

ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

**ВЕДЕННЯ НАЙБІЛЬШ ПОШИРЕНИХ СТАНІВ У ДІТЕЙ ВІКОМ ДО
5-ТИ РОКІВ У КОНТЕКСТІ ІНТЕГРОВАНОГО ВЕДЕННЯ ХВОРОБ
ДИТЯЧОГО ВІКУ**

Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах

2016

Робоча група з адаптації клінічної настанови

| | |
|--------------------------------------|--|
| Крамарьов Сергій Олександрович | завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д.м.н., головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дитячі інфекційні хвороби» (згідно з наказом МОЗ України від 25.03.2015 № 83-к), заступник голови робочої групи з клінічних питань; |
| Ліщишина Олена Михайлівна | директор Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», ст.н.с., к.м.н., заступник голови робочої групи з методологічного супроводу; |
| Бекетова Галина Володимирівна | завідувач кафедри дитячих і підліткових захворювань Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Педіатрія» (згідно з наказом МОЗ України від 17.11.2014 № 622-к); |
| Булавінова Катерина Олександрівна | медичний експерт Дитячого фонду ООН (ЮНІСЕФ) в Україні; |
| Веселова Тетяна Володимирівна | асистент кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, к.м.н.; |
| Висоцька Ольга Іванівна | завідувач Українського медичного центру сімейної медицини Національного медичного університету імені О.О. Богомольця; |
| Гляделова Наталія Павлівна | доцент кафедри педіатрії № 2 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика; |
| Думчева Анастасія Юріївна | заступник голови Бюро Всесвітньої організації охорони здоров'я в Україні; |
| Івашко Галина Миколаївна | голова асоціації медичних сестер України; |

| | |
|-----------------------------------|--|
| Квашніна Людмила Вікторівна | завідувач відділення проблем здорової дитини та преморбідних станів Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології Національної академії медичних наук України», д.мед.н., професор; |
| Комар Світлана Вікторівна | завідувач Центром «Клініка для лікування дітей, хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД» Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» Міністерства охорони здоров'я України; |
| Криштопіна Ірина Олександрівна | головний педіатр департаменту охорони здоров'я Донецької облдержадміністрації; |
| Кухарська Наталія Генадійвна | асистент кафедри сімейної медицини Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика; |
| Матвієнко Ірина Миколаївна | старший науковий співробітник відділу проблем здорової дитини та преморбідних станів Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології Національної академії медичних наук України», к.м.н.; |
| Маковська Юлія Альбертівна | старший науковий співробітник відділу проблем здорової дитини та преморбідних станів Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології Національної академії медичних наук України», к.м.н.; |
| Матюха Лариса Федорівна | завідувач кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Загальна практика – сімейна медицина» (згідно з наказом МОЗ України від 18.09.2014 № 482-к); |
| Старець Олена Олександрівна | проректор з науково-педагогічної (міжнародної) роботи Одеського національного медичного університету, д.м.н., професор; |

- Ціхонь Зоя
Олексіївна
- доцент кафедри соціальної медицини, організації охорони здоров'я та медичного правознавства Державного вищого навчального закладу «Івано-Франківський національний медичний університет»;
- Чернишенко Тетяна
Іванівна
- директор «Центрального методичного кабінету підготовки молодших спеціалістів Міністерства охорони здоров'я України»;
- Шевченко Тетяна
Вікторівна
- голова громадської організації «Товариство лікарів-педіатрів Житомирської області», завідувач дитячим психоневрологічним відділенням Житомирської обласної психіатричної лікарні №1;
- Шунько Єлизавета
Євгенівна
- завідувач кафедри неонатології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Неонатологія» (згідно з наказом МОЗ України від 25.03.2015 № 83-к);
- Чернишова Людмила
Іванівна
- завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дитяча імунологія» (згідно з наказом МОЗ України від 25.03.2015 № 83-к);
- Ященко Юрій
Борисович
- завідувач наукового відділу організації медичної допомоги Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, професор кафедри неонатології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Педіатрія» (згідно з наказом МОЗ України від 25.03.2015 № 83-к).

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

| | |
|-----------------------------------|---|
| Горох Євгеній Леонідович | начальник Відділу якості медичної допомоги та інформаційних технологій Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», к.т.н.; |
| Мельник Євгенія Олександрівна | начальник Відділу доказової медицини Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»; |
| Мігель Олександр Володимирович | завідувач сектору економічної оцінки медичних технологій Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»; |
| Рубцова Євгенія Ігорівна | експерт Відділу методичного забезпечення новітніх технологій у сфері охорони здоров'я Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»; |
| Шилкіна Олена Олександрівна | начальник Відділу методичного забезпечення новітніх технологій у сфері охорони здоров'я Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України». |

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом

Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)



ADAPTE (Франція)
(Міжнародний проект з адаптації клінічних настанов)



Рецензенти

| | |
|--------------------------------|---|
| Котова Наталя Володимирівна | професор кафедри педіатрії №1, неонатології та біоетики Одеського національного медичного університету, д.м.н., професор; |
| Кривопустов Сергій Петрович | професор кафедри педіатрії №2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України, д.м.н., професор. |

Перегляд адаптованої клінічної настанови заплановано на 2019 рік

ЗМІСТ

Список скорочень

Передмова мультидисциплінарної робочої групи з адаптації клінічної настанови. Синтез настанови

Шкали доказів і градації рекомендацій

1. Амбулаторне ведення дітей віком від 2-х місяців до 5-ти років

1.1. Перевірка на наявність загальних ознак небезпеки

1.2. Перевірка на наявність основних симптомів

1.3. Ведення кашлю чи утрудненого дихання у дітей віком від 2-х місяців до 5-ти років

1.3.1. Класифікація стану дітей з кашлем чи утрудненим диханням

1.3.2. Ведення дітей з наявністю симптомів кашлю або утрудненого дихання

1.3.3. Ведення астмоїдного дихання

1.3.4. Подальше спостереження та наступний огляд

1.4. Ведення дітей з діареєю

1.4.1. Класифікація стану дітей з діареєю

1.4.2. Ведення діареї

1.4.3. Ведення зневоднення

1.4.4. Подальше спостереження та наступний огляд

1.5. Ведення дитини з проблемами вуха

1.5.1. Класифікація проблем з вухом

1.5.2. Ведення проблем з вухом

1.5.3. Подальше спостереження та наступний огляд

1.6. Ведення проблем з горлом

1.7. Ведення дитини з лихоманкою

1.7.1. Класифікація стану дитини з лихоманкою

1.7.2. Ведення дітей з лихоманкою

1.7.3. Подальше спостереження дитини з лихоманкою

1.8. Ведення дитини з порушенням харчування та анемією

1.8.1. Класифікація за станом харчування дитини та анемією

1.8.2. Ведення дітей з порушенням харчування

1.8.3. Подальше спостереження дітей з порушенням харчування та анемією

1.9. Оцінка годування дитини

1.10. Перевірка імунного статусу.

1.11. Оцінка інших проблем

1.12. Процедури лікування для хворих дітей

1.13. Направлення до стаціонару дітей віком від 2-х місяців до 5-ти років

2. Амбулаторне ведення немовлят віком від 0 до 2 місяців

2.1. Ведення дуже тяжкого захворювання та місцевої бактеріальної інфекції

2.1.1. Класифікація можливої бактеріальної інфекції

2.1.2. Ведення можливої бактеріальної інфекції

2.1.3. Подальше спостереження немовлят з місцевою бактеріальною інфекцією

2.2. Ведення жовтяниці

2.2.1. Класифікація жовтяниці

2.2.2. Ведення жовтяниці

2.2.3. Подальше спостереження немовлят з жовтяницею

2.3. Діарея у немовлят

2.4. Проблеми вигодовування або низька вага

2.5. Оцінка статусу імунізації

2.6. Оцінка інших проблем

2.7. Процедури лікування для немовлят

2.7.1. Направлення до стаціонару немовлят віком від 1-го тижня до 2-х місяців

2.7.2. Пероральні лікарські засоби

Список літератури

Список скорочень

| | |
|-------|--|
| АКН | адаптована клінічна настанова |
| ВР | відношення ризиків |
| ВООЗ | всесвітня організація охорони здоров'я |
| ДІ | довірчий інтервал |
| ІВХДВ | інтегроване ведення хвороб дитячого віку |
| ОРС | оральна регідраційна суміш |
| РКД | рандомізоване когортне дослідження |

ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ З АДАПТАЦІЇ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ. СИНТЕЗ НАСТАНОВИ

Дана клінічна настанова є адаптованим для системи охорони здоров'я України синтезом клінічних настанов:

1. WHO Recommendations for management of common childhood conditions. 2012

2. WHO Guidelines on Neonatal Seizures. 2011

3. SIGN 117. Management of sore throat and indications for tonsillectomy. 2010

4. The management of Community Acquired Pneumonia in Infants and Children older than 3 months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. 2011

5. Recommendations for management of common childhood conditions: evidence for technical update of pocket book recommendations: newborn conditions, dysentery, pneumonia, oxygen use and delivery, common causes of fever, severe acute malnutrition and supportive care. Geneva, WHO, 2012

6. Revised WHO Classification and Treatment of Childhood Pneumonia at Health Facilities. Evidence Summaries. Geneva. WHO. 2014

Реформування системи охорони здоров'я в Україні передбачає значні зміни у наданні, насамперед, первинної медичної допомоги. Тому, завдання розробки стандартів надання медичної допомоги дітям на первинній ланці є дуже актуальним.

Інтегроване ведення хвороб дитячого віку (ІВХДВ) – це комплексний підхід до охорони здоров'я дітей у віці до 5-ти років, центром якого є здоров'я дитини в цілому. Цей підхід включає як профілактичні, так й клінічні компоненти, що спрямовані на покращення якості медичної допомоги дітям. Ядром стратегії є клінічне ведення найбільш поширених захворювань у дітей до 5-ти років.

Метою впровадження стратегії ІВХДВ в Україні є сприяння процесам надання якісних медичних послуг дітям в закладах первинної медичної допомоги, покращення росту і розвитку дітей у віці до 5-ти років, зниження рівнів захворюваності та дитячої смертності, необґрунтованої госпіталізації, поліпрагмазії, а також, підвищенню рівня обізнаності батьків щодо догляду за дитиною та її розвитку.

Стратегія ІВХДВ включає три основних компоненти:

- покращення навичок медичних працівників у клінічному веденні хворих дітей;
- покращення системи охорони здоров'я;
- покращення практик догляду і харчування дітей, сприяння розвитку дитини на рівні сім'ї та громади.

Дана адаптована клінічна настанова (АКН) є інформаційним джерелом, що містить обґрунтування лікувальних, профілактичних та організаційних заходів клінічного ведення в закладах первинної медичної допомоги найбільш поширених станів у дітей від 0 до 5-ти років життя. Вона спрямована на запобігання поліпрагмазії та сприяє раціональному призначенню антибактеріальних лікарських засобів дітям. Дана стратегія включає оптимальний пакет надання первинної медичної допомоги дітям всіма категоріями медичних працівників.

Розробка уніфікованого клінічного протоколу з медичної допомоги дітям від 0 до 5-ти років в закладах первинної медичної допомоги у рамках стратегії ІВХДВ є надзвичайно важливим завданням, яке виконується в рамках реформування системи охорони здоров'я в Україні, та здійснено на основі доказів ефективності втручань, фармакотерапії та організаційних принципів її надання, що викладені в даній АКН.

ШКАЛИ ДОКАЗІВ І ГРАДАЦІЇ РЕКОМЕНДАЦІЙ

Оцінка сили доказів (рекомендації BOOЗ)

| Рівні доказовості | Обґрунтування |
|-------------------|--|
| Високий | Подальші дослідження навряд чи змінять впевненість в оцінці ефективності |
| Середній | Подальші дослідження, ймовірно, мають важливий вплив на впевненість в ефективності |
| Низький | Подальші дослідження, швидше за все, оцінять ефективність і, швидше за все, змінять оцінку |
| Дуже низький | Будь-яка оцінка ефективності дуже невизначена |

Критерії оцінки сили рекомендацій (рекомендації BOOЗ)

| Сила рекомендації | Обґрунтування |
|-------------------|--|
| Сильна | Робоча група впевнена, що бажані ефекти прихильності до рекомендації переважають небажані ефекти. |
| Слабка | Група дійшла висновку, що бажані ефекти прихильності до рекомендації, ймовірно, переважають небажані ефекти. Однак: рекомендація вивчалася тільки щодо певної групи населення, певного середовища або, коли нові докази можуть призвести до зміни рівноваги ризику та користі, або, коли переваги не виправдовують вартості або потреб в ресурсах за будь-яких обставин. |
| Не рекомендовано | Необхідні подальші дослідження. |

Рівні доведеності первинних даних та градація сили рекомендацій (настанова SIGN)

| Рівні доведеності первинних даних | |
|-----------------------------------|--|
| 1++ | Високоякісний мета-аналіз, систематичний огляд рандомізованих контрольованих випробувань (РКД) або РКД з дуже низьким ризиком систематичної помилки |
| 1+ | Належним чином проведений мета-аналіз, систематичні огляди РКД або РКД з низьким ризиком систематичної помилки |
| 1- | Мета-аналіз, систематичні огляди РКД або РКД з високим ризиком систематичної помилки |
| 2++ | Високоякісний систематичний огляд досліджень «випадок-контроль» або когортних досліджень Високоякісні дослідження «випадок-контроль» або когортні дослідження з дуже низьким ризиком похибки, систематичних помилок або відхилень і високою вірогідністю причинного зв'язку |

| | |
|---|---|
| 2+ | Належним чином проведені дослідження «випадок-контроль» або когортні дослідження з низьким ризиком помилки, систематичних помилок або відхилень і допустимою вірогідністю причинного зв'язку |
| 2- | Дослідження «випадок-контроль» або когортні дослідження з високим ризиком помилки, систематичних помилок або відхилень і значним ризиком того, що цей зв'язок не є причинним |
| 3 | Неаналітичні дослідження, наприклад, повідомлення про випадки, серії випадків |
| 4 | Думка експерта |
| Градація сили рекомендацій* | |
| A | Як мінімум один мета-аналіз, систематичний огляд або РКД, оцінені як 1++ і застосований для цільової популяції; або систематичний огляд РКВ або сукупність відомостей в основному з досліджень 1+, прямо застосованих для цільової популяції і які мають узгоджувані результати |
| B | Сукупність доказів включає 2++ дослідження, прямо застосовані до цільової популяції, мають узгоджувані результати; або мають результати досліджень з 1++ або 1+, що екстраполюються на цільову популяцію |
| C | Сукупність доказів включає 2+ дослідження, застосовані для цільової популяції, мають узгоджувані результати; або екстрапольовані докази з 2++ дослідженнями |
| D | Докази 3 або 4; або екстрапольовані дані з 2+ досліджень |
| Експертна думка щодо правильної практики | |
| ✓ | Рекомендована краща практика з клінічного досвіду розробників клінічної настанови |

**Рівні доказів рекомендацій пов'язані з силою доказів, на яких вони засновані. Вони не відображають клінічне значення рекомендацій.*

1. Амбулаторне ведення дітей віком від 2-х місяців до 5-ти років

Оцінка хворої дитини

Процедура проведення оцінки в даній віковій групі включає декілька важливих етапів, які повинні бути виконані медичним працівником, включаючи збір анамнезу, спілкування з особою, яка доглядає за дитиною, щодо проблеми у дитини; перевірка на наявність загальних ознак небезпеки; перевірка на наявність основних симптомів; перевірка стану харчування; оцінка годування дитини; перевірка статусу імунізації; а також оцінка інших проблем.

1.1. Перевірка на наявність загальних ознак небезпеки

У хворої дитини під час амбулаторного прийому можуть бути ознаки, що чітко вказують на наявність специфічної проблеми. Наприклад, у дитини може бути втягнення грудної клітки або ціаноз, що вказують на тяжку пневмонію. Однак, у деяких дітей можуть бути серйозні, неспецифічні ознаки, так звані «загальні ознаки небезпеки», що не вказують на конкретний діагноз. Наприклад у дитини, яка знаходиться в стані летаргії або без свідомості, може бути менінгіт, тяжка пневмонія або інше тяжке захворювання.

Наведені нижче ознаки небезпеки необхідно рутинно перевіряти у всіх дітей.

** У дитини були судоми під час даного захворювання або вони спостерігаються під час огляду.* Судоми можуть бути викликані лихоманкою. У такому випадку судоми не є небезпечним симптомом для здоров'я дитини. В інших випадках судоми можуть бути пов'язані з менінгітом, захворюваннями ЦНС або іншими небезпечними для життя проблемами. Всі діти, у яких були судоми під час даного захворювання, повинні розцінюватися як тяжко хворі.

** Дитина летаргічна або без свідомості.* Дитина без свідомості, найімовірніше, має дуже тяжке захворювання. Летаргічний стан дитини (дитина не спить, але не реагує на звуки і рухи) є дуже тяжким. Такі ознаки можуть бути обумовлені різними захворюваннями.

** Дитина не може пити чи смоктати грудне молоко.* Дитина, можливо, не може пити або тому, що вона дуже слабка, або вона не може ковтати. Не слід повністю покладатися на відомості, отримані від матері. Необхідно звернути увагу, як мати намагається годувати дитину грудьми або поїти.

** У дитини блювання після будь-якої їжі або пиття.* Блювання може бути ознакою тяжкого захворювання, проте, цю ознаку також необхідно відмітити, оскільки така дитина не зможе приймати лікарські засоби або рідини для регідратації.

Якщо у дитини є одна або кілька таких ознак, її стан необхідно класифікувати як тяжкий, і така дитина завжди потребує направлення до стаціонару. Дитина, у якої є будь-яка із загальних ознак небезпеки, обов'язково потребує термінового надання допомоги. Для того, щоб без зволікання почати лікування тяжкого захворювання, стан дитини необхідно швидко оцінити за

найбільш важливими загальними ознаками небезпеки та ознаками тяжкого захворювання і ризику смертельного наслідку. Крім того, необхідно забезпечити профілактику гіпоглікемії.

1.2. Перевірка на наявність основних симптомів

Після перевірки стану дитини на наявність загальних ознак небезпеки, медичний працівник повинен здійснити перевірку на наявність основних симптомів.

