

Тел./факс +380664464003, dim.xata@gmail.com

CURRENT TRENDS IN RESPIRATORY MEDICINE

D. M. Boiko

Abstract

Dynamic development of scientific and technological progress stimulates rapid change of trends in respiratory medicine. This requires careful analysis and comprehensive evaluation.

This article addresses the issues of implementation of personalized and highly precise medicine into health care on the example of economically developed countries.

The efficiency and practical importance of the implementation of several methods of molecular identification of pathogenic viruses and bacteria have been demonstrated.

A separate analysis of interrelations between infection control, antibiotic resistance, microbiome, air ecology and human health status has been conducted. The long- and short-term prognosis regarding the future of respiratory medicine has been presented.

The most urgent tasks of respiratory medicine fully coincide with the challenges which threaten the humanity at present and require the utilization of highly precise and personalized medicine. Burden of environmental problems, especially air pollution, exhibits modifying effect on essential spheres of society life and attracts comprehensive attention and support on all social levels.

Key words: personalized medicine, molecular diagnostics, antibiotic resistance, microbiome, air ecology, pollutants.

Ukr. Pulmonol. J. 2017; 3: 57–60.

Dmytro M. Boiko

Higher State Educational Institution of Ukraine

"Ukrainian Medical Stomatological Academy"

Chief of physical education and health,

physical rehabilitation,

sports medicine department

23, Shevchenka str., 36011, Poltava, Ukraine

Tel./fax: +380664464003, dim.xata@gmail.com

Спіраль розвитку наукової думки невинно рухається. Науково-технічний прогрес постійно прискорює цей процес з року в рік. Галузь респіраторної медицини також знаходиться на вістрі цих подій, що підтверджується великою кількістю міжнародних та локальних клінічних досліджень присвячених хворобам легень у світі, які складають майже 10 % (22688) з-поміж загального пулу (235391) [18].

Початком офіційного запровадження ініціативи персоналізованої та високоточної медицини в практику сфери охорони здоров'я можна вважати 2015 рік [28]. Ці зміни стосуються не тільки змісту надання медичних послуг, а й пропонують нову філософію ставлення до медицини взагалі. Людина (пацієнт), як і антропоцентричний менеджмент, є наріжними каменями цієї концепції, тоді як лікарю відводиться роль «універсального інструменту» для діагностики, лікування та формування програм реабілітаційно-профілактичного рівня, що відповідати потребам конкретної особи.

Країни з розвинутою економікою (США, Об'єднане Королівство Великої Британії, ряд європейських країн) розпочали практичну реалізацію цих реформ. Це стало можливим завдяки наявності достатньої кількості економічних ресурсів, значному прориву у сферах біоінженерії, генетики, фармакології та зростанню загального рівня науково-технічних можливостей і освіти. Із запровадженням різноманітних біоідентичних фармацевтичних продуктів з'явилась реальна можливість персоналізовано лікувати хвороби «розриваючи» ланцюги патологічного кола [2]. Реалізація таких надскладних завдань залежить не тільки від активної участі та розуміння проблеми фахівцями різних рівнів охорони здоров'я, а й від готовності суспільства до змін, що пов'язані із впровадженням персоналізованої медицини. Загалом можна спрогнозувати зростання складності та технічної насиченості галузі медицини у майбутньому, та користь від цих змін дозволить революційно змінити тягар соціально-важливих захворювань (хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), бронхіальна астма (БА), онкологічна патологія, інфек-

ційні хвороби та ін.) і значно продовжити середню тривалість життя людини.

В контексті вищенаведеної ініціативи високоточної, персоналізованої медицини доцільним було б розглянути сучасні тенденції змін, що стосуються саме сфери пульмонології.

