

УДК 616.24-002-07-08-053.2(048.8)

М.О. Гончарь, О.Л. Логвинова, Г.С. Сенаторова, Г.Р. Муратов

Сучасні принципи діагностики та лікування пневмонії, асоційованої з медичним доглядом, лікарняної і вентилятор-асоційованої пневмоній у дітей: Review Up To Date 2017

Харківський національний медичний університет, Україна
КЗОЗ «Харківська обласна дитяча клінічна лікарня», Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.8(88):82-92; doi 10.15574/SP.2017.88.82

Лікарняна та вентилятор-асоційована пневмонія — часта причина захворюваності і смертності дітей різних вікових груп, незважаючи на поліпшені сучасні умови респіраторної підтримки, широкий спектр антибактеріальної терапії (АБТ), можливості профілактики захворювання. Пневмонія, асоційована з медичним доглядом, має схожий з лікарняною пневмонією перебіг та включає епізод пневмонії у пацієнтів, які були госпіталізовані на термін ≥ 2 діб протягом останніх 90 діб, проживають у медичних установах, де потрібен постійний догляд, отримували внутрішньовенну терапію та/або хіміотерапію протягом останніх 30 діб, відвідували палату гемодіалізу. Метою даної публікації було зменшення ускладнень та смертності дітей з пневмонією, асоційованою з медичним доглядом, лікарняною і вентилятор-асоційованою пневмоніями шляхом ознайомлення дитячих пульмонологів, лікарів інтенсивної терапії, хірургів із сучасними рекомендаціями щодо діагностики та лікування. Авторами вивчено та проаналізовано рекомендації щодо принципів лікування пневмонії, асоційованої з медичним доглядом, лікарняної і вентилятор-асоційованої пневмоній та синтезовано сучасні уявлення відносно пацієнтів дитячого віку. Стаття ґрунтується на доказовій базі, сила та ступінь доказовості визначені в кожній рекомендації з менеджменту пацієнтів. Сучасна діагностика лікарняної пневмонії урахує терміни виникнення захворювання. У дітей із пізньою лікарняною пневмонією має місце висока частота мультирезистентної флори, у зв'язку з цим частіше обирається комбінована терапія. Дітям з ранньою лікарняною пневмонією призначають монотерапію антибіотиками. Більшість принципів антибактеріальної терапії лікарняної пневмонії належать до пневмонії, асоційованої з медичним доглядом. Етіологія вентилятор-асоційованої пневмонії пов'язана з аспірацією збудників з ротоглотки та з місць навколо ендотрахеальної манжети, що визначає перевагу неінвазивних методів вентиляції над механічною. В огляді наведені детальний алгоритм діагностики пневмонії, асоційованої з медичним доглядом, лікарняної і вентилятор-асоційованої пневмонії, а також диференційований підхід до антибактеріального лікування хворого.

Ключові слова: діти, лікарняна пневмонія, вентилятор-асоційована пневмонія, пневмонія, асоційована з медичним доглядом, діагностика, лікування.

Contemporary principles of diagnosis and treatment of pneumonia associated with medical care, hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia in children: Review Up To Date 2017

M.O. Gonchar, O.L. Logvinova, H.S. Senatorova, H.R. Muratov

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Communal Health Care Institution «Kharkiv Regional Children's Clinical Hospital», Kharkiv, Ukraine

Resume. Hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia are common causes of morbidity and mortality in children of different age groups, despite improved modern respiratory care, a wide range of antibiotic therapy, and the possibility of disease prevention. Pneumonia associated with medical care has a course similar to the hospital-acquired pneumonia and includes the episode of pneumonia in patients who were hospitalized for ≥ 2 days during the last 90 days; or live in health care facilities and need permanent care; received intravenous and / or chemotherapy for the last 30 days; visited the hemodialysis department.

The purpose of this publication is to reduce the complications and mortality rate of children with pneumonia associated with medical care, hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia by familiarizing pediatric pulmonologists, intensive care physicians, surgeons with current diagnostic and treatment recommendations. We have attempted to explore and analyze the data available from current sources on the principles of treatment for pneumonia associated with medical care, hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia, and to synthesize current concepts for childhood patients. The article is based on the evidence base, strength and degree of evidence defined in each recommendation on patient management. Modern diagnostics of hospital-acquired pneumonia takes into account the timing of onset of the disease. In children with the late-onset of hospital-acquired pneumonia there is a high frequency of multidrug-resistant flora, therefore, more frequent combination therapy is chosen. Children with the early onset of hospital-acquired pneumonia are prescribed monotherapy of antibiotics. Most of the antibiotic therapy principles, which applied to the treatment of hospital-acquired pneumonia, can be also applied to the management of pneumonia associated with medical care. The etiology of ventilator-associated pneumonia is associated with aspiration of pathogens from the oropharynx and from the sites around the endotracheal cuff, determines the advantage of non-invasive ventilation techniques over mechanical ones. The review provides a detailed algorithm for the diagnosis of pneumonia associated with medical care, hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia, as well as a differentiated approach to the antibiotic treatment of the patient.

Key words: children, hospital-acquired pneumonia, ventilator-associated pneumonia, pneumonia associated with medical care, diagnostics, treatment.

Современные принципы диагностики и лечения пневмонии, ассоциированной с медицинским уходом, больничной и вентилятор-ассоциированной пневмоний у детей: Review Up To Date 2017

М.О. Гончарь, О.Л. Логвинова, Г.С. Сенаторова, Г.Р. Муратов

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

КУОЗ «Харьковская областная детская клиническая больница», Украина

Больничная и вентилятор-ассоциированная пневмония — частая причина заболеваемости и смертности детей разных возрастных групп, несмотря на улучшенные современные условия респираторной поддержки, широкий спектр антибактериальной терапии (АБТ), возможности профилактики

заболевания. Пневмония, ассоциированная с медицинским уходом, имеет похожее с больничной пневмонией течение и включает эпизод пневмонии у пациентов, которые были госпитализированы на время ≥ 2 суток в течение последних 90 суток, проживают в медицинских учреждениях, где нужен постоянный уход, получали внутривенную терапию и/или химиотерапию в течение последних 30 суток, посещали палату гемодиализа. Целью данной публикации было уменьшение осложнений и смертности детей с пневмонией, ассоциированной с медицинским уходом, больничной и вентилятор-ассоциированной пневмониями путем ознакомления детских пульмонологов, врачей интенсивной терапии, хирургов с современными рекомендациями относительно диагностики и лечения. Авторами изучены и проанализированы рекомендации относительно принципов лечения пневмонии, ассоциированной с медицинским уходом, врачебной и вентилятор-ассоциированной пневмоний и синтезированы современные представления относительно пациентов детского возраста. Статья основана на доказательной базе, сила и степень доказательности определены в каждой рекомендации по менеджменту пациентов. Современная диагностика больничной пневмонии учитывает сроки возникновения заболевания. У детей с поздней больничной пневмонией наблюдается высокая частота мультирезистентной флоры, в связи с чем у них чаще выбирается комбинированная терапия. Детям с ранней больничной пневмонией назначают монотерапию антибиотиками. Большинство принципов антибактериальной терапии больничной пневмонии относятся к пневмонии, ассоциированной с медицинским уходом. Этиология вентилятор-ассоциированной пневмонии связана с аспирацией возбудителей из ротоглотки и вокруг манжеты, что определяет преимущество неинвазивных методов вентиляции над механической. В обзоре приведены детальный алгоритм диагностики пневмонии, ассоциированной с медицинским уходом, больничной и вентилятор-ассоциированной пневмонии, а также дифференцированный подход к антибактериальному лечению больного.