1.3. Ведення кашлю чи утрудненого дихання у дітей віком від 2-х місяців до 5-ти років

Дитину з кашлем і утрудненим диханням спочатку необхідно оцінити за загальними ознаками небезпеки. У такої дитини може бути пневмонія або інша тяжка респіраторна інфекція. Після перевірки стану на наявність ознак небезпеки, необхідно розпитати особу, яка доглядає за дитиною, за даним основним симптомом. Якщо у дитини є кашель чи утруднене дихання, необхідно спитати, як довго.

1.3.1. Класифікація стану дітей з кашлем чи утрудненим диханням

З метою оцінки хворої дитини з кашлем та утрудненим диханням використовуються наступні клінічні ознаки:

* *Частота дихання*, що дозволяє відрізнити дітей з пневмонією від дітей, у яких пневмонії немає.

* *Втягнення нижньої частини грудної клітки*, що вказує на тяжку пневмонію.

* *Стридор у стані спокою*, що дозволяє виявити хворих з тяжкою пневмонією або дуже тяжким захворюванням, які потребують направлення на стаціонарне лікування.

* *Астмоїдне дихання*

Жодна клінічна ознака не має кращого поєднання чутливості та специфічності щодо виявлення пневмонії у дітей віком менше 5-ти років, ніж частота дихання (а саме, прискорене дихання). Навіть аускультация, менш ефективна, ніж визначення однієї цієї ознаки.

Порогові значення для визначення прискореного дихання (значення, починаючи з якого, часте дихання розцінюється як прискорене) залежать від віку дитини. Підрахунок частоти дихання проводиться за 1 повну хвилину в стані спокою. Прискорене дихання у дітей віком від 2-х до 12-ти місяців визначається 50 дихальних рухів у хвилину або більше, а у дітей віком від 12-ти місяців до 5-ти років - 40 дихальних рухів у хвилину або більше.

При астмоїдному диханні дитині слід дати швидкодіючий аерозольний бронхолітик до 3-х разів через 15 – 20 хвилин та знову підрахувати частоту дихання та оцінити наявність втягнення грудної клітки. Потім стан дитини необхідно знову класифікувати.

Примітка: Специфічність ознаки частоти дихання щодо виявлення пневмонії залежить від домінуючого положення бактеріальної пневмонії серед місцевого населення. У районах з високим рівнем поширення вірусної пневмонії, частота дихання має відносно низьку специфічність. Тим не менш, навіть, якщо використання частоти дихання в деяких випадках призводить до надмірного лікування, це не має істотного значення порівняно з рутинним використанням антибактеріальних засобів для лікування усіх дітей з гострими респіраторними захворюваннями, як це відбувається в багатьох медичних закладах.

Термін «втягнення нижньої частини грудної клітки» означає рух всередину кісткової структури стінки грудної клітки під час вдиху і є важливою ознакою тяжкої пневмонії або дуже тяжкого захворювання. Ця ознака більш специфічна, ніж «міжреберні втягнення», що включають лише втягнення м'яких тканин між ребрами без участі кісткової структури стінки грудної клітки. У дитини є втягнення грудної клітки лише тоді, коли ця ознака постійно спостерігається у спокої. Збуджений стан, закладений ніс або смоктання грудного молока може викликати тимчасове втягнення грудної клітки.

Грунтуючись на поєднанні перерахованих вище ознак, дітей з кашлем або утрудненим диханням синдромально стан дітей можна класифікувати за трьома наступними категоріями:

1. Діти, стан яких може бути класифікований як «ТЯЖКА ПНЕВМОНІЯ АБО ДУЖЕ ТЯЖКЕ ЗАХВОРЮВАННЯ». Ця група включає дітей з будь-якою загальною ознакою небезпеки, або втягненням нижньої частини грудної клітки, або стридором у спокої. Діти з тяжкою пневмонією або дуже тяжким захворюванням, наймовірніше, інфіковані інвазивними бактеріальними організмами і страждають на захворювання, що можуть становити небезпеку для життя.

2. Діти, стан яких може бути класифікований як «ІМОВІРНО ПНЕВМОНІЯ», потребують амбулаторного лікування антибактеріальними препаратами у зв'язку з високою вірогідністю наявності у них бактеріальної пневмонії. Ця група включає всіх дітей з прискореним для свого віку диханням. Ознака прискореного дихання, як вважає ВООЗ, дозволяє виявити близько 80% дітей з пневмонією, які потребують лікування за допомогою антибактеріальних препаратів. Було доведено, що лікування, засноване на даній класифікації, знижує смертність [1].

3. Діти, стан яких може бути класифікований як «КАШЕЛЬ АБО ГОСТРЕ РЕСПІРАТОРНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ», не потребують лікування за допомогою антибактеріальних препаратів.

1.3.2. Ведення дітей з наявністю симптомів кашлю або утрудненого дихання

Дитину, стан якої було класифіковано як «ТЯЖКА ПНЕВМОНІЯ АБО ДУЖЕ ТЯЖКЕ ЗАХВОРЮВАННЯ», необхідно терміново направити до

стаціонару. Перед відправленням до стаціонару необхідно ввести першу дозу антибактеріального препарату.

Дітям віком від 2-х до 59-ти місяців з дуже тяжкою пневмонією або дуже тяжким захворюванням перед транспортуванням до стаціонару необхідно ввести першу дозу парентерального антибіотика - ампіцилін (або пеніцилін) та гентаміцин в якості першої лінії терапії.

- Ампіцилін: 50 мг/кг, або бензилпеніцилін: 50000 ОД/кг внутрішньом'язово/внутрішньовенно.

- Гентаміцин: 7,5 мг/кг внутрішньом'язово/внутрішньовенно.

(Сильна рекомендація, середня якість доказів)

Дані одного систематичного огляду, що включав два великі РКД порівняння дії бета-лактамів і гентаміцину проти хлорамфеніколу при дуже тяжкій пневмонії, продемонстрували докази того, що ампіцилін/пеніцилін і гентаміцин зменшують рівень терапевтичної невдачі порівняно з хлорамфеніколом (докази високого рівня). Існують докази середньої якості щодо тенденції до зниження смертності при лікуванні ампіциліном/пеніциліном і гентаміцином порівняно з хлорамфеніколом.

Перше РКД Duke et al. [2] провели в горах Папуа - Нової Гвінеї (1600-1800 м над рівнем моря), в якому взяли участь 1116 дітей віком від 2-х до 59-ти місяців з дуже тяжкою пневмонією за визначенням ВООЗ (модифіковане з метою включення серцевої недостатності в якості ознаки небезпеки). Учасники дослідження мали показники середнього насичення киснем 71%. 559 дітей отримували 100 мг/кг/добу хлорамфеніколу; 557 дітей отримували пеніцилін (200 мг/кг/добу) з гентаміцином (7,5 мг/кг/добу). Тривалість лікування склала 14 днів. Оцінювані показники: смерть, невдача лікування на 5-й день, повторна госпіталізація. Більшість дітей, які отримували пеніцилін/гентаміцин, потребували зміни антибіотика (60 проти 49), у той час як 147 (26%) дітей, які отримували хлорамфенікол і 123 (22%), які отримували пеніцилін і гентаміцин, мали несприятливі результати ($p = 0,11$, що не має суттєвого значення). 36 дітей, які отримували хлорамфенікол, та 29 дітей, пролікованих пеніциліном і гентаміцином, померли (різниця не має суттєвого значення). Більшість дітей з тяжкою пневмонією, які отримували хлорамфенікол порівняно з пеніциліном і гентаміцином, впродовж одного місяця були виписані зі стаціонару ($p = 0,03$).

В друге РКД (Asghar et al.) [3] були залучені декілька країн, 80% дітей проживали на рівні моря. В дослідженні брали участь діти віком від 2-х до 59-ти місяців, рандомізовані на 2 групи: 479 отримували хлорамфенікол (75 мг/кг/добу), 479 отримували амоксицилін (200 мг/кг/добу) та гентаміцин (7,5 мг/кг/добу). В цьому дослідженні середній показник сатурації киснем у дітей під час госпіталізації був вищим (88%) порівняно з результатами попереднього дослідження (дослідження в горах Папуа - Нової Гвінеї). Тривалість лікування складала 10 днів. Більшість дітей у групі хлорамфеніколу потребували заміни антибіотика (45 проти 26). Оцінювані показники: смерть або невдача лікування

на 5-й, 10-й та 21-й день. У більшості дітей виявлено невдачу лікування хлорамфеніколом на 5-й день (16% проти 11%; ВР 1,43, 95% ДІ 1,03-1,97), а також на 10-й і 21-й день. Загалом спостерігалась тенденція до зниження рівня смертності серед дітей, які отримували амоксицилін + гентаміцин, але це не було статистично достовірним.

Коментар робочої групи:

Гентаміцин, враховуючи фармакокінетику та фармакодинаміку, доцільно призначати 1 раз на добу у віковій дозі в якості першої медичної допомоги при симптомах небезпеки та у разі тяжкого захворювання перед направленням в стаціонар.

Дитина, стан якої було класифіковано як «ІМОВІРНО ПНЕВМОНІЯ», потребує амбулаторного лікування.

Дитині з імовірно пневмонією (не тяжкою пневмонією: тобто наявне прискорене дихання, але відсутні втягнення грудної клітки або ознаки небезпеки), слід призначити пероральний амоксицилін.

- З низькою поширеністю ВІЛ-інфекції дати амоксицилін принаймні 40 мг/кг/дозу двічі на добу впродовж 3 днів.

- З високою поширеністю ВІЛ-інфекції дати амоксицилін принаймні 40 мг/кг/дозу двічі на добу впродовж 5 днів.

(Слабка рекомендація, середня якість доказів)

Діти з нетяжкою пневмонією, які зазнали невдачу першої лінії терапії з амоксициліном, повинні мати можливість направлення до закладу, де є відповідна друга лінія терапії.

(Слабка рекомендація, експертна думка)

Рандомізовані дослідження не продемонстрували суттєвих відмінностей в ефективності різних пероральних антибіотиків для лікування нетяжкої пневмонії у дітей. Амоксицилін і ко-тримоксазол на сьогодні є найбільш доступними антибактеріальними препаратами. Амоксицилін в одному дослідженні продемонстрував більшу ефективність, ніж ко-тримоксазол в групі дітей для лікування тяжкої пневмонії. Немає істотної різниці між короткою тривалістю (3 дні) і довшою тривалістю (5 днів) курсу антибактеріальної терапії при нетяжкій пневмонії в умовах низької поширеності ВІЛ-інфекції.

В систематичному огляді Sajwani et al. [4] проведений аналіз результатів досліджень, які порівнюють короткий курс (3 дні) та тривалий курс (5 днів) різних пероральних антибіотиків.

Етіологічні дані були отримані в дослідженнях за участю госпіталізованих пацієнтів з тяжкою пневмонією. Серед загальних бактеріальних патогенів виявлено *Streptococcus pneumoniae* (17–37%), *Haemophilus influenzae* (0–31%) та *Staphylococcus aureus* (1–33%). Приблизно 25% дітей з пневмонією мають позитивний діагностичний вірусологічний тест.

Враховуючи обмеженість даних щодо етіології нетяжкої пневмонії, застосовували антибактеріальні препарати, які спрямовані на збудників, здатних викликати тяжку пневмонію. Існують обмежені дані щодо випадків резистентності до антибіотиків при лікуванні пневмонії. Існують дані, які демонструють резистентність збудників до ко-тримоксазолу *in-vitro*, що корелюють з несприятливим клінічним результатом при гострому середньому отиті. Дослідження Strauss et al. продемонстрували високий рівень терапевтичних невдач у дітей з тяжкою пневмонією, які отримували ко-тримоксазол в порівнянні з амоксициліном, але не зрозуміло чи було це пов'язано з резистентністю.

Було проведено чотири дослідження за участю 6 513 дітей, що порівнювали різну тривалість курсів застосування (3 дні проти 5 днів) однакових антибактеріальних препаратів. Два дослідження порівнювали амоксицилін тричі на добу (30-50 мг/кг/добу), і два дослідження порівнювали ко-тримоксазол. Це були рандомізовані подвійно сліпі плацебо-контрольовані дослідження. Зведений аналіз не виявив відмінностей у частоті одужання (ВР 0,99, 95% ДІ 0,98-1,01, n = 5892), частоті невдач (ВР 1,07, 95% ДІ від 0,92-1,25, n = 5892), частоті рецидивів (ВР 1,06, 95% ДІ 0,82-1,37, n = 2753) при тривалому курсі порівняно з коротким курсом лікування.

Nazir et al. [7] провели рандомізоване подвійно-сліпе плацебо-контрольоване дослідження, в якому порівнювали лікування пероральним амоксициліном з плацебо при нетяжкій пневмонії в чотирьох центрах Пакистану. В дослідженні брали участь діти, які відповідали критеріям ВООЗ для нетяжкої пневмонії: кашель або утруднене дихання та прискорене дихання (використовуючи критерії ВООЗ для визначення прискореного дихання залежно від віку). У дослідження було залучено 900 дітей, рандомізованих в дві групи по 450 дітей. На початку дослідження у 73-80% дітей зареєстровано в анамнезі лихоманку, у 30-50% зафіксовано температуру тіла > 37,8 °С. Разом з тим, 50-60% дітей мали стридор під час обстеження, тільки у 5-6% був стридор в анамнезі.

Використовуючи аналіз отриманих даних (всі рандомізовані пацієнти), на 3-й день у 50 (11,1%) дітей виявили відсутність ефекту від лікування в групі, які отримували амоксицилін та в 45 (10%) дітей у групі плацебо. Різниця не була статистично достовірною (відношення шансів 1,13, 95% ДІ 0,72-1,76). Загальна відсутність ефекту від лікування на 5-й день також була подібною між двома групами (ВШ 0,87, 95% ДІ 0,61-1,24). Аналіз отриманих даних відповідно до протоколу проведення дослідження виявив відсутність ефекту від лікування на 3-й день у 7,2% (31/431) дітей в групі амоксициліну та у 8,3% (37/442) в групі плацебо (ВШ 0,85, 95% СІ 0,50-1,43). Не було істотної різниці в рецидиві захворювання на 14-й день (ВШ 0,58, 95% ДІ 0,11-2,81).

Не було виявлено різниці між групами в кількості дітей, які потребують заміни антибіотиків, а також в кількості дітей, у яких розвинулися загальні

ознаки небезпеки, або кількості дітей, які потребують госпіталізації. Не було зареєстровано жодного випадку смерті.

Згідно з логістичним регресійним аналізом, відсутність ефекту від лікування була пов'язана з наявністю утрудненого дихання в анамнезі (ВШ 2,86, 95% ДІ 1,13-7,23) та температури $> 37,8$ °C під час огляду (ВШ 1,99, 95% ДІ 1,37-2,90).

Антибактеріальні препарати у дітей з нетяжкою пневмонією і стридором в Індії

Awasthi et al. [6] провели подвійно-сліпе багатоцентрове рандомізоване контрольоване дослідження в Індії, в якому амоксицилін (31-54 мг/кг/добу) порівнювали з плацебо для дітей віком від 2-х до 59-ти місяців з нетяжкою пневмонією та стридором (що чуто на відстані або під час аускультатії). У дослідження було включено дітей, які мали нетяжку пневмонію відповідно до критеріїв ВООЗ, не відповідали на застосування трьох доз аерозольного сальбутамолу та мали нормальну рентгенограму грудної клітки. Ці діти лікувалися амбулаторно пероральним сальбутамолом, а також амоксициліном або плацебо. Оцінювані результати: відсутність ефекту від лікування на 4-й день, розвиток тяжкої або дуже тяжкої пневмонії, гіпоксемія ($SpO_2 < 90\%$), збереження ознак нетяжкої пневмонії, стридору або лихоманки. Клінічний рецидив був визначений як випадок захворювання, що був клінічно вилікований на 4-й день від початку лікування, але на 11-14 день знову з'явилися ознаки пневмонії.

У дослідженні брали участь 3671 дитина: 836 у групі плацебо і 835 у групі амоксициліну. Повнота дослідження визначалась як неявка дитини на 14-й день для подальшого спостереження, і склала $< 5\%$. Вихідні характеристики обох груп були схожі: прихильність терапії з плацебо та амоксициліном було $> 95\%$, також не було відмінностей між групами в дотриманні призначень перорального сальбутамолу. Респіраторно-синцитіальний вірус був виявлений в назофарингеальних аспіратах у 48 з 778 дітей у групі плацебо (6,2%) і 40 з 780 дітей у групі амоксициліну (5,1%). Близько 15% дітей мали стридор, що було чуто на відстані; у інших хрипи було чуто тільки під час аускультатії.

При аналізі всіх рандомізованих пацієнтів було виявлено, що плацебо поступається амоксициліну: 24% дітей у групі плацебо і 19,9% у групі амоксициліну зазнали відсутності ефекту від лікування (різниця 4,2%, 95% ДІ 0,2-8,2). Не було різниці в темпах рецидиву. Клінічна невдача внаслідок розвитку тяжкої або дуже тяжкої пневмонії або гіпоксемії була схожою між групами.

Дані з обсерваційних досліджень і непрямі докази

Nazir et al. [7] продемонстрували, що 62% з 1 004 дітей з нетяжкою пневмонією і стридором мали відповідь на бронходилататори. Серед

респондентів лише 15% мали клінічне погіршення при подальшому спостереженні. Предикторами погіршення були: лихоманка $> 38^{\circ}\text{C}$ (ВШ 6,61, 95% ДІ 2,73-16,11); лихоманка в анамнезі (2,11, 95% ДІ 1,44-3,03); або вік від 1 до 11 місяців (ВШ 1,83, 95% ДІ 1,26-2,66).