Процес терапії будь якого захворювання включає діагностику, лікування та заходи його профілактики. Охопити весь масив інформації дуже складно, тому, варто зосередитись на окремих прикладах, що найбільш яскраво віддзеркалюють стан обговорюваних питань та мають велике значення для практичної охорони здоров'я з акцентом на її первинну ланку. Високоточні, молекулярні методи діагностики на сьогодні стають рутинними у повсякденній клінічній практиці та значно підвищують ефективність надання медичної допомоги. Так, наприклад, клінічна картина грипу варіює від асимптомного перебігу до тяжких наслідків, включаючи вірусну пневмонію та смерть, особливо у імунокомпроментованих пацієнтів, осіб похилого віку, хворих з різноманітними супутніми станами [11, 25]. Починаючи з пандемії 2009 року вірус грипу А Н1N1 домінує наряду з іншими варіантами сезонного грипу А Н3N2 та В [9]. Класичні симптоми грипу, такі як лихоманка, кашель, біль у горлі, заложеність носа не можуть слугувати надійними маркерами для диференційної діагностики з іншою циркулюючою вірусною інфекцією, і тим більше не дозволяють однозначно призначати ефективну протигрипозну терапію вчасно (протягом 48 годин) [10]. За 15 хвилин молекулярні методи діагностики грипу з неймовірною чутливістю та специфічністю визначають грип типу А та В як у дорослих, так і дітей. Швидка діагностика грипу надвичайно важлива для інфекційного контролю у системі охорони здоров'я, якісного лікування особливо під час сезонних спалахів інфекції, профілактики необґрунтованого призначення антибіотиків, лікарських процедур та лабораторних тестів [23].

Глобальний тягар від респіраторно-синтиціального вірусу (RSV) оцінюється майже у 64 млн. випадків захворювання та близько 160 000 смертей щороку серед осіб різного віку. Тому застосування експрес методик діагностики RSV має велике практичне і соціально-економічне значення [12, 32].

Ще однією вельми значимою інфекцією, актуальність діагностики якої важко переоцінити, є збудник *Streptococcus pneumoniae*, який є лідером серед майже 10 найбільш поширених етіологічних чинників позагоспітальної пневмонії у Європі [34]. Останнім часом прослідковується тенденція до збільшення числа випадків захворювання на пневмонію та госпіталізацій з цього приводу серед дорослого населення. Довгостроковий прогноз ризиків смертності від позагоспітальної пневмонії є вищий у осіб із пневмококовим запаленням легень [34].

Сучасна стратегія антибіотикотерапії у пацієнтів з класичними симптомами пневмонії, особливо на первинній ланці, спрямована на зменшення використання препаратів широкого спектру дії (фторхінолонів, цефалоспоринових чи макролідів) у бік антибіотиків з вузьким спектром дії — амоксицилін чи пеніцилін [20]. Проте, важливою умовою для успішної антибіотикотерапії є її ефективність по відношенню до бактеріальної інфекції. У разі її неефективності зростає смертність та ризик клінічної невдачі [17] та змінюється до навпаки за адекватного лікування [3]. У цьому контексті визначення антигенів *Streptococcus pneumoniae* у сечі зі специфічністю 96 % та прогностичною цінністю позитивного результату в діапазоні від 88,8 % до 96,5 % дозволяє застосовувати вузькоспрямовану антибіотикоте-

рапію для лікування пацієнтів з позагоспітальною пневмонією та має значну перевагу в точності, економічній ефективності та часі встановлення збудника порівняно з класичними методами детекції бактеріальної інфекції [15].

На прикладі вищенаведених технік діагностики актуальних для сучасної медицини інфекцій можна прослідкувати загальну тенденцію еволюційних змін у галузі медицини та побачити не тільки реалізацію завдань із впровадження персоналізованої медицини, а й торкнутися не менш важливого питання контролю над потенційно небезпечними збудниками респіраторних інфекцій, а саме їх резистентності до лікарських засобів. Необґрунтовано широке призначення антибактеріальних препаратів у медичній та сільськогосподарській практиці прискорює процеси розвитку антибіотикорезистентності та зменшує наші можливості у лікуванні багатьох інфекцій. Антибіотикорезистентність належить до семи найбільших загроз людству та стане причиною смерті майже 50 млн. осіб до 2050 року [24, 33]. Повертаючись до сфери пульмонології, більше ніж половина призначень антибактеріальних препаратів відбувається на рівні первинної ланки загальної медичної практики через інфекції дихальної системи. Найчастішою причиною інфекцій респіраторного тракту є віруси, які є основним чинником фарингітів у дітей (близько 90 %) та дорослих (близько 70 %). Існуючий рівень доказової бази не дозволяє належним чином говорити про ефективність якнайшвидшого призначення антибіотиків при гострому бронхіті, тонзиліті, синуситі чи отиті, за виключенням осіб із групи ризику [20]. Незважаючи на переконливі факти, майже у 3/4 пацієнтів з інфекцією нижніх дихальних шляхів на первинній ланці антибіотики призначаються у день встановлення діагнозу [21].