Ключевые слова: дети, больничная пневмония, вентилятор-ассоциированная пневмония, ассоциированная с медицинским уходом пневмония, диагностика, лечение.

Лікарняна пневмонія (Hospital-acquired pneumonia, HAP) — пневмонія, що виникла через ≥ 48 годин після госпіталізації у дітей, які не були інтубовані на момент госпіталізації [1,6].

Пневмонія, асоційована з медичним доглядом (Health care associated pneumonia, HCAP) має схожий з лікарняною пневмонією перебіг та включає епізод пневмонії у пацієнтів, які були госпіталізовані на термін ≥ 2 діб протягом останніх 90 діб; якщо діти проживають у медичних установах, де потрібен постійний догляд, отримували внутрішньовенну терапію та/або хіміотерапію протягом останніх 30 діб; відвідували палату гемодіалізу. Більшість принципів антибактеріальної терапії HAP належать до HCAP [6,9].

Вентилятор-асоційована пневмонія (ventilator-associated pneumonia, VAP) — пневмонія, що виникла через ≥ 48 годин після ендотрахеальної інтубації [6,9].

Лікарняна пневмонія в даний час є другою найбільш поширеною внутрішньолікарняною інфекцією і пов'язана з високою смертністю та захворюваністю. Частота HAP становить від 5 до 10 випадків на 1000 госпіталізованих пацієнтів, при цьому у пацієнтів з механічною вентиляцією частота захворювання збільшується в 20 разів. Наявність HAP подовжує термін перебування в лікарні в середньому на 7–9 днів на одного пацієнта і призводить до надмірної вартості лікування одного хворого. Сьогодні HAP визначається у 25% пацієнтів відділення інтенсивної терапії [1,9].

Вентилятор-асоційована пневмонія зустрічається у 9–27% усіх інтубованих хворих, захворюваність зростає з тривалістю вентиляції. Ризик VAP є найвищим на початку перебуван-

ня в лікарні та становить 3% на добу протягом перших 5 днів вентиляції, 2% на добу протягом 5–10 днів вентиляції та 1% на добу ≥ 10 діб вентиляції. Процес інтубації сам по собі сприяє підвищенню ризику VAP. У пацієнтів із гострою дихальною недостатністю, яким проводилась неінвазивна вентиляція, нозокоміальна пневмонія зустрічається рідше [9].

Рекомендації не мають на меті замінити клінічне судження, а, швидше, надати організаційну основу для менеджменту пацієнтів. Індивідуальні клінічні ситуації можуть бути надзвичайно складними, і судження фахівця, який є добре обізнаним з усією наявною інформацією про конкретного пацієнта, має важливе значення для оптимального клінічного рішення. Оскільки стають доступнішими нові лабораторні та клінічні дані, терапія часто потребує удосконалення, рекомендації можуть змінюватися з плином часу.

Сила даних рекомендацій і якість доказів ґрунтується на доказовій базі (табл. 1).

Класифікація лікарняної пневмонії [1]

I. За терміном виникнення:

- рання (early-onset) HAP (клінічні симптоми < 5 діб від госпіталізації);
- пізня (late-onset) HAP (клінічні симптоми ≥ 5 діб від госпіталізації)

II. За ступенем важкості:

- легкий ступінь — кашель/задишка/тахіпноє;
- середній ступінь — кашель/задишка/тахіпноє, без ускладнень та необхідності постійного кардіореспіраторного моніторингу;
- важка пневмонія — кашель/задишка та один із перерахованих нижче критеріїв: втягнення грудної стінки / ніздрі беруть

Таблиця 1

Сила рекомендацій і якість доказів*

Рівень доказовості	Баланс між БЕ і НЕ	Методологічна якість підтримки доказів	Контекст
<i>Сильні рекомендації</i>			
ВРД	БЕ>НЕ	Дані узгоджені за результатами РКД	Рекомендація може застосовуватися до більшості пацієнтів/обставин; далі результати дослідження навряд чи зміняться; висока впевненість в ефекті
ПРД	БЕ>НЕ	Дані РКД зі значними обмеженнями (неузгоджені результати, методологічні недоліки, напрями)	Рекомендація може застосовуватися до більшості пацієнтів у більшості обставин; далі дослідження (якщо виконується), ймовірно, буде мати важливий вплив на впевненість у оцінці ефекту і може змінити оцінку
НРД	БЕ>НЕ	Докази ≥ 1 РКД із серйозними недоліками або НД	Рекомендація може змінитися, коли стане доступною більш висока якість доказів; дослідження тривають
ДНРД	БЕ>НЕ	Докази ≥ 1 нерандомізованого дослідження з НД	Рекомендація може змінитися, коли більш висока якість доказів стає доступною
<i>Слабкі рекомендації</i>			
ВРД	БЕ=НЕ	Дані узгоджені з добре проведеним РКД або переконливий докази від нес-т.Д	Ефект може відрізнитися залежно від обставин/пацієнта або соціальних цінностей; подальші дослідження навряд чи можуть змінити впевненість в оцінці ефекту
ПРД	БЕ=НЕ	Дані РКД обмежені (некоректні результати, методологічні невірності)	Альтернативні підходи, які можуть бути впроваджені для деяких пацієнтів за певних обставин
НРД	НОЕ або ефекти шкодять	Дані від ≥ 1 нес-т.Д або непрямі дані РКД	Подальші дослідження, дуже ймовірно, мають значний вплив на впевненість в оцінці ефекту
ДНРД	Велика НОЕ	Дані від ≥ 1 локального нес-т. Д або 2 дуже рідких випадків	Інші альтернативи можуть мати однаковий вплив, ніяких даних про ефективність, результати дуже невизначені

Примітка: ВРД – високий рівень доказовості; ПРД – помірний рівень доказовості; НРД – низький рівень доказовості; ДНРД – дуже низький рівень доказовості; РКД – рандомізоване контрольоване дослідження; БЕ – бажані ефекти; НЕ – небажані ефекти; НД – непрямі докази; нес-т.Д – несистематичне дослідження; НОЕ – невизначеність в очікуваних ефектах.

участь у диханні; «рохкання» (у маленьких дітей особливо у віці <2 міс.);

- дуже важка пневмонія – кашель/задишка та один із перерахованих нижче критеріїв: відмова від грудного вигодовування, блювота, судоми, загальмованість або втрата свідомості; важкий респіраторний дистрес.