Lochindarat et al. [8] вивчали відповідь на бронходилататори в проспективному обсерваційному дослідженні дітей з прискореним диханням або втягненням нижньої частини грудної клітки та стридором з подальшим спостереженням за дітьми, які мають нетяжку пневмонію відповідно до критеріїв ВООЗ та стридором. З 263 дітей з нетяжкою пневмонією і стридором, у 85% зареєстровано клінічний ефект від використання бронходилататорів з подальшим продовженням курсу, антибіотики в цій групі не призначались. При подальшому спостереженні симптоми зникли в 96% дітей на 3-й день, а в 97% на 5-7 день. Єдиним незалежним предиктором клінічного погіршення був вік від 1 до 11 місяців. Згідно з проведеним аналізом результатів дослідження, предикторами відсутності відповіді на бронходилататори у дітей з нетяжкою або тяжкою пневмонією і стридором були наступні фактори: вік від 12 до 59 місяців; лихоманка в анамнезі; відсутність стридору у родинному анамнезі; лихоманка $> 38,0^{\circ}\text{C}$; наявність втягнення нижньої частини грудної клітки.

Kabir et al. [9] в Бангладеші провели рандомізоване, багатоцентрове дослідження застосування антибіотиків в лікуванні бронхіоліту. У дослідженні взяли участь діти віком < 24 місяців з нежитем, кашлем, утрудненим диханням, втягненням грудної клітки і хрипами під час аускультатії, які були рандомізовані на три групи: ампіцилін (7 днів); пероральний еритроміцин (7 днів); група без антибіотиків. Всі діти отримали аерозольний сальбутамол, кисень (якщо $\text{SpO}_2 < 90\%$), внутрішньовенну інфузію, зондове харчування та аспірацію вмісту ротоглотки. Всього у дослідженні взяли участь 327 дітей, повнота дослідження склала 90%. Вихідні дані були схожі між групами. Не було жодних істотних відмінностей у клінічному поліпшенні між групами. Діти, які не отримували антибіотиків, мали значно більш коротку тривалість перебування в стаціонарі, ніж в групі дітей, що отримували антибіотики ($p < 0,001$). Для всіх дітей симптоми з боку органів дихання або симптоми з боку грудної клітки (тобто кашель, утруднене дихання, стридор, втягнення грудної клітки, тахіпное, тахікардія, хрипи, і крепітація) поступово покращилися на 4 день.

Cardoso et al. [10] досліджували дієвість критеріїв ВООЗ щодо виявлення пневмонії серед дітей із стридором. Проспективно були відібрані діти віком від 2 до 59 місяців з гострими інфекціями нижніх дихальних шляхів (ІНДШ), які перебували в педіатричному відділенні невідкладної медичної допомоги в п'яти лікарнях Бразилії. Стани були класифіковані як пневмонія, гострий бронхіт, бронхіоліт, гостра бронхообструкція, рецидивуюча бронхообструкція. Всі діагнози були встановлені трьома лікарями, незалежно один від одного: педіатр приймального відділення, пульмонолог і рентгенолог. Рентгенографія грудної клітки була проведена для всіх підозрілих випадків щодо пневмонії та

бронхіоліту. Якщо було зроблено рентгенографію грудної клітки, остаточний діагноз вимагав узгодження щонайменше двох із трьох лікарів.

Дані були проаналізовані для 390 дітей. Рентгенографія грудної клітки проводилася у 153 дітей. Діагнози: гострий бронхіт у 28 (7%) дітей, гострий бронхіоліт в 7 (2%), гостра бронхообструкція в 117 (30%), рецидивуюча бронхообструкція в 168 (43%) і пневмонія в 70 (18%; 15 з яких також мали рецидивуючу бронхообструкцію). Узгодженість між педіатрами та дитячими пульмонологами в постановці діагнозів була високою ($\kappa = 0,86$, 95% ДІ 0,82-0,90).

В цілому, критерії ВООЗ мали чутливість 84% і специфічність 19% у прогнозуванні пневмонії. Додавання лихоманки до критеріїв ВООЗ дещо знизило чутливість (до 81%), але покращило специфічність (до 46%). У дітей зі стридором, критерії ВООЗ мали чутливість 90% і специфічність 12% для прогнозування пневмонії. Додавання лихоманки знизило чутливість до 85%, але покращило специфічність до 42%. Здатність критеріїв ВООЗ прогнозувати пневмонію була набагато краще у дітей без стридору (чутливість 76% і специфічність 62%). Додавання лихоманки до критеріїв не вплинуло на чутливість і підвищило специфічність до 70%.

Mathews et al. [11] провели проспективне когортне дослідження в педіатричному відділенні невідкладної медичної допомоги в США, щоб визначити клінічні предиктори розвитку пневмонії у дітей із стридором. У дослідженні брали участь діти (< 18 років) із стридором, виявленим під час обстеження, і, яким було зроблено рентгенографію грудної клітки з метою діагностики пневмонії. Діагноз пневмонія був встановлений рентгенологічно та потребував консенсусу двох незалежних рентгенологів.

У дослідженні брали участь 526 пацієнтів; 75% були < 5 років. Загалом, у 26 пацієнтів була пневмонія. У 81% пацієнтів з пневмонією була в анамнезі лихоманка порівняно з 58% пацієнтів без пневмонії (відношення правдоподібності позитивного результату тесту: 1,39, 95% ДІ: 1,13-1,70); $p < 0,02$). 50% пацієнтів з пневмонією мали температуру <38,0 °C при огляді порівняно з 25% пацієнтів без пневмонії (відношення правдоподібності позитивного результату тесту: 2,03, 95% ДІ 1,34-3,07; $p < 0,01$). 73% пацієнтів з пневмонією у відділенні невідкладної допомоги мали температуру < 38,0 °C порівняно з 38% пацієнтів, які не мали пневмонії (відношення правдоподібності позитивного результату тесту: 1,92, 95% ДІ: 1,48-2,49; $p < 0,001$). Серед афебрильних дітей (температура <38 °C) з бронхообструкцією пневмонія була дуже рідко (2,2%, 95% ДІ: 1,0-4,7).

Докази і резюме висновків

Рандомізовані дослідження не продемонстрували істотних відмінностей в ефективності різних пероральних антибіотиків для лікування нетяжкої пневмонії у дітей. Амоксицилін і ко-тримоксазол найбільш широко доступні антибіотики. В одному дослідженні було доведено більшу ефективність

амоксициліну порівняно з ко-тримоксазолом. Немає істотної різниці між короткотривалим (3 дні) та довготривалим (5 днів) курсом антибактеріальної терапії при нетяжкій пневмонії в умовах низької поширеності ВІЛ-інфекції.

Систематичний огляд [12, 13] описував дослідження, що порівнювали короткостроковий курс (3 дні) різних пероральних антибіотиків порівняно з довготривалим курсом (5 днів).

Вибір антибіотика

Три дослідження порівнювали пероральний ко-тримоксазол з пероральним амоксициліном. В дослідженні брали участь 3952 дітей (2067 в групі ко-тримоксазолу і 1885 в групі амоксициліну) віком від до 2 до 59 місяців з нетяжкою пневмонією за визначенням ВООЗ. Одне дослідження [13] також включало дітей з тяжкою пневмонією. Два були подвійно сліпі, рандомізовані контрольовані дослідження, з відповідним прихованим порядком розподілу по групах. Третє дослідження було плацебо неконтрольованим та кластер-рандомізованим. Первинні результати: клінічне одужання та клінічна невдача. Порівнюючи амоксицилін з ко-тримоксазолом, зведений аналіз не продемонстрував різниці ні в частоті клінічної невдачі (ВР 1,09, 95% ДІ 0,93-1,27; 3 дослідження), ні частоті клінічного одужання (ВР 0,99, 95% ДІ від 0,96-1,01; 2 дослідження).

Одне плацебо неконтрольоване РКД порівнювало пероральний левофлоксацин з пероральною ко-амоксиклавулоновою кислотою. У дослідженні взяли участь 708 дітей (у тому числі 270 дітей < 5 років) з інфільтратами на рентгенограмі грудної клітки і щонайменше двома клінічними ознаками пневмонії. Не було жодної різниці між двома групами в швидкості одужання на 10-17 день після завершення лікування дітей < 5 років (ВР 1,02, 95% ДІ 0,93-1,11).

Два РКД за участю 393 дітей порівнювали азитроміцин з ко-амоксиклавулоновою кислотою у дітей з пневмонією підтвердженою рентгенологічно та клінічно. Терапевтична невдача через 2 тижні суттєво не відрізняється між групами (ВР 1,20, 95% ДІ 0,45-3,21).

Одне дослідження в Чилі, в якому брало участь 47 дітей віком від 1-го місяця до 14-ти років з рентгенологічно та клінічно підтвердженою бактеріальною пневмонією, порівнювало пероральний азитроміцин та пероральний амоксицилін. У дітей, які отримували азитроміцин, суттєво частіше, ніж у пацієнтів, які отримували амоксицилін ($p < 0,009$), нормалізувалася рентгенограма грудної клітки на 7-й день. Однак, клінічна відповідь на 3-й, 7-й і 14-й дні суттєво не відрізнялася.

Одне плацебо неконтрольоване РКД за участю 100 дітей віком від 2-х місяців до 12-ти років з нетяжкою пневмонією в Нігерії порівнювало амоксицилін з ко-амоксиклавулоновою кислотою. Частота одужання з ко-амоксиклавулоновою кислотою (або 10,44, 95% ДІ 2,85-38,21) була вищою; однак, приховування порядку розподілу учасників було неадекватним.

Відкрите багатоцентрове рандомізоване дослідження за участю 68 дітей віком від 2-х до 16-ти років з рентгенологічно підтвердженою пневмонією порівнювало пероральний азитроміцин з пероральним еритроміцином. Не було виявлено істотної відмінності в клінічному одужанні чи несприятливих клінічних результатах.

Етіологія і чутливість до антибіотиків Grant et al. (2009) [14]

Етіологічні дані були отримані з досліджень госпіталізованих пацієнтів з тяжкою пневмонією. Загальні бактеріальні патогени: *Streptococcus pneumoniae* (17–37%), *Haemophilus influenzae* (0–31%) та *Staphylococcus aureus* (1–33%). Приблизно 25% пацієнтів з пневмонією мали позитивний діагностичний тест на віруси.

Враховуючи обмеженість даних щодо етіології нетяжкої пневмонії, застосовували антибактеріальні препарати спрямовані на збудників, здатних викликати тяжку пневмонію. Існують обмежені дані щодо явища резистентності до антибіотиків при пневмонії. Наявні дані, що демонструють резистентність до ко-тримоксазолу *in-vitro*, які корелюють з несприятливим клінічним результатом при гострому середньому отиті. Хоча дослідження Strauss et al. продемонстрували високий рівень терапевтичних невдач у дітей з тяжкою пневмонією, які отримували ко-тримоксазол в порівнянні з амоксициліном, але не зрозуміло чи було це пов'язано з резистентністю.

Тривалість лікування

Було проведено чотири дослідження за участю 6 513 дітей, що порівнювали різну тривалість курсів застосування (3 дні проти 5 днів) однакових антибактеріальних препаратів. Два дослідження порівнювали амоксицилін тричі на добу (30-50 мг/кг/добу), і два дослідження порівнювали ко-тримоксазол. Це були рандомізовані подвійно сліпі, плацебо-контрольовані дослідження. Зведений аналіз не виявив відмінностей у частоті одужання (ВР 0,99, 95% ДІ 0,98-1,01, n = 5892), частоті невдач (ВР 1,07, 95% ДІ від 0,92-1,25, n = 5892), частоті рецидивів (ВР 1,06, 95% ДІ 0,82-1,37, n = 2753) при довготривалому курсі порівняно з короткочасним курсом лікування.

Коментар робочої групи:

*Робоча група вважає доцільним включити дані з дослідження проф. Чернишової Л.І., в якому визначали рівень резистентності до антимікробних препаратів *S. pneumoniae*, виділених з носоглотки дітей до 5 років у м. Києві та Київській області.*

В результаті дослідження було виявлено високий рівень мультирезистентності пневмокока до антибіотиків, що створює проблеми для вибору препаратів при емпіричній терапії пневмококової інфекції. З огляду на це було запропоновано наступні рекомендації щодо раціональної антибіотикотерапії, враховуючи чутливість до антибіотиків.

1. Оскільки поширеність пневмококів до амоксициліну/клавуланату є значною (кожен третій ізолят), а резистентність бактерій до амоксициліну

можна подолати шляхом збільшення дози антибіотика, то для емпіричного лікування пневмококової інфекції більш доцільно застосовувати високодозний режим терапії.

2. При клінічній неефективності бензилпеніциліну більш доцільно використовувати цефалоспорини III покоління, а від призначення цефуроксиму слід утриматись, оскільки 56,8% пеніцилін-резистентних штампів мали до нього підвищений рівень резистентності.

3. Використання еритроміцину та азитроміцину для емпіричної терапії пневмококової інфекції у дітей є не виправданим через високий рівень резистентності (33%) до них пневмокока.

4. Враховуючи тотальну нечутливість пневмококів, ципрофлоксацин не повинен застосовуватись як системно, так і місцево на слизові оболонки, для лікування та профілактики бактеріальної інфекції, ймовірно спричиненої пневмококом.

5. Ко-тримоксазол у зв'язку з низькою антипневмоковою активністю не повинен використовуватись для лікування та хіміопрфілактики пневмококової інфекції.

6. Цефотаксим, цефтриаксон, ванкомицин та меропенем можуть розглядатись як вдала альтернатива для лікування інфекції, спричиненої резистентними до інших антибіотиків штамми пневмокока завдяки їх найвищій антипневмоковій активності.

Переваги та ризики

Амоксицилін і ко-тримоксазол найбільш широко доступні антибіотики для нетяжкої пневмонії. Дослідження Strauss et al. передбачає високий рівень невдач лікування тяжкої пневмонії ко-тримоксазолом порівняно з амоксициліном.

Дослідження тривалості терапії амоксициліном, стисло викладені нижче, були оцінені і узагальнені в доповіді консультативної групи ВООЗ [15]. Дослідження в регіонах з низькою поширеністю ВІЛ-інфекції продемонстрували однакову ефективність короткочасної (3 дні) та довготривалої (5 днів) терапії. Перевагами короткострокової терапії є збільшення комплайенсу, зниження вартості лікування, а також менша експозиція для розвитку потенційних побічних ефектів антибактеріальних препаратів. Тим не менш, скорочені курси не були достатньо вивчені в регіонах з високою поширеністю ВІЛ-інфекції, де значно більш захворюваність тяжкою бактеріальною пневмонією серед ВІЛ-інфікованих осіб. Передбачається, що скорочений 3-денний курс лікування повинен бути вивчений, перш ніж буде реалізований в даних умовах.

Прийнятність та доцільність

Амоксицилін і ко-тримоксазол широко доступні препарати. Пероральний амоксицилін був кращим в якості першої лінії терапії порівняно з ко-

тримоксазолом, оскільки він ефективний як при нетяжкій, так і тяжкій пневмонії в регіонах з низькою поширеністю ВІЛ-інфекції. У регіонах з високою поширеністю ВІЛ, амоксицилін також є кращим, оскільки пероральний ко-тримоксазол рекомендується для профілактики пневмоцистної пневмонії. Пероральний амоксицилін також може бути рекомендований в якості терапії першої лінії для дітей з тяжкою пневмонією, які добре засвоюють їжу, що має полегшити засвоєння препарату.

1.3.3. Ведення астмоїдного дихання

Дослідження використання аерозольних бронхолітиків для лікування астмоїдного дихання у дітей зі скаргами на кашель і/або утруднене дихання були підтримані ВООЗ. Мультицентрове, проспективне дослідження, проведене в Пакистані та Таїланді [16, 17] оцінювало клінічну ефективність застосування до трьох циклів інгаляцій швидкодіючим бронхолітичним засобом (сальбутамол) у дітей віком від 1-го до 59-ти місяців з астмоїдним диханням, що виявляється при аускультатії або чутно на відстані, у поєднанні з задишкою і/або втягненням нижньої частини грудної клітки. Лікування пацієнтів проводилося в амбулаторному режимі з подальшим обстеженням на 3-й і 5-й день. Результати даних досліджень продемонстрували необґрунтовано неадекватну діагностику пневмонії у більшості дітей з подальшим призначенням антибактеріальних препаратів при фактичній відсутності показань щодо призначення. Результати також показують, що у значній більшості дітей з астмоїдним диханням, у яких отримано добрий ефект від призначення бронхолітиків, триває позитивна динаміка при подальшому амбулаторному веденні без антибіотиків.

Дітям з астмоїдним диханням і задишкою і/або втягненням нижніх відділів грудної клітки показане пробне застосування швидкодіючих бронхолітичних засобів (до трьох циклів), перш ніж їм буде поставлений діагноз пневмонія та призначені антибактеріальні препарати. На одну дозу інгаляційного розпилення слід брати 0,5 мл сальбутамолу, розчиненого у 2,0 мл стерильної води.

Якщо стан дитини класифікований як «ЙМОВІРНО ПНЕВМОНІЯ» чи «КАШЕЛЬ АБО ГОСТРЕ РЕСПІРАТОРНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ» та після першого призначення швидкодіючого аерозольного бронхолітика астмоїдне дихання зникло, дитині призначають інгаляції сальбутамолу протягом 5-ти днів.

Сальбутамол для лікування астмоїдного дихання

а) Діти з гострою обструкцією/астмою та бронхоспазмом повинні отримати інгаляції сальбутамолу з використанням дозуючого інгалятора із спейсерним пристроєм для зняття бронхоспазму.

(Сильна рекомендація, низька якість доказів)

б) Пероральний сальбутамол не слід використовувати для лікування

гострої або персистоючої обструкції за винятком випадків, коли аерозольний сальбутамол не доступний. Також немає доцільності використання перорального сальбутамолу в якості тесту відповіді на бронхолітик.

(Сильна рекомендація, низька якість доказів)

Докази та резюме висновків

Огляд, проведений Експертною Комісією з відбору та використання основних лікарських засобів (2008), був присвячений тому, чи слід залишати пероральний сальбутамол в примірному переліку ВООЗ основних лікарських засобів, що застосовуються в педіатрії [18]. Огляд визначив п'ять досліджень, які порівнювали функціональні тести зовнішнього дихання серед хворих на астму, які отримували пероральний сальбутамол, аерозольний або їх поєднання. Більшість досліджень продемонстрували, що інгаляційний сальбутамол має перевагу в поліпшенні функції легенів, є більш ефективним при низьких дозах, і, отже, викликає менше побічних ефектів, ніж пероральний сальбутамол. Тим не менш, пероральний сальбутамол досі залишається ефективним бронхолітиком, крім того в одному дослідженні було визначено, що бронхолітична дія перорального сальбутамолу триває довше, ніж інгаляційного.