У осіб із наявною активною бактеріальною або вірусною інфекцією швидко зростає вміст С-реактивного протеїну в крові. Проте його рівень значимо корелює зі ступенем тяжкості бактеріального процесу та має значимі показники негативного прогностичного значення (97,4 %) серйозної інфекції нижніх дихальних шляхів при рівні С-реактивного протеїну < 20 мг/л та навпаки — ризик зростає при підвищенні до 100 мг/л та більше [27].

Визначення вмісту С-реактивного протеїну у крові чи сироватці пацієнта на первинній ланці дозволяє майже на 40 % знизити використання антибіотиків через інфекції дихальних шляхів (при тривалості кашлю менше 4 тижнів за наявності одного фокального чи системного симптому) [7]. Варіабельність призначення антибіотиків при гострому кашлі в окремих країнах варіює від 15 до 83 %. В Швейцарії, де широко застосовується визначення С-реактивного протеїну на первинній ланці, антибіотики отримують лише 22 % дорослих пацієнтів [29].

Використовуючи ряд простих, у тому числі і не лабораторних (шкала FeverPain) [16], методик для персоналізованої ідентифікації інфекцій, можна значно зменшити тягар короткострокових та віддалених наслідків від використання антибіотиків [8].

Говорячи про надмірне використання антибіотиків, антибіотикорезистентність, інфекційний контроль ми часто оминаємо тему, яка стосується стану природної для організму мікрофлори або мікробіоти чи мікробіому. Близько 30 тис. штамів бактерій колонізує кишківник людини. Ці бактерії допомагають перетравити їжу, яку ми не можемо засвоїти, підвищуючи майже на 10 % кількість отримуваної від їжі енергії, продукують вітамін К (необхідний для згортання крові), формують нашу імунну відповідь та знижують ризик колоректального раку і ожиріння [13].

Антибіотики широкого спектру дії не мають вибіркової дії та вбивають нарівні з патогенними бактеріями корисну мікрофлору. Відомо, що здорова мікробіота контролює популяцію *Clostridium difficile*, та у людей на фоні антибіотикотерапії відбувається швидке збільшення кількості цих бактерій спричиняючи діарею, кровотечі та нерідко смерть. Найбільший фактор ризику *Clostridium difficile* - антибіотикотерапія [14]. Антибіотики підвищують ризик виникнення кандидозного та бактеріального вагінозу, порушуючи вагінальну мікробіоту і збільшуючи ризик захворіти на ВІЛ інфекцію [22].

Зростає кількість публікацій та доказів того, що мікробіота кишківника формує імунну відповідь [6]. Порушення кишкової мікробіоти, особливо у дітей, підвищує ризик atopічних станів, ожиріння, метаболічного синдрому, інсулінової резистентності та інших небажаних наслідків у довгостроковій перспективі [4, 6]. Антибіотики володіють здатністю виокремлювати резистентні бактерії шкіри та кишківника, що можуть передаватися між членами родини, домашніми тваринами при близькому контакті і спричинити цілу низку небезпечних, резистентних до лікування захворювань [30].

Цікавими є дані про зв'язок мікробіоти дихальних шляхів з прогресуванням фіброзу та запалення у легеневій тканині різних категорій пацієнтів, включаючи осіб після трансплантації легень, ХОЗЛ та БА [5].

Варто виокремити корисні властивості мікробіому в профілактиці такої соціально-значимої патології як БА, за умови природнього контактування на ранніх етапах життя з певним спектром бактерій (*Staphylococcus sciuri*, *Staphylococcus* sp., *Salinococcus* sp., *Marcosoccus* sp., *Bacillus* sp., and *Jeotgalicoccus* sp., *Listeria monocytogenes*, *Bacillus licheniformis*, *Bacillus* sp., *Corynebacterium* sp., *Methylobacterium* sp., *Xanthomonas* sp., *Enterobacter* sp., *Pantoea* sp., *Acinetobacter lwoffii* та ін.) та грибів (*Eurotium* sp., *Penicillium* sp.) [19]. В перспективі, на думку автора, скорегований мікст з бактерій та грибів може стати дієвим інструментом профілактики atopічної реакції, особливо серед дітей категорії ризику їх виникнення.