Основні положення діагностики та лікування НАР/НСАР/VAR

Скарги, анамнез захворювання, дані фізичального обстеження, на які слід звернути увагу при обстеженні дитини з пневмонією:

Скарги (*сильна рекомендація, високий рівень доказовості*) [9]:

1. Кашель та/або
2. Задишка та/або
3. Тахіпноє. **Частота дихання у дітей рахується за 1 хвилину!**

Тахіпноє встановлюється:

- за ЧД ≥ 60 дихальних рухів/хв у дітей <2 місяців;
- за ЧД ≥ 50 дихальних рухів/хв у дітей 2–11 місяців;
- за ЧД ≥ 40 дихальних рухів/хв у дітей 12 міс. – 5 років;
- за ЧД ≥ 20 дихальних рухів/хв у дітей >5 років.

4. Гіпертермія – часто висока (>39°C), однак може бути субфебрильна температура тіла або відсутність підвищення температури тіла (ознака важкого перебігу пневмонії).

Особливості анамнезу захворювання та життя. У ході обстеження важливо уточнити наступні питання [6,9]:

1. Коли почалось захворювання? Пацієнти з пізньою (late-onset) НАР (клінічні симптоми ≥ 5 днів від госпіталізації) частіше інфікуються мультирезистентними патогенами та мають вищу смертність, ніж хворі на ранню (early-onset) НАР (клінічні симптоми <5 днів від госпіталізації) (*помірна рекомендація, середній рівень доказовості*).

2. Місцезнаходження пацієнта в лікарні? Поширеність мультирезистентних мікроорганізмів залежить від кількості пацієнтів, типу лікарні та відділення інтенсивної терапії, що підкреслює потребу в моніторингу мікрофлори лікарні та її відділень (*помірна рекомендація, середній рівень доказовості*). Джерелами патогенів для НАР є медичні пристрої, навколишнє середовище (повітря, вода в зволожувачі, обладнання), інші пацієнти, персонал (*помірна рекомендація; середній рівень доказовості*).

3. Які коморбідні стани має пацієнт? Мультирезистентні мікроорганізми частіше виділя-

ються у пацієнтів з важкими хронічними захворюваннями, в осіб із факторами ризику розвитку пневмонії, асоційованої з медичним доглядом, пацієнтів з пізньою НАР та VAR (*помірна рекомендація, середній рівень доказовості*).

4. Чи передувала пневмонії операція? Чи приймав пацієнт антибіотики до госпіталізації? Чи користується пацієнт дихальними пристроями? Численні фактори колонізації, такі як важкість основного захворювання пацієнта, попередня операція, вплив антибіотиків, інших лікарських засобів, мають важливе значення в патогенезі НАР та VAR (*помірна рекомендація, середній рівень доказовості*).

5. Чи був інтубований пацієнт? Основний шлях інфікування VAR — аспірація збудників з ротоглотки та з місць навколо ендотрахеальної манжети, з подальшою емболізацією нижніх дихальних шляхів (*сильна рекомендація, середній рівень доказовості*). Шлунок та пазухи можуть бути потенційними резервуарами нозокоміальних патогенів, які сприяють бактеріальній колонізації ротоглотки, але їхній внесок є суперечливим, може відрізнятись залежно від групи ризику (*помірна рекомендація, середній рівень доказовості*). Рідко бактерії потрапляють у нижні дихальні шляхи гематогенним шляхом через інтравенозні катетери та з гастроінтестинального тракту.

6. Чи є фактори ризику для НСАР? До факторів ризику для НСАР належать госпіталізація протягом 2 днів або більше за попередні 90 днів; знаходження в будинку медичного догляду; амбулаторна інфузійна терапія (включаючи антибіотики); хронічний діаліз протягом 30 діб; амбулаторна обробка рани; мультирезистентні збудники у члена сім'ї; наявність імуносупресивних захворювань та/або терапії.

Фізикальне обстеження дітей з НАР/НСАР/VAR (*сильна рекомендація, високий рівень доказовості*). Перкусія: виявлення при-

туплення легеневого звуку. Аускультация: ослаблення везикулярного дихання, крепітація, інколи — бронхіальне дихання або везикулярне дихання [6,9].

Клінічну шкалу пульмональної інфекції (clinical pulmonary infection score — CPIS) використовують у дитини за умови підозри на НАР (рис. 1) [8].

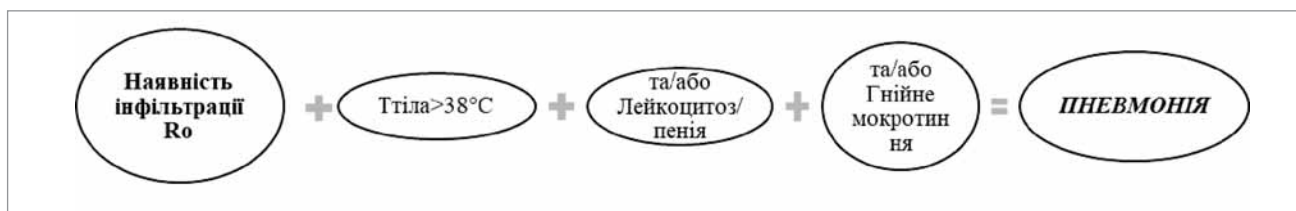
Лабораторна та інструментальна діагностика НАР/НСАР/VAR [6,9]

1. Клінічне дослідження крові — обов'язковий метод (*помірна рекомендація, помірний рівень доказовості*).

2. Цитотест — Gram stain (забарвлення за Грамом) може підвищити діагностичну цінність CPIS та є корисним для емпіричної терапії. Рекомендована методика напівкількісних культур ендотрахеальних аспіратів або мокротиння з попереднім мікроскопічним дослідженням. Трахеальні аспірати ростуть краще, ніж інвазивні культури.

3. Клінічне дослідження мокротиння / трахеального аспірату / бронхоальвеолярного лаважу — обов'язковий метод (*помірна рекомендація, помірний рівень доказовості*). Рекомендовані неінвазивні техніки (ендотрахеальний аспірат, індуковане мокротиння) із напівкількісними культурами (*слабка рекомендація, низький рівень доказовості*).

4. Мікробіологічне дослідження мокротиння / трахеального аспірату / бронхоальвеолярного лаважу. Обов'язковий метод для всіх пацієнтів з підозрою на НАР/НСАР/VAR (*сильна рекомендація, високий рівень доказовості*). Зразки секретів нижніх відділів дихальних шляхів повинні бути отримані у всіх пацієнтів з підозрою на НАР і зібрані до призначення антибіотиків. Зразки можуть включати ендотрахеальний аспірат, зразок бронхоальвеолярного лаважу або зіскрібок із слизової (*помірна рекомендація, середній рівень доказовості*). НАР, НСАР і VAR



Примітка. Наявність пневмонії визначається, якщо виявлені інфільтрати в легенях (часто мультифокальні в задніх і латеральних сегментах легень) та принаймні 2 із 3 клінічні ознаки (температура >38° С, лейкоцитоз або лейкопенія та гнійне мокротиння). Проте сьогодні існує дискусія з приводу чутливості CPIS: високий рівень доказовості мають клінічні критерії та рентгенографії у дітей з НАР/НСАР/VAR [6].