Одне рандомізоване дослідження, в якому брали участь 780 дітей з нетяжкою або тяжкою пневмонією згідно з критеріями ВООЗ та стридором, вивчало стандартні дозування перорального (390 дітей) та інгаляційного (390 дітей) сальбутамолу. Діти амбулаторно отримували антибактеріальні препарати та бронхолітики. 66 дітей в групі перорального бронхолітика і 62 дітей у групі інгаляційного зазнали невдачу лікування на 5-й день, але ця різниця не мала статистичної значущості (ВР 0,94, 95% ДІ 0,68-1,29).

1.3.4. Подальше спостереження та наступний огляд

Якщо кашель чи повторні епізоди утрудненого дихання тривають у дитини більше ніж 2 тижні, дитину слід направити на обстеження. Мати слід проінформувати про стани, що потребують негайного повторного звернення. Наступний огляд дитини, стан якої було класифіковано як ІМОВІРНО ПНЕВМОНІЯ, слід здійснити через 2 дні. За наявності класифікації КАШЕЛЬ АБО ГОСТРЕ РЕСПІРАТОРНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ» наступний огляд дитини здійснюють через 5 днів.

1.4. Ведення дітей з діареєю

Якщо у дитини є діарея, слід запитати, як довго вона триває та чи є домішки крові у випорожненнях.

1.4.1. Класифікація стану дітей з діареєю

Класифікація зневоднення

Всіх дітей з діареєю необхідно оцінити для того, щоб визначити тривалість діареї, чи є кров у випорожненнях, а також чи є зневоднення. Для

того, щоб визначити ступінь зневоднення використовується кілька клінічних ознак:

* **Загальний стан дитини.** Залежно від ступеня зневоднення дитина з діареєю може бути летаргічною або без свідомості (це також є загальною ознакою небезпеки) або виглядати неспокійною/роздратованою. Тільки ті діти, яких ніяк не можна заспокоїти, повинні бути визнані неспокійними або хворобливо роздратованими.

* **Запалі очі.** Очі дитини із зневодненням можуть виглядати запалими. У дитини з тяжким порушенням харчування і видимим виснаженням (тобто, у дитини з аліментарним маразмом) очі можуть постійно виглядати запалими, навіть, якщо у дитини немає зневоднення. Незважаючи на те, що ознака «запалі очі» є менш надійною у дитини з видимим виснаженням, вона все одно може бути використана для класифікації ступеня зневоднення дитини.

* **Реакція дитини, коли їй пропонують пити.** Дитина не може пити, якщо вона не може набирати рідину в рот і ковтати її. Наприклад, дитина не може пити, оскільки вона летаргічна або без свідомості. Дитина п'є погано, якщо вона ослаблена і не може пити без сторонньої допомоги. Дитина може ковтати рідину тільки, якщо її внести дитині в рот. У дитини є ознака «п'є з жадібністю, спрага», якщо дитина явно хоче пити. Подивіться, чи тягнеться дитина до чашки або ложки, коли їй пропонують воду. Коли воду прибирають, чи виглядає дитина засмученою тому, що ще хоче пити. Якщо дитина п'є тільки, якщо їй активно пропонують воду і більше не хоче пити, значить у такої дитини немає ознаки «п'є з жадібністю, спрага».

* **Еластичність шкіри.** Перевірте еластичність шкіри за допомогою тесту шкірної складки. Після відпускання шкірна складка розправляється або дуже повільно (більше 2 секунд), або повільно (складка залишається на коротку мить) або негайно. У дитини з аліментарним маразмом (тяжке порушення харчування) шкірна складка може розправлятися повільно навіть, якщо у дитини немає зневоднення. У дитини із зайвою вагою або з набряком шкірна складка може розправлятися негайно навіть, якщо дитина зневоднена.

Після того, як дитина була оцінена за рівнем зневоднення, у особи, що доглядає за дитиною, необхідно запитати як довго у дитини триває діарея і чи є кров у випорожненнях. Це дозволить виявити дітей з затяжною діареєю та дизентерією.

Ґрунтуючись на поєднанні наведених вище клінічних ознак, діти з діареєю класифікуються за трьома наступними критеріями:

* **Діти з тяжким зневодненням,** які потребують негайного проведення внутрішньовенної інфузії, назогастрального або перорального відновлення рідини відповідно до рекомендацій ВООЗ, описаними в Плані В. Дитину з тяжким зневодненням необхідно терміново направити до стаціонару, по дорозі продовжувати проводити лікувальні заходи згідно з Планом В. Якщо мати дитини годує її грудним молоком, слід порадити продовжувати грудне вигодовування.

У хворих є тяжке зневоднення, якщо в організмі є дефіцит рідини, що перевищує 10 відсотків загальної ваги тіла. У дитини тяжке зневоднення, якщо у неї є поєднання наступних двох ознак:

- дитина летаргічна або непритомна
- не може пити чи п'є погано
- запалі очі
- шкірна складка розправляється дуже повільно.

* **Діти з помірним зневодненням**, які потребують активного перорального лікування за допомогою розчину ОРС відповідно до клінічних рекомендацій ВООЗ, описаних в Плані Б.

До цієї групи входять діти з поєднанням наступних двох ознак:

- неспокійна/роздратована
- запалі очі
- п'є з жадібністю/спрага
- шкірна складка розправляється повільно.

У дітей з помірним зневодненням дефіцит рідини в організмі становить від 5 до 10 % від загальної ваги тіла. Така класифікація включає як «легке», так і «середнє» зневоднення, тобто терміни, використовувані в більшості посібників з педіатрії.

* **Діти з діареєю, у яких немає зневоднення**

У хворих з діареєю, але без ознак зневоднення, зазвичай є дефіцит рідини в організмі, однак, цей дефіцит не перевищує 5 відсотків загальної ваги тіла. Незважаючи на те, що у таких дітей відсутні характерні ознаки зневоднення, їм необхідно давати більше рідини, ніж зазвичай, відповідно до розробленого ВООЗ Плану Лікування А з метою профілактики зневоднення.

Класифікація затяжної діареї

Зтяжна діарея - це епізод діареї, з кров'ю у випорожненнях або без неї, який почався як гостре захворювання і триває протягом принаймні 14-ти днів. Зтяжна діарея зазвичай супроводжується втратою ваги і часто тяжкими некишковими інфекціями. Багато дітей з зтяжною діареєю страждають від порушення харчування. Зтяжна діарея майже ніколи не зустрічається у немовлят, що знаходяться на виключно грудному вигодовуванні.

Всіх дітей, у яких діарея триває впродовж 14-ти днів або більше, необхідно класифікувати, ґрунтуючись на наявності або відсутності зневоднення.

* **Діти з тяжкою зтяжною діареєю**, у яких також є будь-який ступінь зневоднення, потребують проведення спеціального лікування і повинні бути спрямовані до стаціонару.

Направлення до стаціонару є необхідністю. Як правило, перед госпіталізацією насамперед необхідно почати лікування зневоднення, за винятком тих випадків, коли у дитини є ще інша тяжка класифікація.

* **Діти з зтяжною діареєю**, у яких немає ознак зневоднення, яких

можна безпечно вести амбулаторно принаймні на початковому етапі.

Правильне годування є найбільш важливим аспектом лікування більшості дітей з затяжною діареєю. Завданнями лікувального харчування є: тимчасово знизити в раціоні харчування обсяг молока тварин (або лактози); забезпечити організм достатнім обсягом енергії, білка, вітамінів і мінеральних речовин для того, щоб сприяти процесу відновлення в пошкодженій слизовій оболонці кишки, а також поліпшити статус харчування; уникнути використання продуктів харчування і напоїв, які можуть підсилити діарею; а також забезпечити під час періоду одужання прийом адекватного обсягу їжі для корекції будь-якого порушення харчування.

Рутинне лікування затяжної діареї за допомогою протимікробних засобів не є ефективним. Однак, деякі діти страждають від некишкових (або кишкових) інфекцій, що вимагають проведення спеціального протимікробного лікування. Затяжна діарея у таких дітей не припиниться до тих пір, поки такі інфекції не будуть правильно діагностовані і не буде проведено відповідне лікування.

Класифікація діареї з наявністю крові у випорожненнях

Матір або особу, яка доглядає за дитиною з діареєю, необхідно запитати чи є у дитини кров у випорожненнях.

* Захворювання дитини класифікується як дизентерія, якщо мати чи особа, яка доглядає за дитиною, підтверджують наявність крові в калі дитини.

Діарея з кров'ю у дітей зазвичай є ознакою інвазивної кишкової інфекції, яка представляє підвищений ризик захворюваності та смертності. Дизентерія становить близько 10% усіх епізодів діареї у дітей у віці < 5-ти років, однак, дизентерія викликає до 15% усіх смертельних випадків при діареї.

1.4.2. Ведення діареї

Застосування оральних регідратаційних сумішей з низькою осмолярністю

Наукове обґрунтування

У підсумку двадцятирічних досліджень, спрямованих на вдосконалення препаратів для оральної регідратаційної терапії (ОРС), була розроблена нова формула, яку в даний час рекомендують (ВООЗ) ЮНІСЕФ. Нова формула, яка містить дещо менше натрію і глюкози, ніж раніше, не тільки сприяє зниженню інтенсивності діареї та блювання у дітей з гострою діареєю нехолерної етіології, але також, крім усього іншого, значно знижує потребу в призначенні внутрішньовенної регідратаційної терапії. Ці нові низькоосмолярні ОРС включені до примірного переліку основних лікарських засобів ВООЗ.

Результати проведених досліджень свідчать про те, що ефективність розчинів ОРС при лікуванні дітей з гострою діареєю, не обумовленою холерою, підвищується при зниженні в них концентрації натрію до 75 мекв/л, глюкози - до 75 ммоль/л і сумарної осмолярності - до 245 мосм/л. У дітей, які отримують такі розчини, необхідність проведення позапланової додаткової інфузійної

терапії знижується на 33%, інтенсивність діареї знижується приблизно на 20%, а частота епізодів блювання - приблизно на 30%.

Оскільки низькоосмолярні ОРС розчини володіють підвищеною ефективністю, ВООЗ і ЮНІСЕФ в даний час рекомендують країнам використовувати і виробляти такі розчини замість раніше прийнятих ОРС із сумарною осмолярністю 311 мосм/л.

1.4.3. Ведення зневоднення

Тяжке зневоднення

ВООЗ, План Лікування В

Якщо немає іншої важкої класифікації, ВВ рідини повинні бути введені в амбулаторії згідно з Планом Лікування В, ВООЗ. Введіть ВВ рідини 100 мл/кг. Кращим і комерційно доступним є розчин Лактату Рінгера. Фізіологічний розчин не корегує ацидоз і не заповнює втрати калію, але може бути використаний. Цілісні розчини глюкози і декстрози не припустимі для використання при лікуванні важкого зневоднення.

Якщо внутрішньовенне вливання неможливе, рекомендується термінове направлення до стаціонару для ВВ лікування.

Якщо транспортування до стаціонару займає більше 30 хвилин, рідини повинні бути введені через назогастральний зонд. Якщо це неможливо і дитина може пити, дайте розчин ОРС перорально.

Помірне зневоднення

ВООЗ, План Лікування Б.

Дайте початкове лікування за допомогою ОРС впродовж чотирьох годин. Приблизний обсяг необхідної ОРС (в мл) може бути розрахований шляхом множення ваги дитини (в кг) на 75; впродовж цих чотирьох годин матір повільно дає дитині рекомендований об'єм ОРС чайною ложкою або ковтками з чашки. Примітка: якщо дитина перебуває на грудному вигодовуванні, годування грудним молоком має тривати.

Через чотири години дитину повторно оцінюють, повторно класифікують за рівнем зневоднення, а також має розпочатися годування; раннє відновлення годування важливо для забезпечення потреби організму в калії і глюкозі.

Якщо немає ознак зневоднення, лікування дитини переводиться на План А. Якщо ще зберігається помірне зневоднення, План Б повинен бути повторений. Якщо у дитини тепер тяжке зневоднення, лікування повинно бути переведено на План В.

Немає зневоднення

ВООЗ, План Лікування А

План А сконцентрований на трьох правилах лікування вдома: давайте додаткову рідину, продовжуйте годування і порадьте особі, яка доглядає за дитиною, коли слід звернутися до лікаря (якщо у дитини з'являється кров у випорожненнях, дитина погано п'є, стан погіршується або не покращується через три дні).

Рідину необхідно дати з самого початку діареї, дитина повинна пити стільки, скільки хоче. У багатьох випадках правильне домашнє лікування може попередити зневоднення. ОРС можуть бути використані амбулаторно для попередження зневоднення. Однак, інші зазвичай доступні в домашніх умовах рідини можуть бути менш дорогими, більш придатними і майже так само ефективними. Багато рідин, які зазвичай п'є дитина, можуть бути також використані для домашнього лікування, особливо коли їх дають з їжею.

Рекомендована домашня рідина повинна бути:

Безпечна при призначенні у великих обсягах. Необхідно уникати дуже солодкого чаю, сухих напоїв і підсолоджених фруктових напоїв. Через високий вміст цукру ці напої часто є гіперосмолярними (< 300 мОсм/л). Вони можуть викликати осмотичну діарею, посилення зневоднення і гіпернатріємію. Також необхідно уникати рідин з проносною дією і стимулянтів (наприклад, кава, деякі медіцальні чаї або витяжки).

Проста в приготуванні. Рецепт повинен бути добре відомий, а приготування не повинно вимагати багато зусиль або часу. Необхідні інгредієнти і мірний посуд повинні бути легко доступні і недорогі.

Прийнятна. Рідина повинна бути такою, щоб мати була не проти давати її своїй дитині з діареєю, і щоб дитина її з готовністю вживала.

Ефективна. Рідини, які безпечні, є також ефективними. Найбільш ефективними є рідини, що містять вуглеводи, білок і трохи солі. Тим не менш, майже такий же результат досягається при вільному вживанні рідини одночасно з продуктами додаткового харчування, що містять сіль.

Антибактеріальна терапія для лікування діареї за наявності крові у випорожненнях

Вибір антибактеріальних препаратів, придатних для лікування дизентерії, став досить обмеженим. Тетрациклін, ампіцилін і ко-тримоксазол, які раніше застосовували в якості антибіотиків першого ряду, нині вже не ефективні. Штами шигел нерідко виявляють чутливість *in vitro* до таких антибактеріальних засобів як фуразолідол, гентаміцин, цефалоспорини ранніх поколінь і амоксицилін. Однак при пероральному застосуванні ці препарати, включаючи гентаміцин, клінічно не ефективні щодо шигел і тому їх застосовувати в цих випадках не рекомендується.

а) Діти з діареєю і кров'ю у випорожненнях (тобто дизентерія) повинні отримати ципрофлоксацин в якості першої лінії терапії. Цефтриаксон застосовують в якості другої лінії терапії у тяжкохворих дітей, коли місцева антимікробна чутливість не відома.

- Ципрофлоксацин: 15 мг/кг/дозу двічі на добу впродовж 3-х днів

- Цефтриаксон: 50-80 мг/кг на добу впродовж 3-х днів

(Сильна рекомендація, низька якість доказів)

б) Коли відома місцева антимікробна чутливість, повинні бути дотримані локальні рекомендації.

(Сильна рекомендація, низька якість доказів)

Існують дані, що, незважаючи на докази з РКД, існує специфічне лікування шигельозної дизентерії, ці рекомендації стосуються кривавої діареї, оскільки у більшості випадків не буде проведено тест до лікування.

Все більш широке поширення резистентності до ампіциліну, ко-тримоксазолу, хлорамфеніколу, налідиксової кислоти, тетрацикліну, гентаміцину, а також цефалоспоринів 1-го і 2-го покоління робить їх менш ефективними для лікування. Також існують дані щодо резистентності до ципрофлоксацину, і, отже, виникає необхідність постійного нагляду за резистентністю до лікарських засобів.

Була низька якість доказів з двох систематичних оглядів, нещодавно оновленого огляду Cochrane та огляду Children Health Epidemiology Reference Group BOOЗ (CHERG), щодо ефективності більшості антибактеріальних препаратів в залежності від антимікробної чутливості (TRAA, 2010). Огляди підтвердили сучасні рекомендації BOOЗ і поточну практику, оскільки неможливо рекомендувати конкретний антибіотик або групу антибактеріальних препаратів, які б були універсально ефективними через значні відмінності у антимікробній чутливості.

В огляд Cochrane увійшли всі РКД, що порівнювали ефективність одного антибіотика та плацебо або ефективність різних антибіотиків у дітей, а також у дорослих. Серед РКД, включених до цього систематичного огляду, були два рандомізованих контрольованих дослідження, які порівнювали антибіотик і плацебо або відсутність антибактеріальної терапії, та 14 РКД, які порівнювали ефективність різних антибактеріальних схем для лікування шигельозної дизентерії. У дослідженні взяли участь 1748 дітей, які були рандомізовані на підставі клінічних симптомів дизентерії до бактеріологічного підтвердження. Таблиці GRADE демонструють низької та середньої якості докази того, що антибактеріальна терапія значно зменшує кількість дітей з дизентерією при подальшому спостереженні порівняно з відсутністю терапії (Kabir et al., 1986; Rodriguez et al., 1989).

Огляд мав два первинні результати щодо ефективності. Перший первинний результат: діарея при подальшому спостереженні, повідомили всі, крім трьох досліджень (Kabir et al., 1986; Gotuzzo et al., 1989; Islam et al., 1994); тривалість спостереження склала 5 днів в 10 з 13-ти досліджень. Другий первинний результат: рецидив, повідомили чотири дослідження (Haltalin et al., 1973; Salam et al., 2010; Shanks et al., 1999; Leibovitz et al., 2000); тривалість спостереження за цим результатом коливалася від 10-го до 20-ти днів.

Обмежені дані з одного дослідження трьох груп пацієнтів з хворобою середньої тяжкості припускають, що антибіотики знижують епізоди діареї при подальшому спостереженні (фуразолідон порівняно з відсутністю терапії ВР 0,21, 95% ДІ 0,09-0,48, 73 учасники; ко-тримоксазол порівняно з відсутністю терапії ВР 0,30 95% ДІ 0,15-0,59, 76 учасників) (Rodriguez et al., 1989).