Не можна розглядати вузькоспрямовані проблеми респіраторної медицини без урахування чинників глобального характеру, до яких належать і проблеми екології [33], що мають безпосередній зв'язок зі станом здоров'я людини через безліч впливів: як то вищезгадана антибіотикорезистентність, мікробіом, респіраторне навантаження поллютантами різного розміру та ін.

За даними ВООЗ у 2012 році у світі через вплив шкідливих поллютантів оточуючого повітря зафіксовано майже 3 млн. смертей. Майже 90 % жителів міст зазнають драматичного впливу на організм поллютантів різного діаметру, і ситуація стає чимдалі складнішою незалежно від рівня економічного розвитку країни [35]. Найбільші ризики небажаних явищ для організму людини асоціюються з частинками від 2,5 мкм (PM2.5) та менше, через гарні їх аеродинамічні властивості [1, 35]. До

потенційних наслідків дії поллютантів на організм людини [26] належить зростання захворюваності та смертності від хвороб органів дихання, підвищення ризиків виникнення раку легень, пневмонії, респіраторних симптомів, запалення в дихальних шляхах та зниження функції і розвитку легень. Кардіоваскулярна система також страждає від дії поллютантів — збільшується захворюваність та смертність, частота інфарктів міокарду, аритмій, серцевої недостатності, порушень серцевого ритму та виявлення випадків депресії сегменту ST на електрокардіограмі. До вад розвитку мозку, ментального здоров'я через контакт з поллютантами останнім часом додано інсульт та нейродегенеративні захворювання. Старіння шкіри, інсулінорезистентність, виникнення цукрового діабету I та II типу, порушення обміну кісткової тканини, ендотеліальна дисфункція, підвищення схильності до тромбоутворення, системні запальні реакції, підвищення артеріального тиску, тромбоз глибоких вен, зниження маси дитини при народженні, передчасне переривання вагітності, зниження якості сперми, прееклампсія, епігенетичні зміни й порушення психіки також є наслідками впливу поллютантів, особливо малих і надмалих розмірів [31]. Між наведеним переліком патологічних змін можна провести паралелі з даними ВООЗ від 2012 року про основні причини смерті у світі та побачити багато прогнозованих взаємозв'язків.

У контексті згаданих вище даних можна припустити, що постійно зростаючі респіраторні впливи різноманітного характеру цілком ймовірно можуть як модифікувати перебіг уже існуючих захворювань, так і стати причиною виникнення нових хвороб респіраторної системи.

Зростання уваги наукової спільноти до універсальних механізмів запалення та фіброгенезу, в тому числі ідіопатичного характеру, наряду з першим за останні 16 років оновленням положення про екологію повітря та наслідки його забруднення, що видане під егідою Американського та Європейського торакальних товариств, визначає перспективні напрямки розвитку респіраторної медицини на майбутнє [31]. Втім, до кроків практичного вирішення цієї проблеми, на етапі сьогоднішнього дня, належить активність 1375 наукових проектів зареєстрованих на ClinicalTrials.gov (2017), що присвячені пошуку персоналізованих та універсальних методів корекції запалення і прогресування фіброзу в органах дихання різного генезу, а також плідна діяльність міжнародних організацій по впровадженню стратегії щодо зниження забрудненості повітря (ВООЗ, 2016).