Рис.1. Клінічна шкала пульмональної інфекції (CPIS)

можуть бути спричинені широким спектром бактеріальних патогенів, бути полімікробними, і рідко обумовлені вірусними або грибовими патогенами в імунокомпетентних осіб (*слабка рекомендація, низький рівень доказовості*). Звичайні збудники НАР/VAR/НСАР включають аеробні грамнегативні бацили, такі як *P. aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* та види *Acinetobacter*. Інфекції, спричинені грампозитивними коками, такими як *Staphylococcus aureus*, особливо — резистентними до метициліну *S. aureus* (MRSA) (*помірна рекомендація, середній рівень доказовості*). Пневмонія, зумовлена *S. aureus*, частіше зустрічається у хворих на цукровий діабет, травми голови та у госпіталізованих у відділення інтенсивної терапії (*помірна рекомендація, середній рівень доказовості*). Поки важко зрозуміти значне зростання у зразках мокротиння / трахеобронхіального секрету коменсалів ротоглотки (*Str. viridans*, коагулаза-негативних стафілококів, *Neisseria* та видів *Corynebacterium*). Ці організми можуть викликати інфекцію у імунокомпрометованих дітей (СНІД, первинні іммунодефіцити) та у деяких імунокомпетентних пацієнтів. Якщо використовується CPIS, необхідне повторне мікробіологічне дослідження методом напівкількісних культур та клінічних оцінок кожні три доби (*сильна рекомендація, помірний рівень доказовості*).

5. Біохімічне дослідження крові (визначення сироваткових електролітів, АСТ, АЛТ, креатиніну, підрахунок СКФ) — обов'язковий метод для визначення важкості хвороби / коморбідності) (*помірна рекомендація, помірний рівень доказовості*).

6. Визначення насичення киснем артеріальної крові (за показаннями) у пацієнтів, що знаходяться на респіраторній підтримці (часто на штучній вентиляції легень) (*помірна рекомендація, помірний рівень доказовості*).

7. Мікробіологічне дослідження крові проводиться всім пацієнтам з НАР/VAR/НСАР, визнаючи, що позитивний результат може свідчити про наявність позалегеневої інфекції (*помірна рекомендація, помірний рівень доказовості*).

8. Біохімічні маркери пневмонії. Визначення СРБ не є обов'язковим для діагностики НАР/VAR/НСАР (*слабка рекомендація, слабкий рівень доказовості*). Підвищення рівня розчинного рецептора (sTREM-1) — предиктор пневмонії. Цей маркер разом з класичними клі-

нічними критеріями, результатами мікробіологічного дослідження, коли це є комерційно доступним, може бути цінним інструментом, що підвищує специфічність та підтримує чутливість діагностики НАР (*помірна рекомендація, помірний рівень доказовості*).

9. Пульсоксиметрія проводиться у всіх дітей з НАР/НСАР/VAR (*сильна рекомендація, помірний рівень доказовості*).

10. Рентгенографія органів грудної клітки (пряма та латеральна проекції). Усім неінтубованим пацієнтам рекомендовано проводити рентгенографію грудної клітки, переважно у поперечно-передній і бічній проекціях (*помірна рекомендація, помірний рівень доказовості*). Наявність нового або прогресуючого рентгенологічного інфільтрату з принаймні двома чи трьома клінічними ознаками (температура тіла >38°C, лейкоцитоз або лейкопенія, гнійні секрети) є найточнішими клінічними критеріями початку емпіричної терапії антибіотиками (*сильна рекомендація, помірний рівень доказовості*). Для пацієнтів із респіраторним дистрес-синдромом, для яких визначити погіршення рентгенографічного зображення важко, один із трьох клінічних критеріїв або інших ознак пневмонії, таких як гемодинамічна нестабільність або погіршення стану газів крові, є показанням для повторного проведення мікробіологічного дослідження трахеобронхіального вмісту або крові (*помірна рекомендація, середній рівень доказовості*).

11. Бронхоскопія / відкрита біопсія легень проводиться у дітей з важкою пневмонією для уточнення діагнозу та диференційної діагностики (*слабка рекомендація; слабкий рівень доказовості*).

Алгоритм діагностики НАР/НСАР/VAR за Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society наведений на рис. 2.

Показання до госпіталізації дитини з НАР/НСАР у відділення інтенсивної терапії [6,9]

Дитина з НАР/НСАР госпіталізується у відділення інтенсивної терапії, коли:

1. Дитина потребує інвазивної вентиляції з використанням ендотрахеальної трубки (*сильна рекомендація, високий рівень доказовості*).

2. За необхідності постійного кардіореспіраторного моніторингу, якщо дитина потребує неінвазивної вентиляції з позитивним тиском (тривалий позитивний тиск у дихальних шляхах або дворівневий позитивний тиск у дихальних шляхах) (*сильна рекомендація, дуже низький рівень доказовості*).