В огляді не було надійних доказів того, що антибіотики певного класу були кращими, ніж іншого класу. Тим не менш, були обмежені дані з досліджень, що фторхінолони (ципрофлоксацин) були більш ефективними, ніж бета-лактами (ампіцилін) в зниженні діареї у дорослих і, що бета-лактами є більш ефективними, ніж фторхінолони в зниженні діареї серед дітей з підтвердженою шигельозною дизентерією [півмецилінам і налідиксова кислота (Alam et al., 1994); ципрофлоксацин і ампіцилін (Bennish et al., 1990); налідиксова кислота і ампіцилін (Haltalin et al., 1973); ципрофлоксацин і цефтриаксон (Leibovitz et al., 2000); налідиксової кислоти і ампіцилін (Salam et al., 1988); ципрофлоксацин і півмецилінам (Salam et al., 1998)].

Показники резистентності до лікарських засобів з декількох досліджень демонструють, що в різні періоди часу різні антибіотики були ефективні проти шигельозних ізолятів в різних частинах світу. Антибіотики, що використовували: ампіцилін, ко-тримоксазол, налідиксова кислота, фторхінолон, а саме ципрофлоксацин, півмецилінам, цефтриаксон та азитроміцин. Пероральний гентаміцин був відносно неефективним через погану всмоктуваність при пероральному введенні порівняно з налідиксовою кислотою і, отже, не рекомендується. Тим не менш, є свідчення високих показників резистентності шигел в деяких частинах світу до ампіциліну, ко-тримоксазолу, хлорамфеніколу і налідиксової кислоти.

Систематичний огляд CHERG включає 8 досліджень, деякі з них надають дані щодо декількох критеріїв оцінки антибактеріальних препаратів. Вісім досліджень повідомляють про клінічну невдачу (12 специфічних точок даних), більшість з них на 3-й день після лікування (діапазон 3-6 днів). Чотири дослідження повідомили про бактеріологічну неефективність (6 специфічних точок даних) і п'ять повідомили про бактеріологічний рецидив (7 специфічних точок даних).

Результати систематичного огляду CHERG, були наступні:

- Клінічна невдача: антибіотики (ципрофлоксацин, півмецилінам, цефтриаксон, азитроміцин) зменшують клінічні ознаки дизентерії в 99,9% (95% ДІ 99,5-100) випадків.
- Бактеріологічна невдача: антибіотики успішно знищують дизентерійні патогени у 100% (95% ДІ 99,9-100) випадків.
- Бактеріологічний рецидив: антибіотики успішно запобігають розвитку бактеріологічного рецидиву в 100% (95% ДІ 99-100) випадків.

Застосування цинку в лікуванні діареї

Мета-аналіз результатів досліджень, що вивчали ефективність перорального цинку в профілактиці діареї, показав, що призначення цього препарату протягом 10-14 днів знижує ймовірність розвитку діареї в період наступних 2-3 місяців. Було також підраховано, що включення цинку в лікувальну схему при діареї може щорічно запобігати 300000 випадків смерті серед дітей. На підставі цих даних ВООЗ і ЮНІСЕФ випустили спільну заяву з

питання щодо клінічної тактики при діареї, в якій рекомендується, щоб поряд із підвищеним введенням рідин і продовженням годування всім дітям з діареєю призначили пероральні препарати цинку по 20 мг на добу впродовж 10-14 днів (немовлятам до 6-ти місяців - по 10 мг на добу).

В одній з нещодавно опублікованих робіт аналізується економічна ефективність цинку як засобу допоміжної терапії при гострій діареї у дітей в умовах країн, що розвиваються. У цьому дослідженні на основі даних, зібраних в Танзанії, було показано, що комбінація ОРС із цинком в лікуванні всіх дітей з гострою діареєю призводить до зниження співвідношення «витрати – ефективність» (Cost-Effectiveness Ratio, CER) більш ніж на одну третину, зі 113 до 73 дол. США на кожен відновлений DALY (рік здорового життя, втрати якого вдалося уникнути).

У ряді країн (Бразилія, Єгипет, Індія, Малі, Пакистан, Філіппіни, Ефіопія) нещодавно були проведені пілотні роботи, присвячені підготовці до широкомасштабних популяційних досліджень по впровадженню цинку в практику лікування гострої діареї. Попередні результати цих робіт дали два цікавих спостереження: при одночасному призначенні цинку і розчинів ОРС:

- а) підвищується інтенсивність застосування ОРС;
- б) значно знижується обсяг застосування антидіарейних та антибактеріальних засобів [20, 21, 22, 23].

***Коментар робочої групи:** В Україні на момент розробки даної адаптованої клінічної настанови не зареєстровані препарати цинку, які можуть використовуватися для лікування діареї у дітей віком до 5-ти років.*

1.4.4. Подальше спостереження та наступний огляд

Повторний огляд дитини з класифікацією ПОМІРНЕ ЗНЕВОДНЕННЯ залежить від стану та плану лікування. Повторний огляд дитини з діареєю, у якої немає зневоднення здійснюють через три дні. За умови відсутності зневоднення дитину, стан якої було класифіковано як ЗАТЯЖНА ДІАРЕЯ, повторно оглядають через 5 днів.

1.5. Ведення дитини з проблемами вуха

Проблеми з вухом - це наступне, що необхідно перевірити у всіх дітей, що надійшли до амбулаторного медичного закладу. Дитину з проблемою з вухом в першу чергу необхідно оцінити за загальними ознаками небезпеки, кашлю або утрудненого дихання, діареї та лихоманки. У дитини, яка має проблему з вухом, може бути інфекція вуха. Незважаючи на те, що інфекції вуха рідко призводять до смертельного наслідку, вони є основною причиною глухоти в районах з низьким рівнем доходів населення, що в свою чергу призводить до проблем при навчанні.

1.5.1. Класифікація проблем з вухом

Клінічна оцінка

Якщо неможливо провести отоскопію, шукайте наступні прості клінічні ознаки:

* **Болісна припухлість за вухом.** Найбільш серйозним ускладненням при інфекціях вуха є глибока інфекція соскоподібного відростка, мастоїдит. Це зазвичай проявляється у вигляді болісної припухлості за одним із вух дитини. У немовлят болісна припухлість може також бути і над вухом. Якщо є болючість і припухлість, ознака вважається позитивною і не повинна бути сплутана зі збільшеними лімфатичними вузлами.

* **Біль у вусі.** На ранніх стадіях гострого отиту у дитини може бути біль у вусі, який, зазвичай, робить дитину дратівливою і вона часто потирає це вухо.

* **Гнійні виділення з вуха.** Це ще одна важлива ознака інфекції вуха. Якщо мати повідомляє про виділення з вуха дитини, медичний працівник повинен перевірити на наявність гнійних виділень з вуха і дізнатися, як довго вони тривають.

Грунтуючись на наведених вище простих клінічних ознаках, стан дитини можна класифікувати наступним чином:

* Захворювання дітей з болісною припухлістю соскоподібного відростка класифікується як «МАСТОЇДИТ», і їх необхідно направити на лікування до стаціонару. Перед тим як направити таких дітей до стаціонару, їм необхідно дати дозу антибактеріального препарату і одну дозу парацетамолу при болю.

* Захворювання дітей з болем у вусі або виділеннями з вуха (або гнійними виділеннями) не менше 14-ти днів класифікується як «ГОСТРА ІНФЕКЦІЯ ВУХА», і таких дітей необхідно лікувати протягом п'яти днів за допомогою такого ж антибактеріального препарату першого ряду, як і при пневмонії.

* Якщо у дитини є виділення з вуха (або гнійні виділення) протягом більше 14-ти днів, захворювання дитини класифікується як «ХРОНІЧНА ІНФЕКЦІЯ ВУХА». Сушіть вухо такої дитини турундою. Зазвичай, лікування за допомогою антибактеріальних препаратів у таких випадках не рекомендується, оскільки воно є дорогим і його ефективність не доведена.

* Якщо у дитини не виявлено ознак інфекції вуха, стан дитини класифікується як НЕМАЄ ІНФЕКЦІЇ ВУХА, такі діти не потребують ніякого спеціального лікування.

1.5.2. Ведення проблем з вухом

Антибіотик для лікування гострого середнього отиту

а) Діти з гострим середнім отитом повинні отримувати пероральний амоксицилін 40 мг/кг двічі на добу впродовж 7-10 днів.

б) Коли відомо, що збудники гострого середнього отиту, чутливі до котримоксазолу, цей антибіотик може бути використаний в якості альтернативи двічі на добу впродовж 7-10 днів.

(Сильна рекомендація, низька якість доказів)

Докази і резюме висновків

Не було проведено плацебо-контрольованих випробувань в країнах, що розвиваються. Огляд Cochrane (оновлення 2010) розглянули 10 плацебо-контрольованих досліджень пероральних антибіотиків, проведених в розвинених країнах, за участю 2 928 дітей грудного віку та до 15 років [24]. Реєстрація у дослідження базувалася на клінічній діагностиці, а первинні результати включали: скарги на біль та одужання, визначене медичним працівником. Антибактеріальні препарати, що використовувалися, в основному бета-лактами, хоча також вивчалися макроліди та сульфаніламід. Існують докази низької та середньої якості щодо еквівалентності спектру антибіотиків, хоча дослідження, які були включені були обмеженими, і кінцевий результат, клінічна відповідь, ймовірно, переоцінює вплив неефективних антибіотиків через високу швидкість спонтанного одужання.

Загальні результати досліджень показали, що біль не зменшується протягом 24 годин від початку лікування, але знижується на 2 - 7 день, (ВР 0,72; 95% ДІ 0,62-0,83). У порівнянні з затримкою лікування, негайне лікування антибіотиками було пов'язане зі зниженням болю у вухах через 4 дні (ВР 0,77; 95% ДІ від 0,50-1,17). У чотирьох дослідженнях, в яких проводили тимпанометрію, не було клінічно або статистично значущої різниці в результатах на 1 або 3 місяці гострого епізоду, тобто без впливу на слух. Огляд також показав, що застосування антибактеріальних препаратів зменшило розвиток отиту на протилежному боці, хоча різниця не була статистично значущою. Мета-аналіз індивідуальних даних пацієнтів з включених досліджень визначив, що антибактеріальні препарати мають найбільший ефект у дітей віком < 2 років або у дітей з двостороннім отитом та виділеннями з вуха.

Виникає мало ускладнень, щоб мати можливість порівняти їх за групами (наприклад, 1 дитина з 2928 дітей мала мастоїдит). Використовуючи ці результати до країн, що розвиваються, з більш високим ризиком частоти виникнення більш серйозних ускладнень, таких як мастоїдит, лікування антибактеріальними препаратами настійно рекомендується.

Мета-аналіз 1 643 дітей з 6 досліджень віком від 6 до 12 років вивчали ефект антибактеріальних препаратів при тривалому епізоді гострого середнього отиту впродовж 3-7 днів (Rovers et al.) [25]. Були включені рандомізовані плацебо-контрольовані дослідження. Три з шести досліджень були включені в огляд Cochrane (Sanders et al.) [24]. Відносний ризик тривалого перебігу гострого середнього отиту впродовж 3-7 днів при використанні антибактеріальних препаратів склав 0,83 (95% ДІ 0,78-0,89), для лихоманки 0,95 (95% ДІ 0,92-98), біль у вусі 0,86 (95% ДІ 0,81-0,91). Значне зниження болю, лихоманки або обох симптомів при лікуванні дітей віком < 2 років з двобічним ураженням (55% проти 30%; ВВ -25; 95% ДІ -36, -15; NNT 4) і тих, хто мав виділення з вуха (60% проти 24%; ВВ -36; 95% ДІ -53, -19; NNT 3).

В іншому систематичному огляді короткочасний клінічний успіх був вище при негайному застосуванні ампіциліну або амоксициліну порівняно з плацебо (73% проти 60%; різниця загальних показників 12%; різниця загальних показників, 12%; 95% ДІ 5%-18% %; 95% ДІ 5%-18%]; NNT, 9, 95% ДІ, 6-20) (Coker et al.) [26].

Профіль резистентності збудників, що є причиною гострого середнього отиту, є змінним в різних дослідженнях, але високий рівень резистентності продемонстрував ко-тримоксазол (28-45%), хоча це дані лише з двох країн (Ізраїль і Коста-Ріка). Резистентність пеніциліну нижче (2-29 %) (Gelbart et al.; неопублікований огляд ВООЗ) [27]. Амоксицилін має перевагу порівняно з ко-тримоксазолом, оскільки демонструє нижчі показники резистентності *in-vitro*, а також тому, що він є першою лінією терапії при амбулаторному веденні нетяжкої пневмонії, і, таким чином, є більш доступним.

Порівняння короткого та тривалого курсів лікування

Було проведено оцінку 35-ти досліджень, проведених в розвинених країнах (11 в Європі, 10 у Північній Америці, 10 в Азії та 4 багатоконтинентальні на різних континентах). Тривалість застосування антибіотиків під час тривалого курсу складала 10 днів в 33 аналітичних компонентах, 7-14 днів у 2 аналітичних компонентах, 7 днів у двох аналітичних компонентах і 5 днів в одному аналітичному компоненті. Три з 35 досліджень використовували пероральні антибіотики короткої дії, азитроміцин використовували в 21 дослідженні і 11 використовували цефтриаксон для парентерального введення.

Не було жодних доказів підвищеного ризику невдачі лікування коротким курсом антибіотиків (≤ 3 днів). Загальний відносний ризик невдачі лікування коротким курсом антибіотиків проти тривалого курсу склав 1,06 (95% ДІ 0,95-1,17, $P = 0,298$; тест на гетерогенність: $Q = 37,02$, $I^2 = 0,1\%$, $P = 0,468$). Використання перорального антибіотика короткої дії коротким курсом було пов'язане зі значним збільшенням ризику невдачі лікування (2,27, 95% ДІ 1,04-4,99). Дещо нижчий ризик невдачі лікування парентеральним цефтриаксоном (1.13, 95% СІ 0,99-1,30), що не було статистично значущим; однак, нижня межа довірчого інтервалу була близька до 1. Існує дуже низька якість доказів рівноцінності короткого курсу (≤ 3 днів) тривалого (> 3 днів) (Gulani et al., WHO 2009) [28]

Обмежені дані не передбачають, що короткий курс антибіотиків призводить до збільшення ризику: (I) неефективності лікування позитивних випадків або в групах високого ризику (діти до двох років, перфорація барабанної перетинки, рецидивуючий середній отит та специфічні бактеріальні збудники), (II) бактеріологічна невдача, (III) рецидиви, (IV) повторне захворювання або (V) стійкий випіт із середнього вуха.

Переваги

Немає доказів щодо безпеки при відсутності антибактеріального лікування гострого середнього отиту в регіонах, де поширеність гострого середнього отиту та його ускладнень дуже висока. Серед переваг

антибактеріального лікування гострого середнього отиту є:

- зменшення болю при гострій інфекції вуха;
- зниження ризику гострих, серйозних ускладнень;
- можливе зниження ризику віддалених ускладнень, у тому числі хронічного гнійного отиту;
- хронічний середній гнійний отит і мастоїдит.

У країнах, що розвиваються, де більш висока частота серйозних гострих ускладнень, таких як мастоїдит, і де гострих та віддалених ускладнень нелікованого гострого середнього отиту може призвести до смерті або тяжкої інвалідності, застосування антибіотиків є доцільним.

Ризики

В огляді Cochrane використання антибіотиків призвело до відносного збільшення ризику побічних ефектів у 37% (95% ДІ від 0,05-0,67): в 16% (110 з 690) дітей, які отримували антибіотики та в 11% (83 з 711) дітей, які отримували плацебо, з'явилися блювання, діарея або висип. Були інші повідомлення щодо побічних ефектів антибактеріальних препаратів у 4% - 10% дітей (Coker et al.) [26].

Антибактеріальні препарати для лікування хронічного середнього гнійного отиту

а) Діти з хронічним гнійним середнім отитом, окрім туалету зовнішнього слухового ходу, повинні отримувати краплі, що містять хінолони (такі як ципрофлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин) тричі на добу впродовж двох тижнів.

(Сильна рекомендація, низька якість доказів)

б) Діти, які не реагують на лікування, повинні бути направлені для подальшої діагностики інших причин хронічного середнього гнійного отиту, особливо таких як туберкульоз.

(Сильна рекомендація, думка експерта)

Два систематичних огляди вивчали антибактеріальну терапію хронічного середнього гнійного отиту у дітей: один порівнював застосування топічних та системних антибіотиків, інший - ефективність різних топічних антибіотиків. Існують докази низької та середньої якості, що топічні хінолони краще, ніж топічні препарати іншої групи, щодо зменшення виділень через 2-3 тижні, але не було жодних істотних відмінностей у одужанні через 1 тиждень.

Існують докази середньої якості, що поліпшення порогових значень слуху з топічними хінолонами краще, якщо порівнювати з топічними антисептиками або відсутністю лікування. До огляду топічних антибактеріальних засобів включені 14 досліджень (1724 вух). Якість дослідження була низькою та визначення хронічного середнього гнійного отиту було різним, деякі дослідження включали дітей з зовнішнім отитом та інфекцією соскоподібної порожнини. Є докази середньої якості, що топічні хінолонові антибіотики

краще, ніж відсутність лікування у попередженні стійких виділень через 1 тиждень (ВР 0,83, 95% ДІ 0,76 до 0,89). Одне дослідження в Малаві (Macfadyn et al.) [29, 30] порівнювало порогові значення слуху у дітей, які отримували ципрофлоксацин або борну кислоту, і продемонстрував різницю в середньому з 59 поліпшення до 2,17Дб (95% ДІ 0,09-4,24) через 2 тижні, і 3,43 (95% ДІ 1,34-5,52) впродовж 4-х тижнів на користь ципрофлоксацину.