Отже, можна сказати, що найбільш актуальні напрямки респіраторної медицини цілком збігаються із завданнями, спрямованими на вирішення основних загроз людству в сьогоденні й майбутньому [33], та лежать у площині принципів високоточної і персоналізованої медицини. Зростання тягара екологічних проблем, у тому числі забрудненості повітря, має модифікуючий вплив на критично важливі для суспільства сфери та потребує всебічної уваги і підтримки на усіх соціальних рівнях.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ніколенко ДЄ, Шкурупій ОА, Бойко ДМ. Морфологічна характеристика змін тканин печінки, серця та нирок шурів на фоні трансторакального введення надмалих частинок диоксиду кремнію (SiO₂). Вісник проблем біології і медицини. 2016;2(2):245–250.
2. Фещенко ЮІ. Нові підходи до діагностики та лікування бронхіальної астми та хронічного обструктивного захворювання легень. Астма та алергія. 2016;4(4):39–44.
3. Alvarez J, Domínguez A, Sabrià M, et al. Impact of the Legionella urinary antigen test on epidemiological trends in community outbreaks of legionellosis in Catalonia, Spain, 1990–2004. Int J Infect Dis. 2009;13(6):e365–e370.
4. Azad M, Bridgman S, Becker A. Infant antibiotic exposure and the development of childhood overweight and central adiposity. Int J Obes. 2014;38(10):1290–1298.

REFERENCES

1. Nikolayenko DYu, Shkurupiy OA, Boyko DM. Morfologichna kharakterystyka zmin tkanyin pechinky, sertsya ta nyrok shchuriv na foni transtorakalnoho vvedennya nadmalykh chastynok dyoksydu kremniyu (SiO₂) (Morphological characteristics of changes in liver, heart and kidney tissues of rats on the background of transthoracic administration of superfluous particles of silicon dioxide (SiO₂)). Visnyk problem biolohiyi i medytsyny. 2016;2(2):245–250.
2. Feshchenko Yul. Novi pidkhody do diagnostyky ta likuvannya bronkhialnoyi astmy ta khronichnogo obstruktyvnoho zakhvoryuvannya legen (New approaches to the diagnosis and treatment of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease). Astma ta alerhiya. 2016;4(4):39–44.
3. Alvarez J, Domínguez A, Sabrià M, et al. Impact of the Legionella urinary antigen test on epidemiological trends in community outbreaks of legionellosis in Catalonia, Spain,