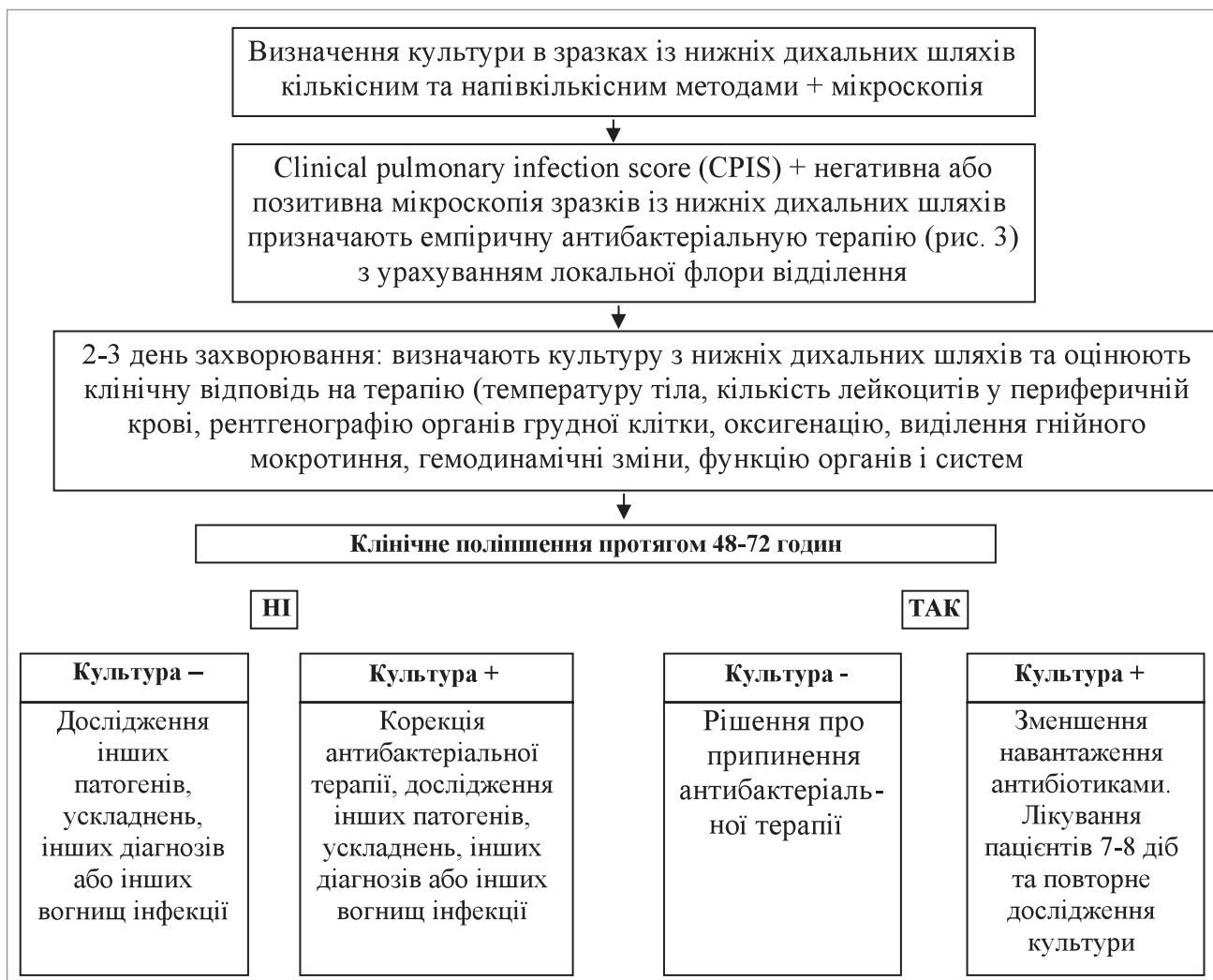


Рис. 2. Алгоритм діагностики НАР/НСАР/ВАР [6]

3. За необхідності постійного кардіореспіраторного моніторингу, якщо дитина має прогресуючу дихальну недостатність (*сильна рекомендація, середній рівень доказовості*).

4. За необхідності постійного кардіореспіраторного моніторингу, якщо має місце стійка

тахікардія, артеріальна гіпотензія або існує необхідність фармакологічної підтримки артеріального тиску чи перфузії (*сильна рекомендація, середній рівень доказовості*).

5. За необхідності постійного кардіореспіраторного моніторингу, якщо дитина має зміни

Таблиця 2

Критерії важкості лікарняної пневмонії щодо визначення показань до госпіталізації у відділення інтенсивної терапії¹

Великі критерії	Малі критерії
<ul style="list-style-type: none"> • інвазивна механічна вентиляція • шок • гостра потреба в NIPPV • гіпоксемія, яка вимагає $FiO_2 \geq 30\%$ 	<ul style="list-style-type: none"> • тахіпное/апное • збільшення роботи дихання (наприклад, ретракція, задишка) • PaO_2 / FiO_2 співвідношення < 250 • мультилобарна інфільтрація • PEWS (табл. 3) > 6 • психічна дисфункція • гіпотонія • плеврит • коморбідні стани (наприклад, HgbSS, імуносупресії, імунodefіцит) • метаболічний ацидоз

Примітки: 1. Дитина госпіталізується у відділення інтенсивної терапії за наявності ≥ 1 великого критерія або ≥ 2 малого критерія [6]. 2. FiO_2 – fraction of inspired oxygen; HgbSS – Hemoglobin SS disease; NIPPV – noninvasive positive pressure ventilation; PaO_2 – arterial oxygen pressure; PEWS – Pediatric Early Warning Score.

Таблиця 3

Школа ранніх дефектів ризику [6]

Ознаки	3	2	1	0
Поведінка	Нестямність або зниження реакції на біль	Неадекватна обставинам роздратованість та збудженість	Сонливість або роздратованість та збудженість	Пацієнт грається Поведінка відповідає віку
Кардіоваскулярні	Сірий колір шкіри, «біла пляма» >5 с або тахікардія >30 ударів вище за норму, або брадикардія	«Біла пляма» >4 с або тахікардія >20 ударів вище за норму	Бліда шкіра або «біла пляма» > 3 с	Бліда шкіра або «біла пляма» 1–2 с
Респіраторні	Брадипное з ретракцією та/або Необхідність у FiO ₂ ≥50%	Тахіпное >20 вище за норму. Участь допоміжної мускулатури в акті дихання. Необхідність 40–49% FiO ₂ або > 3 літрів за хвилину	Тахіпное >10 вище за норму. Участь допоміжної мускулатури в акті дихання. Необхідність 24–40% FiO ₂ або ≥2 літрів за хвилину	Частота дихання за віком. Ретракції немає

психічного стану через гіперкапнію або гіпоксемію в результаті пневмонії (*сильна рекомендація; низький рівень доказовості*).

6. Важкість хвороби, доповнена клінічними, лабораторними, рентгенологічними даними (*сильна рекомендація, низький рівень доказовості*).

У таблиці 3 наведена шкала ранніх факторів ризику, використання якої дає змогу підвищити своєчасність і точність діагностики пневмонії та визначити необхідність госпіталізації у відділення інтенсивної терапії.

Таким чином, наведені вище дані щодо встановлення тяжкої форми НАР/VAR/HCAR, уточнення показань до госпіталізації у відділення інтенсивної терапії та ранніх критеріїв розвитку ускладнень дозволять визначити модифіковані фактори ризику та призначити терапію.

Лікування НАР/VAR/HCAR [1–3,5,7,8]

Модифіковані фактори ризику пневмонії та методи їх уникнення:

1. *Інтубація/механічна вентиляція*. Слід уникати інтубації пацієнта, коли це можливо, адже інтубація підвищує ризик розвитку НАР до 21 разу. Неінвазивна вентиляція з позитивним тиском, з використанням маски — краща альтернатива для пацієнтів з обструктивним синдромом, гострою гіпоксемічною дихальною недостатністю або в імунокомпрометованих дітей. Використання пероральних ендотрахеальних та ороеастральних трубок може зменшити частоту лікарняної пневмонії (*слабка рекомендація, слабкий рівень доказовості*). Слід обмежити використання седативних і паралітичних засобів для зменшення аспірації

ротоглоткових бактерій (*помірна рекомендація, середній рівень доказовості*) [1].

2. *Аспірація, положення пацієнта та ентеральне харчування*. Інтубованих і неінтубованих пацієнтів, особливо під час годування, слід розташовувати за умови підняття головного кінця ліжка на 45°, це утримуватиме зменшує ризик розвитку НАР (*помірна рекомендація, середній рівень доказовості*). Ентеральне харчування — фактор ризику НАР через підвищений ризик аспірації шлункового вмісту. Водночас парентеральне харчування пов'язане з підвищеним ризиком внутрішньосудинних інфекцій, ускладнень катетеризації, втрати кишкових ворсинок. Пацієнтам у критичному стані ентеральне харчування рекомендовано з 1-го дня інтубації та вентиляції (*слабка рекомендація, слабкий рівень доказовості*). За необхідності тривалої назогастральної інтубації у дітей з бульбарними порушеннями рекомендована гастростомія (*помірна рекомендація, середній рівень доказовості*) [1].