Системний огляд проти застосування топічних антибіотиків включав 8 досліджень (474 учасники). Визначення хронічного середнього гнійного отиту варіювалися в різних дослідженнях. Якість досліджень варіювалася від дуже низької до середньої, при цьому більшість досліджень мали недостатнє приховування розподілу і були без засліплення. Були докази середньої якості щодо більш високої частоти неефективності лікування системними антибіотиками порівняно з топічними хінолоновими антибіотиками. Не було жодної істотної відмінності в неефективності лікування між системними не-хінолоновими та топічними не-хінолоновими антибіотиками (дуже низька якість доказів), або системних антибіотиків та топічних антисептиків (середня якість доказів).

Переваги

Топічні хінолонові антибіотики знижують стійкі виділення, покращують порогові значення слуху.

Ризики

Місцевий дискомфорт, опортуністичні грибкові інфекції.

Коментар робочої групи: Станом на 1.12.2015 року в Україні зареєстровані антибактеріальні лікарські засоби в формі вушних крапель мають показання для застосування у дітей старше 1-го року.

1.5.3. Подальше спостереження та наступний огляд

Повторний огляд дитини, стан якої було класифіковано як ГОСТРА ІНФЕКЦІЯ вуха, проводять через два дні. За наявності повторних епізодів гострої інфекції вуха стан дитини необхідно класифікувати за ВІЛ-інфекцією. Дитину з ХРОНІЧНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ ВУХА повторно оглядають через 5 днів. Її стан також потрібно класифікувати за ВІЛ-інфекцією.

1.6. Ведення проблем з горлом

SIGN 117. Management of sore throat and indications for tonsillectomy. 2010

Діагностика проблем з горлом

Немає доказів того, що бактеріальне запалення горла є більш серйозними, ніж вірусне або, що тривалість захворювання в обох випадках істотно відрізняється. Точна діагностика може мати науковий інтерес або, дуже часто, клінічної значущості набуває в більш тяжких випадках. 50 - 80% випадків

інфекційного запалення горла має вірусну етіологію, включаючи грип та первинний простий герпес. Крім того, 1-10% випадків викликані вірусом Епштейн-Барра (залозиста лихоманка). Найбільш поширеним бактеріальним агентом є бета-гемолітичний стрептокок групи А (GABHS), який викликає 5-36% випадків запалення горла. До інших збудників відносяться *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Candida*, *Neisseria meningitidis* та *Neisseria gonorrhoeae*.

Діагноз може бути встановлений клінічно або лабораторно, або експрес-тестами. Звичайно тести, що використовуються включають культуру мазків з горла та швидкий антиген-тест.

Клінічний діагноз

Точно встановити клінічний діагноз на практиці складно. Одним з головних завдань є диференціація вірусної та бактеріальної етіології. Найбільш поширеним бактеріальним патогеном є GABHS, для якого основним методом лікування є антибактеріальні засоби. Кілька досліджень спробували довести різницю між GABHS і вірусними агентами на основі симптомів і клінічних ознак. Немає жодного симптому або ознаки, яка б була корисною при використанні поодиноці, але комбінація ознак була використана в деяких клінічних правилах прогнозування. Систематичний огляд цих досліджень показав, що бальна система Centor може допомогти класифікувати рівень ризику у конкретного пацієнта для GABHS інфекції [49].

Centor шкала дає один бал для кожної ознаки:

- наліт на мигдалинах
- збільшені передні шийні лімфатичні вузли
- лихоманка в анамнезі
- відсутність кашлю.

Імовірність GABHS інфекції збільшується із збільшенням кількості балів, і складає 25-86% для балу 4 і 2-23% для балу 1 залежно від віку, поширеності та місцевих сезонних коливань. Стрептококова інфекція частіше зустрічається серед дітей віком 5-15 років і поступово зменшується серед молодших чи старших пацієнтів [49]. Ця шкала не валідована для використання у дітей віком до трьох років.

Використання правил клінічного прогнозування такого як шкала Centor, дає клініцисту раціональну основу, на якій оцінюють ймовірність того, що біль у горлі через GABHS, але не можна покладатися для точного діагнозу. Це може допомогти вирішити питання щодо призначення антибіотику.

C Шкала Centor для клінічного прогнозування повинна використовуватись з метою прийняття рішення про те, чи потрібно призначати антибіотик, але не може використовуватись для постановки точного діагнозу.

D Не слід рутинно проводити взяття мазків із зіву при наданні первинної

2+

медичної допомоги дитині з болем у горлі.

А Антибактеріальні препарати не повинні використовуватись для симптоматичного полегшення болю в горлі.

Експрес-тест на антиген

Експрес-тест на антиген (ЕТА) зазвичай використовується в Північній Америці, щоб визначити GABHS. Зразок мазку береться з горла і через 10 хвилин готовий результат. Тести, доступні в 2003 році, продемонстрували чутливість 59 - 95% і специфічність 90% [50]. Тести на основі полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) еквівалентні або кращі за посів [51].

Ні ЕТА, ні посіви із зіву не можуть ідентифікувати стрептококове носійство та інвазивні інфекції [51]. **3**

Дослідження, проведені в Канаді, показали, що використання ЕТА призводить до зниження призначень антибіотиків. Частота призначень антибіотикотерапії при запаленні горла в контрольній групі складала 58,2%. Швейцарське дослідження продемонструвало меншу частоту призначень антибактеріальних препаратів після ЕТА порівняно з призначенням антибіотикотерапії згідно зі шкалою Centor (3 або 4 бали). Результати не можуть бути узагальнені в Шотландії, оскільки частота призначень антибіотиків при запаленні горла в Шотландії невідома [52, 53]. Існує потреба в подальших дослідженнях, щоб оцінити економічну ефективність і клінічні переваги ЕТА в Шотландії.

Недостатньо доказів для підтримки рекомендації.

Коментар робочої групи:

Враховуючи вузький спектр антибактеріальної дії, частоту побічних явищ, низьку вартість та наявність лікарських форм для дітей, амоксицилін є препаратом вибору лікування запалення горла стрептококової етіології. За наявності алергії до пеніцилінів рекомендується використання макролідів.

В основному переліку лікарських засобів ВООЗ (WHO Essential Medicine List), що рекомендовані для застосування при патологічних станах у дітей віком до 5-ти років відповідно до стратегії інтегрованого ведення хвороб дитячого віку, серед антибактеріальних засобів з групи макролідів зазначений азитроміцин в якості препарату другої лінії при алергії на пеніциліни.

В Україні згідно з інструкцією для медичного застосування азитроміцин застосовують у дозі 10 мг/кг маси тіла 1 раз на добу протягом 3-х днів. Слід також зазначити, що згідно з міжнародними клінічними рекомендаціями, зокрема Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Group A Streptococcal Pharyngitis: 2012 Update by the Infectious Diseases Society of America, азитроміцин при стрептококовому фарингіті доцільно застосовувати у дозі 12 мг/кг маси тіла 1 раз на добу впродовж 5-ти днів.

1.7. Ведення дитини з лихоманкою

Всіх хворих дітей необхідно оцінити на наявність лихоманки. Лихоманка - це дуже поширений симптом і часто є основною причиною звернення дітей до медичного закладу. Лихоманка може бути викликана незначними інфекціями, однак, може бути також найбільш очевидною ознакою захворювання, що становить небезпеку для життя дитини.

1.7.1. Класифікація стану дитини з лихоманкою

Клінічна оцінка

У всіх дітей, що звернулися до амбулаторії, необхідно виміряти температуру тіла. Лихоманка визначається як аксильна температура вище 37,5 °C (38 °C ректальна). У разі відсутності термометра, наявність лихоманки визначається на дотик. Лихоманка може бути також констатована на підставі анамнезу. Дитину з лихоманкою необхідно оцінити за такими ознаками:

* *Ригідність потиличних м'язів.* Ригідність потиличних м'язів може бути ознакою менінгіту, гострого ураження ЦНС або іншого дуже важкого фебрильного захворювання. Якщо дитина у свідомості і не спить, перевірте її на наявність ригідності потиличних м'язів, торкаючись до стоп дитини, попросивши її зігнути голову та подивитися вниз, або дуже обережно нахилити голову дитині вперед. Шия повинна вільно згинатися.

* *Тривалість лихоманки.* Більшість випадків лихоманки, викликаних вірусними інфекціями, проходять через декілька днів. Лихоманка, що триває більше п'яти днів, може вказувати на наявність у дитини більш важкого захворювання. Якщо лихоманка присутня більше п'яти днів, дуже важливо перевірити, чи спостерігалася лихоманка щодня.

* *Кір.* Враховуючи високий ризик виникнення ускладнень при кору, дітей з лихоманкою необхідно оцінити за ознаками поточного або перенесеного кору (протягом останніх трьох місяців). Смертельні випадки при кору бувають викликані внаслідок пневмонії і ларинготрахеїту (67 %), діареї (25 %), а також безпосередньо кором, і в деяких випадках енцефалітом. Інші ускладнення (зазвичай не смертельні) включають кон'юнктивіт, середній отит і виразки в ротовій порожнині. Кір може призвести до тяжкої інвалідності, включаючи сліпоту, тяжке порушення харчування, хронічні захворювання легені (бронхоектази і повторна інфекція) та інших розладів.

Виявлення гострого (поточного) кору ґрунтується на наявності лихоманки з генералізованим висипом, а також принаймні однієї з таких ознак: почервоніння очей, нежить або кашель. Матір необхідно розпитати про те, чи хворіла дитина на кір впродовж останніх трьох місяців (недавній випадок кору). Незважаючи на значні успіхи імунізації, досягнуті в багатьох країнах, як і раніше спостерігається значна кількість захворювань на кір і смертельних випадків.

Якщо дитина хвора на кір в даний момент або перенесла це захворювання впродовж останніх трьох місяців, таку дитину необхідно оцінити на наявність

можливих ускладнень. Кір пошкоджує поверхневий шар епітелію і порушує роботу імунної системи організму, а також знижує рівень вітаміну А в організмі. Все це призводить до збільшення чутливості до інфекцій, викликаних пневмококами, грам-негативними бактеріями і аденовірусами. Під час захворювання на кір може також спостерігатися підвищення активності вірусу герпесу, дріжджових грибків роду Кандіда. Дуже важливо перевірити кожну дитину з поточним або нещодавно перенесеним корем на наявність можливих ускладнень з боку очей або слизової оболонки ротової порожнини. Інші можливі ускладнення, наприклад, пневмонія, стридор у спокої, діарея, порушення харчування та інфекція вуха, оцінюються у відповідних розділах клінічної настанови ІВХДВ.

Перед тим, як класифікувати лихоманку, перевірте на наявність явних причин лихоманки (наприклад, біль у вусі, опік, абсцес та ін.).

Класифікація лихоманки

* Всіх дітей з лихоманкою і будь-якою загальною ознакою небезпеки або ригідністю потиличних м'язів необхідно класифікувати як **ДУЖЕ ТЯЖКЕ ЗАХВОРЮВАННЯ** і терміново направити до стаціонару відразу після проведення лікування антибактеріальними препаратами (подібна до процедури для дітей з тяжкою пневмонією або дуже тяжким захворюванням).

* Необхідно спробувати відокремити випадки можливої бактеріальної інфекції, що вимагають проведення антибактеріального лікування, від випадків вірусної інфекції без ускладнень. У таких випадках наявність нежиття практично не має ніякої діагностичної цінності.

Якщо у дитини немає явних причин лихоманки, наприклад, пневмонії, інфекції вуха або запалення горла - його захворювання необхідно класифікувати як **МОЖЛИВУ БАКТЕРІАЛЬНУ ІНФЕКЦІЮ** і лікувати відповідно.

* У місцевості, де немає ризику зараження малярією, якщо у дитини немає клінічних ознак або явної інфекції, необхідно класифікувати її стан як **ЛИХОМАНКА БЕЗ УСКЛАДНЕНЬ**.

Такі діти потребують проведення через 2 дні подальшого спостереження і подальшої оцінки. Як і в інших випадках, всіх дітей, у яких лихоманка триває більше п'яти днів, необхідно направити до стаціонару для додаткової оцінки.

***Коментар робочої групи:** На сьогодні проблема ранньої діагностики менінгококової інфекції є дуже актуальною в Україні. Незважаючи на те, що рівень захворюваності на цю інфекцію становить відносно невисокий, в порівнянні з іншими інфекціями, летальність при ній становить приблизно 10%. В Україні на сьогодні середня летальність при менінгококовій інфекції складає 11%-17%. Основна кількість несприятливих наслідків при менінгококовій інфекції припадає на менінгококцемію. Серед клінічних проявів захворювання основними є раптовий, гострий початок, з підвищенням температури тіла до 38-40С та наявність геморагічної петехіальної висипки.*

Для сприяння ранній діагностиці менінгококової інфекції група вважає за доцільне серед ознак лихоманки, що свідчать про необхідність термінового надання невідкладної допомоги та направлення до стаціонару, включити нетехіальну висипку.

Класифікація кору

Всіх дітей з лихоманкою необхідно перевірити на наявність ознак поточного або нещодавно перенесеного кору (впродовж останніх трьох місяців), а також ускладнень кору.

* Класифікація *тяжкий кір з ускладненнями* є у дитини з кором та будь-якою загальною ознакою небезпеки або помутнінням рогівки, або глибокими та множинними виразками в ротовій порожнині. Таких дітей необхідно терміново направити до стаціонару.

* Захворювання дітей з менш тяжкими ускладненнями кору, наприклад, гнійні виділення з очей (ознака кон'юнктивіту) або неглибокі і неможливі виразки в роті, класифікується як *кір з ускладненнями з боку очей або ротової порожнини*. Таких дітей можна безпечно лікувати амбулаторно. Лікування включає вітамін А, тетрациклінову мазь для дітей з гнійними виділеннями з очей, а також генціанвіолет для дітей з виразками в роті.

Дітей з класифікаціями пневмонія, діарея або інфекція вуха, А ТАКОЖ кір з ускладненнями з боку очей або ротової порожнини необхідно лікувати по іншій (им) класифікації (ям). А ТАКОЖ давати вітамін А. Оскільки кір порушує роботу імунної системи організму, таких дітей також, можливо, буде потрібно направити на лікування до стаціонару. Якщо після повного обстеження у дитини не було виявлено жодних ознак ускладнень при кору, захворювання дитини класифікується як кір. Таких дітей можна ефективно і безпечно лікувати на дому за допомогою вітаміну А.

1.7.2. Ведення дітей з лихоманкою

Дітям з високою лихоманкою, яка визначається як аксиллярна температура вище 39,5 °С або ректальна температура вище 39 °С, необхідно дати одну дозу парацетамолу або ібупрофену для боротьби з гіпертермією.

ВООЗ в даний час є прихильником призначення вітаміну А для всіх гострих випадків кору. Висока доза вітаміну А безпосередньо призначається під час постановки діагнозу і повторюється наступного дня. Рекомендованими віковими дозами є 50000 МО/добу дітям віком <6 місяців, 100 000 МО/добу дітям віком 6-11 місяців і 200000 МО/добу дітям віком ≥12 місяців. Якщо дитина має клінічні ознаки недостатності вітаміну А (наприклад, плями Біто), третя доза повинна бути призначена через 4-6 тижнів. За результатами дослідження додавання вітаміну А до схем лікування було пов'язане зі зменшенням рівня захворюваності та смертності на приблизно 50%, а також допомагає запобіганню ураження очей та розвитку сліпоти [31, 32, 33].

Коментар робочої групи: В Україні на момент розробки даної адаптованої клінічної настанови генціанвіолет як основний засіб, що рекомендований ВООЗ для обробки слизової оболонки ротової порожнини при виразках, не зареєстрований. Робоча група пропонує використовувати 1% водний розчин метиленового синього для обробки слизової оболонки рота при виразках.

1.7.3. Подальше спостереження дитини з лихоманкою

Повторний огляд дитини з лихоманкою проводять через два дні, якщо лихоманка триває. Дитину, стан якої було класифіковано як УСКЛАДНЕНИЙ КІР повторно оглядають через 3 дні.

1.8. Ведення дитини з порушенням харчування та анемією

Після проведення оцінки за загальними ознаками небезпеки і за 4-ма основними симптомами, всіх дітей необхідно оцінити щодо наявності порушення харчування та анемії. Існує дві основних мети при проведенні рутинної оцінки статусу харчування у хворих дітей: виявити дітей з тяжким порушенням харчування, які схильні до підвищеного ризику смертельного наслідку і потребують термінового направлення до стаціонару для проведення лікування; а також виявити дітей з недостатнім зростанням внаслідок поточного незбалансованого раціону харчування і повторюваних епізодів інфекції (зупинка росту), яким допоможе проведення консультацій з питань годування і вирішення проблем годування. Всіх дітей необхідно також оцінити на наявність анемії.

1.8.1. Класифікація за станом харчування дитини та анемії

Клінічна оцінка стану харчування

Всіх дітей необхідно оцінити за показниками маси тіла до росту або маси тіла до довжини відповідно до графіків розвитку дитини (ВООЗ). Якщо ці показники знаходяться нижче «-» 3-го медіанного відхилення, слід перевірити наявність будь-яких ускладнень та/або проблем грудного вигодовування.

* *Ускладнене тяжке порушення годування.* Цей стан визначається за умови наявності поєднання зниження показників фізичного розвитку дитини нижче «-» 3-го медіанного відхилення та будь-яких ускладнень та/або проблем грудного вигодовування. Таку дитину слід терміново направити до стаціонару, перед госпіталізацією ввести першу дозу антибактеріального препарату та провести профілактику гіпоглікемії.

* *Неускладнене тяжке порушення годування або надзвичайно мала маса тіла.* За умови відсутності ускладнень та проблем грудного вигодовування дитина зі співвідношенням маси тіла до росту/довжини тіла нижче «-» 3-го медіанного відхилення та більше «-» 2-го медіанного відхилення може лікуватися амбулаторно. Слід провести оцінку харчування та скерувати дитину на обстеження на туберкульоз та ВІЛ-інфекцію.

Класифікація анемії

У всіх дітей слід подивитись та оцінити наявність блідості долоней (виражена чи помірна). Незважаючи на те, що ця клінічна ознака менш специфічна, ніж багато інших клінічних ознак, включених до настанови ІВХДВ, вона дозволяє лікарям виявити хворих дітей з тяжкою анемією. Специфічність діагнозу анемії може бути значно збільшена за допомогою лабораторного тесту дослідження на гемоглобін.