5. Azad MB, Konya T, Maughan H, et al. Infant gut microbiota and the hygiene hypothesis of allergic disease: impact of household pets and siblings on microbiota composition and diversity. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2013;9(1):15.
6. Bernasconi E. The airway microbiota: a key regulator of homeostasis and fibrosis. ERS, 2016. Available at: <http://www.ers-education.org/events/international-congress/london-2016.aspx?idParent=151776>.
7. Cooke J, Butler C, Hopstaken R, et al. Narrative review of primary care point-of-care testing (POCT) and antibacterial use in respiratory tract infection (RTI). *BMJ Open Respir Res*. 2015;2(1):e000086.
8. Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, et al. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010;340:c2096.
9. De Witte E, Goossens H, Ieven M. Evaluation of the ESPLINE(R) Influenza A & B-N assay for the detection of influenza A and B in nasopharyngeal aspirates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31:761–766.
10. Ginocchio CC. Strengths and weaknesses of FDA-approved/cleared diagnostic devices for the molecular detection of respiratory pathogens. *Clin Infect Dis*. 2011;52(4):S312–S325.
11. Hammond SP, Gagne LS, Stock SR, et al. Respiratory virus detection in immunocompromised patients with FilmArray respiratory panel compared to conventional methods. *J Clin Microbiol*. 2012;50(10):3216–3221.
12. Initiative for Vaccine Research (IVR). Respiratory syncytial virus and parainfluenza viruses. Disease burden. WHO, 2009. Available at: http://www.who.int/vaccine_research/diseases/ari/en/index2.html.
13. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*. 2013;500(7464):541–546.
15. Leffler DA, Lamont TJ. Clostridium difficile infection. *N Engl J Med*. 2015;372(16):1539–1548.
16. Lim WS, Baudouin SV, George RC, et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax*. 2009;64(3):iii1–iii55.
17. Little P, Hobbs FD, Moore M, et al. Clinical score and rapid antigen detection test to guide antibiotic use for sore throats: randomised controlled trial of PRISM (primary care streptococcal management). *BMJ*. 2013;347:f5806.
18. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007;44(2):S27–72.
19. Map of All Studies on ClinicalTrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/search/map>
20. Ege MJ, Mayer M, Normand AC, et al. Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. *N Engl J Med*. 2011;364:701–709.
21. McNulty C. Management of infection guidance for primary care for consultation and local adaptation. *Public Health England*. 2015;67 p.
22. Millett ERC, Quint JK, Smeeth L, et al. Incidence of community-acquired lower respiratory tract infections and pneumonia among older adults in the United Kingdom: a population-based study. *PLoS ONE*. 2013;8(9):e75131.
23. Myer L, Kuhn L, Stein ZA, et al. Intravaginal practices, bacterial vaginosis, and women's susceptibility to HIV infection: epidemiological evidence and biological mechanisms. *Lancet Infect Dis*. 2005;5(12):786–794.
24. Novak-Weekley SM, Marlowe EM, Poulter M, et al. Evaluation of the cepheid xpert flu assay for rapid identification and differentiation of Influenza A, Influenza A 2009 H1N1, and Influenza B Viruses. *J Clin Microbiol*. 2012;50(5):1704–1710.
25. O'neill J. Tackling Drug-resistant infections globally: final report and recommendations, 2016. Available at: <https://amr-review.org/Publications>.
26. Principi N, Esposito S. Antigen-based assays for the identification of influenza virus and respiratory syncytial virus: why and how to use them in pediatric practice. *Clin Lab Med*. 2009;29(4):649–660.
27. R ckerl R, Schneider A, Breitner S, et al. Health effects of particulate air pollution: a review of epidemiological evidence. *Inhal Toxicol*. 2011;23(10):555–592.
27. van Vugt SF, Verheij TJM, de Jong PA, et al. Diagnosing pneumonia in patients with acute cough: clinical judgment compared to chest radiography. *Eur Resp J*. 2013;42(4):1076–1082.
28. So what is Precision Medicine? Available at: <https://www.whitehouse.gov/precision-medicine>.
29. Streit S, Frey P, Singer S, et al. Clinical and haematological predictors of antibiotic prescribing for acute cough in adults in Swiss practices — an observational study. *BMC Family Practice*. 2015;16:15.
30. Thulin E, Sundqvist M, Andersson DI. Aminocyclitol (Mecillinam) resistance mutations in clinical isolates and laboratory-selected mutants of *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents and Chemother*. 2015;59(3):1718–1727.
31. Thurston GD, Kipen H, Annesi-Maesano I, et al. A joint ERS/ATS policy statement: what constitutes an adverse health effect of air pollution? An analytical framework. *Eur Respir J*. 2017;49:1600419.
32. Trento A, Casas I, Calder n A, et al. Ten years of global evolution of the human respiratory syncytial virus BA genotype with a 60-nucleotide duplication in the G protein gene. *J Virol*. 2010;84(15):7500–7512.
33. Walker B, Barrett S, Polasky S, et al. Looming global-scale failures and missing institutions. *Science*. 2009;325(5946):1345–1346.
34. Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax*. 2012;67(1):71–79.
35. World health statistics 2016: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. WHO, 2016. Available at: http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2016/en/
- 1990–2004. *Int J Infect Dis*. 2009;13(6):e365–e370.