3. *Модуляція колонізації*: оральні антисептики та антибіотики. Профілактика НАР пероральними системними антибіотиками (селективна деконтамінація шлунково-кишкового тракту) зменшує частоту НАР, але не рекомендована до рутинного використання. Модуляція колонізації проводиться для пацієнтів з коморбідною патологією, дітей з бульбарними порушеннями, за необхідності медикаментозного сну; у хворих, що мають оро-/назотрахеальні або назогастральні трубки (*помірна рекомендація, середній рівень доказовості*). Введення системних антибіотиків у перші 24 години після інтубації зменшує ризик VAR (*слабка*

рекомендація, слабкий рівень доказовості). Модуляція орофарингеальної колонізації за допомогою орального хлоргексидину перешкоджає розвитку НАР у деяких дітей, однак рутинне використання не рекомендується, через ймовірність розвитку мультирезистентності (слабка рекомендація, слабкий рівень доказовості) [1].

Селективна деконтамінація шлунково-кишкового тракту включає:

Короткий курс (4 дні) парентеральних антибіотиків для інгібіції потенційно патогенних мікроорганізмів. Для раніше здорових дітей рекомендовані β-лактамі антибіотики (цефотаксим 80–100 мг/кг/добу). Дітям з хронічним основним захворюванням (діабет, муковісцидоз) та пацієнтам, переведеним з інших медичних установ, призначають комбіновану терапію або антипсевдомонадний цефалоспорин (наприклад, цефтазидим 80–100 мг/кг/добу). Ентерально антимікробні препарати у вигляді пасти ПТА (Поліміксин Е, Тобраміцин та Амфотерицин В (за першими літерами)) призначають протягом усього лікування у відділенні інтенсивної терапії для деконтамінації флори ротоглотки і кишечника та набутих у відділенні інтенсивної терапії інфекцій. Суспензією 2% (0,5 мл) ПТА-пасти (100 мг поліміксину Е, 80 мг тобраміцину та 500 мг амфотерицину В) оброблять порожнину ротоглотки пальцем у стерильній рукавичці чотири рази на день. У випадку ендемічності метицилін-резистентного *S. aureus*

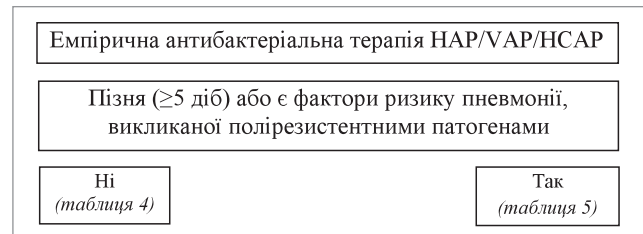


Рис.3. Алгоритм емпіричної антибактеріальної терапії НАР/VAP/HCAP [1–3,5,7,8]

(MRSA), тобто виявлення ≥1 позитивного зразка MRSA протягом шестимісячного періоду, у суспензію може додаватися розчин ванкомицину. Високий рівень гігієни та антимікробні препарати ПТА сприяють запобіганню НАР, VAP. Мікробіологічне дослідження проводиться після призначення селективної деконтамінації, а потім — двічі на тиждень [1].

Профілактика стрес-кровотечі, трансфузія та гіперглікемія

- За необхідності можлива профілактика стрес-кровотечі у дітей з НАР/VAP з будь-якими антагоністами H₂-рецепторів або сукральфатами (слабка рекомендація, слабкий рівень доказовості) [1].
- Переливання червоних кров'яних тілець та інших алогенних продуктів крові проводиться за суворими показаннями (слабка рекомендація, слабкий рівень доказовості) [1].
- Рекомендується підтримувати рівень глюкози в сироватці в межах від 80 до 110 мг/dl у пацієнтів відділення інтенсивної терапії (слабка рекомендація, слабкий рівень доказовості) [1].

Таблиця 4

Емпірична антибактеріальна терапія НАР/VAP/HCAP у дітей без факторів ризику щодо мультирезистентної флори, ранньої пневмонії (<5 діб від госпіталізації) та без інших захворювань, що обумовлюють важкість стану пацієнта [5–7]

Основні патогени	Антибіотики
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> Methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA) Antibiotic-sensitive enteric gram-negative bacilli	Ceftriaxone (50–100 мг/кг/добу кожні 12–24 години) Oxacillin, nafcillin та cefazolin можна призначати при виділенні MSSA, але не у дітей з VAP/HCAP
<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Enterobacter species</i> <i>Proteus species</i> <i>Serratia marcescens</i>	або Levofloxacin 16–20 мг/кг/добу кожні 12 годин для дітей 6 місяців — 5 років; 8–10 мг/кг/добу кожні 24 години для дітей 5–16 років. Максимальна добова доза — 750 мг; або Moxifloxacin 400 мг *1 раз на день у дітей підліткового віку з розвиненим скелетом, or Ciprofloxacin внутрішньовенно 30 мг/кг/добу кожні 12 годин
	або
	Ampicillin/sulbactam 75–100 мг/кг/добу, розділені на 3 дози
	або
	Ertapenem внутрішньовенно 30 мг/кг/добу кожні 12 годин дітям з 3 місяців до 12 років 15 мг/кг/добу кожні 12 годин (но не більше 1 г/добу)

Примітка. Частота стійких до пеніциліну *S. pneumoniae* і полірезистентних *S. pneumoniae* зростає; левофлоксацин або моксифлоксацин є препаратами вибору до ципрофлоксацину. Роль інших нових хінолонів, таких як гатіфлоксацин, не встановлена.

Емпірична антибактеріальна терапія НАР/VAR/HCAP у дітей з факторами ризику щодо мультирезистентної флори, пізньої пневмонії (≥5 діб від госпіталізації) та інших захворювань, що обумовлюють важкість стану пацієнта [5–7]