Використовуючи наведені вище прості клінічні ознаки, медичний працівник може класифікувати дітей до однієї з наступних категорій:

* Діти з *тяжкою анемією* (з вираженою блідістю долонь) схильні до підвищеного ризику смертельного наслідку внаслідок різних тяжких захворювань і потребують термінового направлення до стаціонару, де можна уважно стежити за їх лікуванням (спеціальне годування, антибактеріальне лікування або переливання крові та ін.).

* Діти з *анемією (помірна блідість долоней)* також схильні до підвищеного ризику розвитку тяжкого захворювання і повинні бути оцінені з проблем годування. Така оцінка повинна виявити важливі поширені проблеми годування, які можуть бути скореговані, якщо забезпечити догляд за дитиною, ефективну консультацію і дотримання рекомендацій щодо годування, враховуючи вік дитини.

Дітей, захворювання яких класифікується як *анемія*, необхідно лікувати за допомогою пероральних препаратів заліза. Під час лікування дитину необхідно оглядати кожні два тижні (подальше спостереження) і в цей час призначати додатково (по 14 днів) лікування за допомогою препаратів заліза. Якщо через два місяці лікування блідість не зникає, дитину необхідно направити до стаціонару для подальшої оцінки. Препарати заліза не слід давати дітям з тяжким порушенням харчування, яких необхідно направити до стаціонару. У районах, де анкілостома, волосоголовець і аскариди є основними доведеними причинами анемії і порушення харчування, рекомендується проводити кожні чотири-шість місяців регулярну дегельмінтизацію за допомогою мебендазолу. Мебендазол - це недорогий лікарський засіб, що є безпечним для дітей.

* Стан дітей, у яких немає низької (або дуже низької) ваги для даного віку і немає інших ознак порушення харчування, класифікується як *немає анемії і не дуже низька вага*. Оскільки діти віком до 2-х років схильні до підвищеного ризику розвитку проблем годування і порушення харчування порівняно з дітьми більш старшого віку, необхідно оцінити їх годування. Якщо в процесі оцінки були виявлені проблеми, матір необхідно консультувати з питань годування дитини відповідно до рекомендацій клінічної настанови ІВХДВ (дивіться наведений нижче розділ).

1.8.2. Ведення дітей з порушенням харчування

а) Дітей з тяжким гострим порушенням харчування (ГПХ) без ускладнень

необхідно лікувати відповідно до чинних місцевих рекомендацій ведення конкретного клінічного випадку.

(Слабка рекомендація, думка експерта)

б) Дітям з тяжкою гострою недостатністю харчування з ускладненнями дати парентеральний антибактеріальний засіб наступним чином:

- бензилпеніцилін: 50000 ОД/кг внутрішньом'язово/внутрішньовенно кожні 6 годин, або ампіцилін 50 мг/кг внутрішньом'язово/внутрішньовенно
ТА

- гентаміцин: 7,5 мг/кг внутрішньом'язово/внутрішньовенно

(Слабка рекомендація, низька якість доказів)

Непрямі докази

Систематичний огляд [34] вивчав три дослідження ефективності антибіотикотерапії дітей з ГПХ. Застосування антибактеріальних засобів широкого спектру дії у дітей, госпіталізованих з діагнозом ГПХ підтримується сильними епідеміологічними даними та дослідженнями низької якості. Тим не менш, недостатньо даних РКД для визначення найефективнішого режиму антибіотикотерапії. Роль антибіотиків у домашньому лікуванні неускладненого порушення харчування не зрозуміла, існує дуже низька якість доказів відсутності користі антибіотиків в цій групі. Wilkinson et al. (1996) використовували порівняння показників смертності до та після антибіотикотерапії серед 300 дітей з ГПХ в Південній Африці впродовж двох періодів часу: 6-місячного періоду до введення в протокол антибіотикотерапії порівняно з наступним 6-місячним періодом після антибіотикотерапії та лікування гіпоглікемії. Рекомендовані антибактеріальні препарати були ампіцилін (7 днів) і гентаміцин (5 днів). В період до введення протоколу було 32 смерті серед 162 госпіталізацій (летальність 20%). У період після введення протоколу було 8 випадків смерті серед 138 госпіталізацій (летальність 6%). Іншими словами співвідношення ризику 0,25 (95% ДІ 0,14-0,62), або 75% (95% ДІ 38-86%) зниження ризику смертності.

У ретроспективному дослідженні Amthor et al. (2009) лікування вдома когорти дітей з неускладненим ГПХ, ретроспективно проаналізували темпи одужання через 12 тижнів (відношення ваги до зросту > 2 стандартних відхилень і без набряків), порівнюючи групу, що одержувала пероральний амоксицилін впродовж 7 днів (n = 514), з групою, що не отримувала антибіотик (n = 1850). Шанс на одужання був вище в без антибіотикотерапії 29% (95% ДІ 7-46%). Проте, дві досліджувані популяції відрізнялися тим, що діти в групі антибіотиків, ймовірно, були виснажені та не мали набряків.

У плацебо-контрольованому рандомізованому дослідженні в центрі лікувального харчування в Судані, Dubray in (2008) порівнювали цефтриаксон (75 мг/кг/добу один раз на добу впродовж 2-х днів) з пероральним амоксициліном (80 мг/кг/день двічі на добу впродовж 5-ти днів) при неускладненому порушенні харчування. Двісті тридцять дітей були

рандомізовані у групу амоксициліну, і 228 у групі цефтріаксону. Рандомізація була адекватна з аналізом всіх включених пацієнтів. Не було значущої різниці у вазі між двома групами (ВШ 0,96, 95% ДІ 0,81-1,31), швидкості одужання (ВШ 0,94, 95% ДІ 0,84-1,05), смертності (ВШ 1,27, 95% ДІ 0,48-3,36) або побічних ефектах антибіотикотерапії (ВР 3,9, 95% ДІ 0,85-18,5). Вартість лікування амоксициліном була значно нижчою, ніж цефтріаксоном (1,60 \$ порівняно з 0,20 \$ на 10 кг дитини).

Неускладнене ГПХ

Немає даних щодо поширеності та етіології бактеріємії у дітей з неускладненим порушенням харчування, отже, роль антибіотикотерапії для «лікування» прихованої інфекції залишається незрозумілою. ГПХ у дітей є причиною імуносупресії [35, 36, 37]. Профілактика ко-тримоксазолом зменшує смертність і захворюваність у дітей з ВІЛ/СНІДом та на сьогодні рекомендується ВООЗ [38]. Профілактика ко-тримоксазолом може мати аналогічні переваги у дітей з імуносупресією, пов'язаною з ГПХ.

Ускладнене ГПХ

Спостерігається висока захворюваність на бактеріальні інфекції у дітей з ГПХ: бактеріємії в 9-29% дітей (сім досліджень), інфекції сечостатевого шляху в 17-31% (три дослідження) і пневмонії в 28%. Серед 162 дітей з тяжким порушенням харчування в Танзанії 92% мали принаймні одну бактеріальну інфекцію і 49% інфікувалися під час госпіталізації [39].

Часто ізольовані патогени включають *pneumococcus*, *staph. aureus*, *Klebsiella*, *Salmonella typhi/enteritidis*, *E.coli* та інші кишкові бактерії. Останні дослідження антибактеріальної резистентності/чутливості демонструють високі рівні резистентності до ко-тримоксазолу (75% і 93%, в двох дослідженнях), а деякі резистентність до ампіциліну та чутливості до ципрофлоксацину і цефтріаксону.

Фармакокінетичні дослідження не свідчать на користь необхідності корегування дози або частоти застосування бета-лактамних антибіотиків, гентаміцину і цефтріаксону при тяжкому порушенні харчування. Більшість досліджень продемонстрували значну кумуляцію хлорамфеніколу та безладну пероральну абсорбцію у дітей з ГПХ.

Переваги та ризики

Переваги

Серед дітей з ускладненим порушенням харчування спостерігається значне зниження смертності. Антибіотикотерапія має переваги при неускладненому порушенні харчування в запобіганні опортуністичних інфекцій або лікуванні латентних інфекцій.

Ризики

Побічні ефекти/токсичність рекомендованих антибіотиків відповідно до Примірного формуляра ВООЗ для дітей [40].

1.8.3. Подальше спостереження дітей з порушенням харчування та

анемією

Повторний огляд дитини з неускладненим тяжким порушенням годування, надзвичайно низькою або низькою масою тіла та за наявності проблем годування у дитини віком до 2-х років проводять через 7 днів. Дитину з класифікацією стану АНЕМІЯ повторно оглядають через 14 днів.

1.9. Оцінка годування дитини

Всіх дітей віком молодше 2-х років і всіх дітей, захворювання яких класифікується як *анемія або низька (або дуже низька) вага*, необхідно оцінити за особливостями годування.

Оцінка годування включає опитування матері або особи, що доглядає за дитиною: частота грудного вигодовування і нічних годувань; типи додаткових продуктів або рідин, частота годування і чи є годування активним; а також практика годування під час даного захворювання. Матері або особі, яка доглядає за дитиною, необхідно дати пораду для того, щоб допомогти подолати всі виявлені проблеми годування.

1.10. Перевірка статусу імунізації

У кожної хворої дитини, яка поступила до медичного закладу, необхідно оцінити статус імунізації.

1.11. Оцінка інших проблем

У клінічній настанові ІВХДВ основний наголос зроблено на п'яти основних симптомах. На додаток, етапи оцінки кожного з основних симптомів враховують кілька інших поширених проблем. Наприклад, такі захворювання, як менінгіт, сепсис, туберкульоз, кон'юнктивіт і різні причини лихоманки, наприклад, інфекція вуха і запалення горла оцінюються в процесі ведення хворих ІВХДВ. Якщо правильно використовувати ці рекомендації, діти з такими захворюваннями повинні отримати попереднє лікування або мають бути терміново направлені до стаціонару.

Тим не менш, медичні працівники як і раніше повинні розглядати інші причини тяжкого або гострого захворювання. Дуже важливо охопити інші скарги дитини і розпитати особу, яка доглядає за дитиною (зазвичай матір), про її власне здоров'я. Залежно від специфічних умов в країні може знадобитися підняти інші спеціальні питання.

1.12. Процедури лікування для хворих дітей

Класифікація ІВХДВ не обов'язково є специфічними діагнозами, однак, вони вказують на те, які дії необхідно зробити. У буклеті схем ІВХДВ всі класифікації закодовані за допомогою кольору: рожевий колір означає необхідність спрямування до стаціонару або прийому на стаціонарне лікування, жовтий колір означає необхідність початку лікування, а зелений колір означає, що дитину можна відправити додому після попередньої консультації про те,

коли слід повернутися до медичного закладу. Після завершення процедури оцінки і класифікації наступним етапом є проведення лікування.

1.13. Направлення до стаціонару дітей віком від 2-х місяців до 5-ти років

Всіх немовлят і дітей з тяжкою класифікацією (рожевий колір) необхідно направити до стаціонару відразу після завершення оцінки та проведення необхідного лікування перед направленням до стаціонару. Термінові види лікування перед направленням до стаціонару для дітей у віці від 2-х місяців до 5-ти років:

- * Відповідний антибактеріальний препарат
- * Вітамін А
- * Профілактика гіпоглікемії за допомогою грудного молока або підсолодженої води
- * Парацетамол або ібупрофен при високій температурі (38,5 °C або вище) або при болю
- * Розчин ОРС, щоб мати могла давати його дитині частими ковтками по дорозі до стаціонару.

Примітка: Перші чотири з наведених вище видів лікування є терміновими, оскільки вони можуть попередити виникнення серйозних наслідків, наприклад, розвиток бактеріального менінгіту або церебральної малярії, розрив рогівки внаслідок недостатності вітаміну А або ураження мозку внаслідок низького рівня вмісту цукру в крові. Інші перераховані види лікування також є важливими для попередження прогресування захворювання.

Нетермінові види лікування необхідно відкласти для того, щоб не затримувати спрямування дитини до стаціонару.

Якщо дитина не потребує термінового направлення до стаціонару, перевірте, чи потребує дитина не термінового направлення до стаціонару для проведення додаткової оцінки, наприклад, з приводу кашлю, який триває більше 14 днів, або лихоманки, яка триває п'ять днів або більше. Такі види направлення до стаціонару не є терміновими і перед тим, як направити дитину до стаціонару, їй можна провести інші необхідні види лікування.

2. Амбулаторне ведення немовлят віком від 0 до 2-х місяців

Оцінка хворих немовлят

Процес оцінки включає наступні етапи:

- * Перевірка на наявність можливої бактеріальної інфекції;
- * Оцінка, чи є у немовляти діарея;
- * Перевірка на наявність проблем годування або низької ваги;
- * Перевірка прищепного статусу немовляти;
- * Оцінка за іншими проблемами.

Перевірка на наявність основних симптомів.

Оскільки ознаки пневмонії та інших тяжких бактеріальних інфекцій не

можуть бути легко помітні в даній віковій групі, рекомендується спочатку оцінити всіх хворих немовлят за ознаками можливої бактеріальної інфекції.

2.1. Ведення дуже тяжкого захворювання та місцевої бактеріальної інфекції

Багато клінічних ознак вказують на можливу бактеріальну інфекцію у хворих немовлят. Нижче наведені найбільш інформативні та прості для оцінки ознаки:

* *Судоми* (у процесі поточного захворювання). Оцініть так само, як і у більш старших дітей.

* *Прискорене дихання*. Частота дихань у немовлят зазвичай більша, ніж у дітей старшого віку. Частота дихання здорового немовляти зазвичай становить більше 50 дихальних рухів за хвилину. Таким чином, в даній віковій групі значення 60 дихальних рухів за хвилину є пороговим значенням для визначення прискореного дихання. Якщо в результаті підрахунку вийшло 60 дихальних рухів за хвилину або більше, необхідно повторити підрахунок, оскільки частота дихання немовляти часто буває нерегулярною. Немовля може іноді припиняти дихання протягом декількох секунд, а потім дихати прискорено. Якщо результат повторного підрахунку також показує 60 дихальних рухів за хвилину або більше, у такого немовляти є прискорене дихання.

* *Тяжке втягнення грудної клітки*. Легке втягнення грудної клітки є нормальним явищем у немовлят внаслідок м'якості стінки грудної клітки. Тяжке втягнення грудної клітки - це дуже глибоке, легко помітне втягнення. Ця ознака наявності у немовляти пневмонії або іншої тяжкої бактеріальної інфекції.

Наявність пухлику, почервоніння пупка або гнійних виділень з вуха є ознакою можливої бактеріальної інфекції.

Наявність у немовлят таких ознак, як *летаргічний стан або стан без свідомості*, або *знижена рухливість*, ніж зазвичай, також вказує на тяжке захворювання.

* *Температура тіла (лихоманка або гіпотермія)* може також вказувати на наявність бактеріальної інфекції. Лихоманка (аксильна температура вище 37,5 °C або ректальна температура вище 38 °C) рідко зустрічається в перші два місяці життя. Наявність лихоманки у немовляти може вказувати на тяжку бактеріальну інфекцію і може бути єдиною ознакою тяжкої бактеріальної інфекції. Організм немовлят може також реагувати на інфекцію зниженням температури тіла нижче 35,5 °C (36 °C ректальна).

2.1.1. Класифікація можливої бактеріальної інфекції

Існують наступні можливі класифікації бактеріальної інфекції:

* У хворого немовляти є **ДУЖЕ ТЯЖКЕ ЗАХВОРЮВАННЯ**, якщо у нього є одна з таких ознак: прискорене дихання, тяжке втягнення грудної клітки, судоми, лихоманка, гіпотермія, летаргічність, втрата свідомості або

знижена рухливість ніж зазвичай. Таке немовля необхідно терміново направити до стаціонару після призначення йому антибактеріального препарату та проведення профілактичного лікування гіпоглікемії. Якщо є судоми, слід провести протисудомну терапію.

* У хворого немовляти є МІСЦЕВА БАКТЕРІАЛЬНА ІНФЕКЦІЯ, якщо у нього є почервоніння або гнійні виділення з пупка, пустули на шкірі. Таке немовля можна лікувати амбулаторно за допомогою пероральних антибактеріальних препаратів.

2.1.2. Ведення можливої бактеріальної інфекції

Ознаки дуже тяжкого захворювання можуть свідчити про наявність генералізованої бактеріальної інфекції (сепсису) у немовляти.

Емпіричні антибіотики при підозрі на сепсис новонароджених

а) Новонароджені з ознаками сепсису повинні отримати ампіцилін (або пеніцилін) і гентаміцин в якості лікування антибіотиками першого ряду.

(Сильна рекомендація, низька якість доказів)

б) Якщо новонароджений з сепсисом має високий ризик стафілококової інфекції (наприклад, поширені пустули шкіри, абсцес або омфаліт на додаток до ознак сепсису), слід призначити клоксацилін і гентаміцин замість пеніциліну і гентаміцину.

(Сильна рекомендація, думка експерта)

Докази цих рекомендацій з двох оглядів Cochrane, що прийшли до висновку, що не вистачає доказів щодо вибору між різними комбінаціями антибіотиків для лікування першої лінії раннього або пізнього неонатального сепсису [41, 42]. Сепсис у новонароджених класифікується як ранній (що розвивається впродовж 72 годин після народження) та пізній (що розвивається після 72 годин після народження), оскільки це є предиктором етіологічного фактору. При ранньому сепсисі найбільш поширеними збудниками є стрептококи групи В та грамнегативні кишкові бактерії (*E. coli*). Пізній початок позалікарняної інфекції зумовлений переважно *Strep. Pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *E. coli* та іншими грамнегативними бактеріями.

Були отримані докази з чотирьох РКД, що порівнювали монотерапію цефалоспоринами третього покоління та комбінацію пеніциліну і аміноглікозидів. Одне з них було проведене в Південній Африці, а всі інші були проведені в Європі. Два дослідження застосовували в якості лікування цефотаксим, два інших застосовували цефтазидим. Три дослідження застосовували ампіцилін або бензилпеніцилін з гентаміцином, в той час як одне дослідження вивчало пеніцилін з нетилміцином. У цілому якість доказів визначена як низька.