4. Azad M, Bridgman S, Becker A. Infant antibiotic exposure and the development of childhood overweight and central adiposity. *Int J Obes*. 2014;38(10):1290–1298.
5. Azad MB, Konya T, Maughan H, et al. Infant gut microbiota and the hygiene hypothesis of allergic disease: impact of household pets and siblings on microbiota composition and diversity. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2013;9(1):15.
6. Bernasconi E. The airway microbiota: a key regulator of homeostasis and fibrosis. ERS, 2016. Available at: <http://www.ers-education.org/events/international-congress/london-2016.aspx?idParent=151776>.
7. Cooke J, Butler C, Hopstaken R, et al. Narrative review of primary care point-of-care testing (POCT) and antibacterial use in respiratory tract infection (RTI). *BMJ Open Respir Res*. 2015;2(1):e000086.
8. Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, et al. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010;340:c2096.
9. De Witte E, Goossens H, Ieven M. Evaluation of the ESPLINE(R) Influenza A & B-N assay for the detection of influenza A and B in nasopharyngeal aspirates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31:761–766.
10. Ginocchio CC. Strengths and weaknesses of FDA-approved/cleared diagnostic devices for the molecular detection of respiratory pathogens. *Clin Infect Dis*. 2011;52(4):S312–S325.
11. Hammond SP, Gagne LS, Stock SR, et al. Respiratory virus detection in immunocompromised patients with FilmArray respiratory panel compared to conventional methods. *J Clin Microbiol*. 2012;50(10):3216–3221.
12. Initiative for Vaccine Research (IVR). Respiratory syncytial virus and parainfluenza viruses. Disease burden. WHO, 2009. Available at: http://www.who.int/vaccine_research/diseases/ari/en/index2.html.
13. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*. 2013;500(7464):541–546.
15. Leffler DA, Lamont TJ. Clostridium difficile infection. *N Engl J Med*. 2015;372(16):1539–1548.
16. Lim WS, Baudouin SV, George RC, et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax*. 2009;64(3):iii1–iii55.
17. Little P, Hobbs FD, Moore M, et al. Clinical score and rapid antigen detection test to guide antibiotic use for sore throats: randomised controlled trial of PRISM (primary care streptococcal management). *BMJ*. 2013;347:f5806.
18. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007;44(2):S27–72.
19. Map of All Studies on ClinicalTrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/search/map>
20. Ege MJ, Mayer M, Normand AC, et al. Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. *N Engl J Med*. 2011;364:701–709.
21. McNulty C. Management of infection guidance for primary care for consultation and local adaptation. *Public Health England*. 2015;67 p.
22. Millett ERC, Quint JK, Smeeth L, et al. Incidence of community-acquired lower respiratory tract infections and pneumonia among older adults in the United Kingdom: a population-based study. *PLoS ONE*. 2013;8(9):e75131.
23. Myer L, Kuhn L, Stein ZA, et al. Intravaginal practices, bacterial vaginosis, and women's susceptibility to HIV infection: epidemiological evidence and biological mechanisms. *Lancet Infect Dis*. 2005;5(12):786–794.
24. Novak-Weekley SM, Marlowe EM, Poulter M, et al. Evaluation of the cepheid xpert flu assay for rapid identification and differentiation of Influenza A, Influenza A 2009 H1N1, and Influenza B Viruses. *J Clin Microbiol*. 2012;50(5):1704–1710.
25. O'neill J. Tackling Drug-resistant infections globally: final report and recommendations, 2016. Available at: <https://amr-review.org/Publications>.
26. Principi N, Esposito S. Antigen-based assays for the identification of influenza virus and respiratory syncytial virus: why and how to use them in pediatric practice. *Clin Lab Med*. 2009;29(4):649–660.
27. R ckerl R, Schneider A, Breitner S, et al. Health effects of particulate air pollution: a review of epidemiological evidence. *Inhal Toxicol*. 2011;23(10):555–592.
27. van Vugt SF, Verheij TJM, de Jong PA, et al. Diagnosing pneumonia in patients with acute cough: clinical judgment compared to chest radiography. *Eur Resp J*. 2013;42(4):1076–1082.
28. So what is Precision Medicine? Available at: <https://www.whitehouse.gov/precision-medicine>.
29. Streit S, Frey P, Singer S, et al. Clinical and haematological predictors of antibiotic prescribing for acute cough in adults in Swiss practices — an observational study. *BMC Family Practice*. 2015;16:15.
30. Thulin E, Sundqvist M, Andersson DI. Aminocyclitol (Mecillinam) resistance mutations in clinical isolates and laboratory-selected mutants of *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents and Chemother*. 2015;59(3):1718–1727.
31. Thurston GD, Kipen H, Annesi-Maesano I, et al. A joint ERS/ATS policy statement: what constitutes an adverse health effect of air pollution? An analytical framework. *Eur Respir J*. 2017;49:1600419.
32. Trento A, Casas I, Calder n A, et al. Ten years of global evolution of the human respiratory syncytial virus BA genotype with a 60-nucleotide duplication in the G protein gene. *J Virol*. 2010;84(15):7500–7512.
33. Walker B, Barrett S, Polasky S, et al. Looming global-scale failures and missing institutions. *Science*. 2009;325(5946):1345–1346.
34. Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax*. 2012;67(1):71–79.
35. World health statistics 2016: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. WHO, 2016. Available at: http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2016/en/