Основні патогени	Антибіотики
<i>Streptococcus pneumoniae</i> † <i>Haemophilus influenzae</i> Methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i> Antibiotic-sensitive enteric gram-negative bacilli <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Enterobacter species</i> <i>Proteus species</i> <i>Serratia marcescens</i> та <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Acinetobacter species</i> ¹ <i>Klebsiella pneumoniae</i> (ESBL+) ¹ та Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> ² (MRSA) <i>Legionella pneum</i> ²	Антипсевдомонадні цефалоспори (cefepime, ceftazidime, цефоперазон) 50–100 мг/кг/добу кожні 12–24 години або Антипсевдомонадні карбапенеми Imipenem — дітям з Мт <40 кг 60 мг/кг/добу з 6-годинними інтервалами; дітям з Мт ≥ 40 кг — 1–2 г/добу, розділених на 3–4 прийоми; Meropenem — 30–60 мг/кг/добу кожні 8 годин; дітям з Мт ≥50 кг — 1,5–3 г/добу, розділених на 3 прийоми або β-Lactam/β-lactamase інгібітори (комбінація піперациліну та тазобактаму) 337,5 мг/кг/добу (300 мг піперациліну / 37,5 мг тазобактаму) вводити кожні 8 годин. Не перевищуючи 4,5 г (4 г піперациліну / 0,5 г тазобактаму) кожні 8 годин або Монобатам: Aztreonam <2 років 90–120 мг/кг/добу, розподілені на 3–4 введення, ≥2 роки 150–200 мг/кг/добу, розподілені на 3–4 введення
	Плюс
	Антипсевдомонадні фторхінолони ¹ Levofloxacin 16–20 мг/кг/добу кожні 12 годин для дітей 6 місяців — 5 років; 8–10 мг/кг/добу кожні 24 години для дітей 5–16 років. Максимальна добова доза — 750 мг або Ciprofloxacin внутрішньовенно 30 мг/кг/добу кожні 12 годин або Аміноглікозиди ³ (амікацин, гентаміцин, тобраміцин) Амікацин — 15 мг/кг/добу кожні 8 годин або кожні 12 годин. Гентаміцин — 2–5 мг/кг/добу кожні 8 годин або кожні 12 годин. Тобраміцин <1 року — 4 мг/кг/добу кожні 12 годин; максимальна добова доза — 5 мг/кг маси тіла; ≥1 року 3 мг/кг/добу кожні 8 годин або Polymyxin B 2,5–3,0 мг/кг/добу кожні 12 годин Colistin ⁴ внутрішньовенно 4–6 мг/кг/добу (50,000–75,000 IU/кг/добу) розділені на 3 дози. Colistin ⁴ інгаляційно 40 мг (500,000 IU) кожні 12 годин при Мт ≥40 кг та 80 мг (1 млн IU) кожні 12 годин при Мт >40 кг
	Плюс ²
	Охазолідінони: Linezolid 30 мг/кг/добу кожні 8 годин для дітей <12 років; 20 мг/кг/добу кожні 12 годин для дітей ≥12 років або Glycopeptidasa: Vancomycin ² 40–60 мг/кг/добу кожні 6–8 годин або дозування для досягнення співвідношення AUC/MIC >400

Примітки: 1. Якщо підозрюється штам ESBL+, наприклад, *K. pneumoniae* або *Acinetobacter*, карбенем є надійним вибором. Якщо підозрюється *L. pneumophila*, слід застосовувати комбінований режим антибіотикотерапії, який включає макролід (наприклад, азитроміцин) або фторхінолон (наприклад, ципрофлоксацин або левофлоксацин), а не аміноглікозиди.

2. Якщо наявні фактори ризику MRSA або високий рівень захворюваності на MRSA в конкретному лікувальному закладі.

3. У пацієнтів з VAR рекомендується уникати аміноглікозидів, якщо доступні альтернативні антибіотики (слабка рекомендація, помірний рівень доказовості). Для пацієнтів з НАР рекомендовано не використовувати аміноглікозид як єдиний антипсевдомонадний препарат (сильна рекомендація, дуже низька якість). У пацієнтів з муковісцидозом рекомендується використовувати 2 антипсевдомонадні антибіотики.

4. У пацієнтів з VAR рекомендується уникати колістину внутрішньовенно, якщо альтернативні антибіотики мають адекватну грамнегативну активність. Лікування колістином може супроводжуватися антибіотик-асоційованою діареєю, викликаною *Clostridium difficile*, резистентність до антибіотиків та підвищувати вартість лікування (слабка рекомендація, помірний рівень доказовості).

Емпірична антибактеріальна терапія НАР/VAR/HCAP

Основні рекомендації щодо емпіричної антибактеріальної терапії наведені на рис. 3. (сильна рекомендація, сильний рівень доказовості) [1].

Підґрунтям вибору вірогідних патогенів є локальна флора закладу охорони здоров'я (помірна сила рекомендації, помірний рівень доказовості). Емпірична антибіотикотерапія

повинна бути розпочата негайно, оскільки затримки в застосуванні можуть призвести до надмірної смертності від НАР (помірна сила рекомендації, помірний рівень доказовості). Початкова емпірична терапія доцільна, якщо протокол вибору антибіотиків буде розроблений на основі рекомендацій, наведених у таблицях 5–6, та адаптований до локальної резистентності до антибіотиків, при цьому кожний лікувальний заклад збирає цю інфор-

мацію та оновлює її на регулярній основі (*помірна сила рекомендації, помірний рівень доказовості*). Під час вибору емпіричної терапії для пацієнтів, які нещодавно отримали антибіотик, слід використовувати інший клас антибіотиків (*помірна сила рекомендації, помірний рівень доказовості*) [6].

Хворих з НСАР слід лікувати з використанням рекомендацій, наведених у таблиці 5 (*помірна сила рекомендації, помірний рівень доказовості*) [6].

Емпірична терапія хворих з важкими НАР або VAP вимагає застосування антибіотиків в оптимальних дозах для забезпечення максимальної ефективності (*слабка сила рекомендації, слабкий рівень доказовості*). Початкова терапія повинна призначатися всім пацієнтам внутрішньовенно, з переходом на пероральну/ентеральну терапію (лінезолід, цефалоспорини 3 генерації, фторхінолони) у пацієнтів з хорошою клінічною відповіддю та функціонуючим кишковим трактом (*помірна сила рекомендації, помірний рівень доказовості*) [6].

Монотерапія до специфічних патогенів може застосовуватися для пацієнтів з важкими НАР і VAP за відсутності резистентних збудників (*слабка сила рекомендації, слабкий рівень доказовості*). Пацієнти в цій групі ризику спочатку повинні отримувати комбіновану терапію доти, доки не будуть відомі результати культури нижніх відділів дихальних шляхів і підтверджено, що можна використовувати один препарат (*помірна сила рекомендації, помірний рівень доказовості*). Комбінована терапія повинна бути використана, якщо пацієнти, імовірно, інфіковані мультирезистентними патогенами (*помірна сила рекомендації, помірний рівень доказовості*). Комбінована терапія збільшує вірогідність відповіді на емпіричну терапію (*слабка сила рекомендації, слабкий рівень доказовості*). Якщо пацієнти отримують комбіновану терапію за схемою (рис. 3, табл. 4 і 5), що містить аміноглікозид, аміноглікозид може бути призначений на 5–7 днів (*сильна рекомендація, сильний рівень доказовості*) [6].

Аерозольні антибіотики не довели свою користь при терапії VAP (*слабка сила рекомендації, слабкий рівень доказовості*). Однак вони можуть розглядатися як додаткова терапія у пацієнтів з мультирезистентними грамнегативними бактеріями, які не реагують на системну терапію (*сильна рекомендація, силь-*

ний рівень доказовості). Неадекватна терапія є основним фактором ризику смертності та тривалості перебування у пацієнтів з НАР (*помірна сила рекомендації, помірний рівень доказовості*). Слід докласти зусиль до скорочення тривалості терапії від традиційних 14–21 доби до 7 днів, за умови, що етіологічний патоген не є *P. aeruginosa*, і якщо пацієнт має хорошу клінічну відповідь (*слабка сила рекомендації, слабкий рівень доказовості*) [6].

Якщо *P. aeruginosa pneumoniae* задокументована, рекомендується комбінована терапія, адже при монотерапії доведена висока частота розвитку резистентності. Хоча комбінована терапія не обов'язково запобігає резистентності, комбінована терапія запобігає неефективному лікуванню пацієнтів (*помірна сила рекомендації, помірний рівень доказовості*). Пропонується призначати два антипсевдомонадних антибіотики з різних класів для емпіричного лікування VAP тільки у пацієнтів з факторами ризику: резистентність до антимікробної дії; при виявленні в ізолятах >10% стійких грамнегативних бактерій (*слабка сила рекомендації, слабкий рівень доказовості*). Для емпіричного лікування VAP без факторів ризику пропонується призначити один антибіотик, активний проти *P. aeruginosa* (*слабка сила рекомендації, слабкий рівень доказовості*) [6].

Для пацієнтів з НАР рекомендовано призначати антибіотики, активні проти *S. aureus* (*сильна рекомендація, дуже слабкий рівень доказовості*). Для пацієнтів з НАР з ймовірністю MRSA препаратами вибору є ванкоміцин або лінезолід (*сильна рекомендація, слабкий рівень доказовості*); якщо ймовірна MSSA та визначений низький ризик смерті — піперацилін-тазобактам, цефепім, левофлоксацин, імipенем або меропенем. Для пацієнтів з НАР, які лікуються емпірично, рекомендовано призначати антибіотики з двох різних класів з активністю проти *P. aeruginosa* та інших грамнегативних бактерій (*сильна рекомендація, дуже слабкий рівень доказовості*) [5–7].

Для ізольованої *Acinetobacter* найбільш активними є карбапенем, сульбактам, колістин та поліміксин. Не рекомендована комбінація колістин+ріфампіцин, що пов'язано зі збільшенням небажаних ефектів терапії (*помірна сила рекомендації, помірний рівень доказовості*). За резистентні до *Acinetobacter* у дітей ≥ 8 років можливе використання тайгецикліну: 8–12 років 2,4 мг/кг/добу, розподілені на 2 прийоми, >12 років — 100 мг/добу, розподілені на 2 при-

йоми. Дітям, молодшим за 8 років, тайгециклін не слід застосовувати через недостатній обсяг інформації про безпеку та ефективність препарату для цієї вікової групи [5–7].

Для ізольованої ESBL (Extended-spectrum beta-lactamases, ESBLs) *Enterobacteriaceae* слід уникати монотерапії цефалоспорином третього покоління. Найбільш активними агентами є карбапенеми (*помірна сила рекомендації, помірний рівень доказовості*) [5–7].

Необхідно враховувати додаткову терапію з інгаляційним аміноглікозидом або поліміксином для мультирезистентних грамнегативних бактерій, особливо у пацієнтів з відсутністю поліпшення (*сильна рекомендація, сильний рівень доказовості*) [6].

Лінезолід — це альтернатива ванкоміцину для лікування VAP, викликаної MRSA, при нирковій недостатності або якщо дитина отримує нефротоксичні агенти (*сильна рекомендація, сильний рівень доказовості*) [5,6].

У пацієнтів з НАР/VAP та резистентністю до карбапенему патоген може бути чутливий лише до поліміксину. Рекомендовані поліміксини внутрішньовенні — колістин або поліміксин В (*сильна рекомендація, помірний рівень доказовості*). Рекомендовано інгаляційно колістин (*слабка сила рекомендації, слабкий рівень доказовості*) [5–7]. Інгаляційний колістин має кращу фармакокінетику, ніж інгаляційний поліміксин В. Колістин для інгаляцій призначають відразу після змішування зі стерильною водою.

ЛІТЕРАТУРА

1. Antibiotics for hospital-acquired pneumonia in children. 2016. Cochrane Database of Systematic Reviews. [Electronic resource]. — URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD012239/full>
2. Antibiotics for hospital-acquired pneumonia in children. Protocol Intervention Authors, First published: 12 June 2016 [Electronic resource] / Jiang L., Dezhi Mu, Lingli Zhang [et al.]. — URL: <https://www.openpediatrics.org/assets/simulator/ventilator-simulator?>
3. Antimicrobial agents and related therapy / Kimberlin D.W., Brady M.T., Jackson M.A., Long S.S. // Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases, 30th, (Eds). — American Academy of Pediatrics, 2015. — P.871.
4. Finnish guidelines for the treatment of community-acquired pneumonia and pertussis in children / Tapiainen T., Aittoniemi J., Immonen J. [et al.] // Acta Paediatr. — 2016. — Vol.105(1). — P.39–43. Epub 2015 Nov 16.
5. Frymoyer A. Desired vancomycin trough serum concentration for treating invasive methicillin-resistant Staphylococcal infections / A. Frymoyer, B.J. Guglielmo, A.L. Hersh // Pediatr. Infect. Dis J. — 2013. — Vol.32. — P.1077.
6. Infectious Diseases Society of America (IDSA)/American Thoracic Society (ATS). 2016. Supplemental material for the management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. [Electronic resource]. — URL: http://www.idsociety.org/Organ_System/HospitalAcquiredVentilatorAssociatedPneumoniaHAPVAP.
7. Patel K. Balancing vancomycin efficacy and nephrotoxicity: should we be aiming for trough or AUC/MIC? / Patel K., Crumby A.S., Maples H.D. // Paediatr Drugs. — 2015. — Vol.17. — 97.
8. Pneumococcal pneumonia requiring hospitalization in US children in the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine era (abstract) / Olarte L., Barson W.J., Barson R.M. [et al.] // 9th World Congress of The World Society for Pediatric Infectious Diseases (WSPID), Rio de Janeiro, Brazil. November 2015.
9. Pneumonia in children: Inpatient treatment / J. William, M.D. Barson [Electronic resource]. — URL: <http://www.uptodate.com/contents/pneumonia-in-children-inpatient-treatment>
10. World Health Statistics 2015. [Electronic resource]. — URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/170250/1/9789240694439_eng.pdf?ua=1&ua=1.

Сведения об авторах:

Гончарь Маргарита Александровна — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии №1 и неонатологии ХНМУ. Адрес: г. Харьков, ул. Озерянская, 5; тел. (057) 772-51-77.
 Логвинова Ольга Леонидовна — д.мед.н., доц. каф. педиатрии №1 и неонатологии ХНМУ. Адрес: г. Харьков, ул. Озерянская, 5; тел. (057) 772-51-77.
 Сенаторова Анна Сергеевна — д.мед.н., проф. каф. педиатрии №1 и неонатологии ХНМУ. Адрес: г. Харьков, ул. Озерянская, 5; тел. (057) 772-51-77.
 Муратов Георгий Рафикович — к.мед.н., доц. каф. педиатрии №1 и неонатологии ХНМУ, главный врач КУОЗ «ОДКБ». Адрес: г. Харьков, ул. Озерянская, 5; тел.: (057) 372-75-21.

Статья поступила в редакцию 25.05.2017 г.