Показники смертності та ефективності лікування були схожі в експериментальній та контрольній групах в трьох із чотирьох досліджень. Тим не менш, були значно вищі показники одужання в Південно-Африканському

дослідженні. В цілому, не було ніякої відмінності в смертності або одужанні між експериментальною та контрольною групами. В одному дослідженні повідомлялося, що комбінація цефтазидиму + ампіциліну мали вищі показники ефективності лікування, ніж комбінація ампіцилін + гентаміцин.

Переваги

Наявні дані не демонструють різниці у показниках одужання та смертності між монотерапією цефалоспоридами 3-го покоління та комбінованою терапією пеніцилін + аміноглікозид. Тим не менш, наслідки можуть варіюватися в різних умовах залежно від чутливості до антибіотиків. До інших переваг цефалоспоринів третього покоління відноситься гарна проникність через гематоенцефалічний бар'єр і зручне призначення один/два рази на добу.

Ризики

До ризиків застосування цефтриаксону відносяться витіснення білірубину із комплексу з альбуміном, це призводить до утворення більш високої концентрації вільного білірубину і ризику розвитку ядерної жовтяниці, що сприяє утворенню резистентності до бета-лактамів.

Які судоми новонародженого вимагають невідкладної протисудомної терапії (ПТС)?

- У новонароджених з судомами, діагностика причини повинна бути проведена швидко, залежно від наявних можливостей. Не було виявлено рандомізованих контрольованих досліджень або добре проведених обсерваційних досліджень щодо вивчення наслідків лікування ПТС порівняно з відсутністю лікування у новонароджених з судомами.

- Існує ряд доказів з обсерваційних досліджень, що серійні, тривалі напади є шкідливими для мозку, що розвивається; також існують докази того, що електричностимульовані судоми можуть бути пов'язані з гіршим наслідком, якщо вони не контролюються.

- Хоча значна клінічна користь ще не була продемонстрована в минулому, ймовірні переваги ПТС переважають ймовірну шкоду без доказів клінічно значущих побічних ефектів і адекватного короткострокової ПТС.

Рекомендація (і)

- Клінічно явні судоми в новонароджених повинні розглядатися, якщо вони тривають більше 3-х хвилин або серія коротких нападів (сильна рекомендація).

Яка клінічна ефективність емпіричної терапії новонароджених з судомами (до лабораторної діагностики) при гіпоглікемії, гіпокальціємії та бактеріальній інфекції / менінгіті?

- Немає доказів з досліджень, щоб підтримати або відхилити застосування емпіричної терапії (до лабораторної діагностики) при гіпоглікемії, гіпокальціємії та бактеріальних або вірусних інфекціях.

- Поширеність гіпоглікемії у новонароджених з судомами 3-7,5%. Гіпоглікемія може бути небезпечною і пов'язаною з несприятливими наслідками, включаючи розвиток епілепсії [43]. Аналіз ризик/користь емпіричного лікування гіпоглікемії не доступний. Можлива шкода при лікуванні є погіршення гіперглікемії в деяких новонароджених з гіпоксішемічним ураженням ЦНС. Рівень глюкози в крові може бути легко вимірний при низькій вартості, це повинно бути виконано до початку лікування.

- Поширеність гіпокальціємії у новонароджених з судомами варіюється в різних дослідженнях в діапазоні 2,3-9%. Дослідження звітності щодо високої захворюваності були опубліковані в 1970-х роках [44, 45]. За адекватного харчування, частота гіпокальціємії може знизитися. Тим не менш, наявні дані не є достатніми, щоб довести це припущення. Вимірювання кальцію в крові може бути проведене в умовах стаціонару без затримки, хоча є менш доступні, ніж вимірювання рівня глюкози в крові. При внутрішньовенному введенні кальцій може викликати істотну шкоду, а саме асистолію або некроз шкіри. Перевага у відношенні зі шкодою емпіричного лікування гіпокальціємії до лабораторної діагностики не може бути оцінена.

- Дані щодо різних етіологічних чинників неонатальних судом вельми суперечливі. Існує недостатньо доказів, щоб описати регіональні відмінності. Єдине наявне дослідження з Африки виявило дуже високу частоту бактеріальних інфекцій у новонароджених з судомами у лікарні Кенії [46]. Це дослідження може бути упередженим, тому що в нього були включені тільки госпіталізовані діти. Автори не повідомляли чи мали новонароджені інші клінічні ознаки інфекції і не надали жодної інформації щодо проведених лабораторних тестів. Отже, пероральне лікування неонатального сепсису або гнійного менінгіту не розглядається в якості стандартної терапії, емпіричне лікування має на увазі внутрішньовенну терапію.

- Вроджений вірус простого герпесу є рідкісною причиною судом у новонароджених. Популяційні дослідження випадок-контроль показали високе відношення шансів 2,9 для вагінальних пологів/материнська герпес-інфекція в анамнезі, що призвело до виникнення судом у немовлят впродовж перших 72 годин життя [47]. Автори не повідомили чи мали новонароджені інші клінічні ознаки інфекції. Таким чином, пероральне лікування вродженого вірусу простого герпесу не вважається стандартним, емпіричне лікування має на увазі внутрішньовенну терапію. Перевага відносно шкоди такого лікування не може бути оцінена через відсутність даних.

- Піридоксинзалежна епілепсія є рідкісним захворюванням з частотою виникнення 1: [48] порівняно з загальною захворюваністю неонатальних судом 1:71 - 1:1000. Інші епілептичні енцефалопатії новонароджених з метаболічними причинами, що піддаються терапії, такими як піридоксаль-фосфатзалежна епілепсія, ймовірно, зустрічаються значно рідше. Діагноз піридоксинзалежної епілепсії може бути встановлений клінічно при позитивній відповіді на лікування піридоксином. Помилки в діагностиці цього стану можуть мати

негативний вплив на новонароджених, а також затримати лікування інших станів, що є причиною судом. Перевага відносно шкоди емпіричного лікування піридоксином не може бути оцінена.

Рекомендація (і)

- У всіх новонароджених з судомами повинна бути виключена гіпоглікемія і пролікована перед початком ПТС (сильна рекомендація).

- Якщо вимірювання глюкози не доступне, то проводиться емпірична терапія глюкозою (слабка, в конкретному контексті рекомендація).

- Якщо є ознаки, що клінічно вказують на наявність сепсису або менінгіту, необхідно провести спинномозкову пункцію з метою виключення інфекції нервової системи, а також проліковане відповідними антибіотиками (сильна рекомендація).

- Якщо пункція не доступна, то проводиться емпірична терапія антибіотиками новонароджених з клінічними ознаками сепсису або менінгіту (слабка, в конкретному контексті рекомендація).

- У всіх новонароджених з судомами, слід виміряти рівень кальцію в сироватці (якщо це доступно) і провести відповідне лікування при гіпокальціємії (сильна, в конкретному контексті рекомендація).

- За відсутності гіпоглікемії, менінгіту, гіпокальціємії або іншої очевидної причини судом, таких як гіпоксично-ішемічної енцефалопатії, внутрішньочерепного крововиливу або інфаркту, необхідно розглянути лікування піридоксином до ПТС, в спеціалізованому центрі, де це лікування доступне (слабка, в конкретному контексті рекомендація).

Який препарат є кращим для першої лінії протисудомної терапії новонароджених з судомами, які потребують лікування протиепілептичними препаратами?

- Зазвичай для першої лінії ПТС використовується фенобарбітал та фенітоїн.

- Існує дуже низька якість доказів з одного рандомізованого контрольованого дослідження (РКД), що обидва препарати однаково ефективні; однак, слід відзначити, що тільки близько 55% новонароджених відповідали на будь-який з двох препаратів.

- Фенобарбітал легше призначати, достатня одна добова доза для досягнення терапевтичного рівня. Фенітоїн має більш серйозні побічні ефекти ніж фенобарбітал, у тому числі з боку серцево-судинної системи і трансудацію (хоча вони могли бути зменшені шляхом введення фосфенітоїн). Терапевтичний діапазон фенітоїну дуже вузький і рівень у крові повинен контролюватися частіше ніж у фенобарбіталу.

- Фенобарбітал також дешевий і доступний порівняно з фенітоїном.

Рекомендація (і)

- Фенобарбітал слід використовувати в якості агента першої лінії для лікування судом у новонароджених; фенобарбітал повинен бути легко

доступний у всіх медичних закладах (сильна рекомендація).

Коментар робочої групи: В Україні на момент розробки даної адаптованої клінічної настанови фенобарбітал для парентерального застосування не зареєстрований.

2.1.3. Подальше спостереження немовлят з місцевою бактеріальною інфекцією

Повторний огляд немовлят з можливою місцевою бактеріальною інфекцією проводять через 2 дні.

2.2. Ведення жовтяниці

2.2.1. Класифікація жовтяниці

* Жовтяниця у немовлят класифікується як ТЯЖКА ЖОВТЯНИЦЯ, якщо вона виникла у перші 24 години після народження та якщо спостерігається жовтушність долоней та стоп у будь-якому віці. Таку дитину слід терміново направити до стаціонару. Перед транспортуванням слід провести профілактику гіпоглікемії.

* Якщо у дитини є жовтяниця, яка виникла після 1-го дня життя, але вона не розповсюджується на долоні та стопи, її стан класифікують як ЖОВТЯНИЦЯ.

2.2.2. Ведення жовтяниці

Клініцисти повинні забезпечити регулярний моніторинг всіх новонароджених щодо розвитку жовтяниці та вимірювання білірубіну в сироватці крові у таких випадках:

- У всіх немовлят, якщо на 1 день з'являється жовтяниця
- У недоношених немовлят (< 35 тижнів), якщо на 2-й день з'являється жовтяниця
- У всіх немовлят, якщо долоні і підшви жовті в будь-якому віці
(**Сильна рекомендація, висока якість доказів**)

Представлені рекомендації являють собою консенсус членів експертної групи на основі дуже обмежених доказів, а рівні доказовості демонструють узгодження з іншими міжнародними стандартами. Акцент повинен бути зроблений на превентивних діях та оцінці ризику, точка відсічення для обмінного переливання крові може запобігти виникненню деяких додаткових випадків жовтяниці. Ця рекомендація повинна супроводжуватися коротким описом процедури фототерапії в клінічній настанові.

Докази і резюме висновків

Зв'язок між рівнями білірубіну в крові та негативними неврологічними наслідками:

Були оцінені систематичний огляд Національного інституту охорони здоров'я та клінічної досконалості Великобританії (NICE) та чотири додаткові дослідження. Три дослідження вивчали зв'язок рівнів білірубину в сироватці крові (> 340 мкмоль/л) з розвитком несприятливих наслідків: два дослідження за участю доношених немовлят і одне у немовлят з вагою при народженні менше 1000 г. Одне дослідження доношених немовлят не виявило статистично значимого зв'язку між гіпербілірубінемією та IQ, порушеннями неврологічного статусу або нейросенсорної приглухуватості. Ще одне дослідження повідомило про розвиток тяжкої жовтяниці, що потребувала обмінного переливання крові, а також про ранній початок жовтяниці як статистично значущий чинник ризику втрати слуху. Третє дослідження знайшло слабкий зв'язок між високим рівнем білірубину в сироватці крові і психомоторними та неврологічними розладами, погіршенням слуху у дітей з масою тіла при народженні менше 1000 г. Група розробників клінічних настанов NICE прийшла до висновку, що у доношених новонароджених з білірубіном > 340 мкмоль/л є високий ризик розвитку ядерної жовтяниці.

Точки відсічення білірубину, пов'язані з віком, для початку фототерапії або обмінного переливання крові:

Були виявлені два рандомізованих дослідження щодо вивчення цієї проблеми: Одне дослідження високої якості, що розглядало цю проблему у немовлят з вкрай низькою вагою при народженні (<1000 г; що складає $<1\%$ від загальної популяції новонароджених), продемонструвало відсутність ефекту інтенсивної фототерапії. Інше дослідження показало, що існує невелика перевага в ранній стартовій фототерапії у немовлят з масою тіла при народженні більше, ніж 2500 г. Існують дані, що традиційні точки відсічення, які використовуються в даний час, не потребують додаткового зменшення.

2.2.3. Подальше спостереження немовлят з жовтяницею

Повторний огляд немовляти з жовтяницею здійснюють наступного дня.

2.3. Діарея у немовлят

Всіх хворих немовлят необхідно перевірити на наявність діареї.

Процес оцінки, класифікації та ведення діареї у хворих немовлят приблизно такий же, що і для більш старших дітей. Однак, проведення оцінки спраги за допомогою пропозиції рідини не є надійним способом, оскільки ознака «п'ємо погано» не використовується в якості ознаки для класифікації ступеня зневоднення. На додаток, всіх немовлят з затяжною діареєю або кров'ю у випорожненнях необхідно направити до стаціонару, а не вести амбулаторно.

2.4. Проблеми годування або низька вага

Всіх хворих немовлят, які звертаються до амбулаторних медичних установ, необхідно оцінювати за вагою та адекватністю годування, а також щодо техніки грудного вигодовування.

Клінічна оцінка

* *Визначте вагу для віку.* Процес оцінки такий же, як і для більш старших дітей.

* *Оцінка годування.* Процес оцінки годування у немовлят приблизно такий же, як і для більш старших дітей. Цей процес включає три основні типи запитань: частота грудного вигодовування і нічні годування; види додаткових продуктів харчування або рідин, частота їх прийому і чи є годування активним чи ні, а також практика годування під час даного захворювання.

Якщо у немовляти є труднощі при годуванні або його годують грудним молоком рідше 8 разів на добу, або він отримує інші продукти харчування або рідини, або у нього низька вага для віку, то в такому випадку у немовляти необхідно оцінити грудне вигодовування. Оцінка грудного вигодовування у немовляти включає перевірку прикладання немовляти до грудей, ефективності смоктання (повільне, глибоке смоктання з невеликими перервами), а також наявність виразок або білого нальоту в роті (молочниця).

2.4.1. Класифікація проблем годування або низької ваги

Грунтуючись на результатах оцінки годування і ваги, захворювання немовля може бути класифіковане в одну з наступних трьох категорій:

* *Не може їсти - можлива серйозна бактеріальна інфекція.* У немовляти, яке не може їсти або яке не можна прикласти до грудей або не може ефективно смоктати, є проблема, що представляє небезпеку для життя. Це може бути викликано бактеріальною інфекцією або іншим захворюванням. Таку дитину необхідно направити до стаціонару після проведення такого ж лікування перед направленням до стаціонару, як і для немовлят з можливою тяжкою бактеріальною інфекцією.

* *У немовлят з проблемами годування або низькою вагою є такі проблеми годування, як неправильне прикладання до грудей, неефективне смоктання, частота годування рідше 8 раз на добу, використання інших продуктів харчування або рідин окрім грудного молока, або низька вага для віку або молочниця (виразки / білий наліт у роті).*

* *Немовлята у яких немає проблем годування, знаходяться на винятково грудному вигодовуванні і отримують, як мінімум, 8 годувань на добу, а також їх вага не класифікується як низька вага для віку відповідно до стандартних значень.*

2.5. Оцінка статусу імунізації

Так само, як і для більш старших дітей, у всіх немовлят необхідно оцінити статус імунізації. Наявність захворювання також не є протипоказанням для щеплень.

2.6. Оцінка інших проблем

Так само, як і більш старших дітей, всіх немовлят необхідно оцінити за

іншими можливими проблемами, зазначеними матір'ю або виявленими під час обстеження. Якщо виявлена потенційно серйозна проблема, або, якщо в медичному закладі не можна надати допомогу немовляті, таку дитину необхідно направити до стаціонару.

2.7. Процедури лікування для немовлят

2.7.1. Направлення до стаціонару немовлят віком від 1-го тижня до 2-х місяців

Першим етапом лікування є проведення термінового (их) виду (ів) лікування перед направленням до стаціонару. Можливі види лікування перед направленням до стаціонару включають:

- * Перша доза антибактеріальних препаратів внутрішньом'язово або перорально

- * Підтримання немовляти в теплі по дорозі в стаціонар

- * Профілактика гіпоглікемії за допомогою грудного молока або підсолодженої води

- * Часті глотки розчину ОРС по дорозі до стаціонару

Якщо у дитини судоми, дайте їй діазепам (10 мг/2 мл розчин) в дозі 0,1 мл/кг або паральдегід в дозі 0,3-0,4 мл/кг ректально; якщо судоми тривають після 10 хвилин, дайте другу дозу діазепаму ректально. Використовуйте фенобарбітал (200 мг/мл розчин) в дозі 20 мг/кг для боротьби з судомами у немовлят віком < 2-х тижнів.

Коментар робочої групи: В Україні на момент розробки даної адаптованої клінічної настанови фенобарбітал для парентерального застосування не зареєстрований.

Якщо немовля не потребує термінового направлення в стаціонар, перевірте чи потребує дитина не термінового направлення до стаціонару для подальшої оцінки. Такий напрям до стаціонару не є негайним. Будь-які інші необхідні види лікування можна провести перед направленням до стаціонару.

2.7.2. Пероральні лікарські засоби

Першу дозу пероральних лікарських препаратів немовля завжди повинно отримати в медичній установі. На додаток, мати або особу, що доглядає за дитиною, необхідно навчити, як давати пероральний антибактеріальний препарат на дому. Тобто, навчити, як відміряти одну дозу, показати, як подрібнити таблетку і розчинити її в грудному молоці, а також пояснити графік проведення лікування.

Список літератури

1. Harari M, Shann F, Spooner V, Meisner S, Carney M, de Campo J. Clinical signs of pneumonia in children. *Lancet*. 1991 Oct 12;338(8772):928–930. [PubMed]
2. Duke T, et al. Improved oxygen systems for childhood pneumonia: a multihospital effectiveness study in Papua New Guinea. *Lancet*. 2008 Oct 11;372(9646):1328–33.
3. *BMJ*. 2008 Jan 12;336(7635):80-4. doi: 10.1136/bmj.39421.435949.BE. Epub 2008 Jan 8. Chloramphenicol versus ampicillin plus gentamicin for community acquired very severe pneumonia among children aged 2-59 months in low resource settings: multicentre randomised controlled trial (SPEAR study). Asghar R1, Banajeh S, Egas J, Hibberd P, Iqbal I, Katep-Bwalya M, Kundi Z, Law P, MacLeod W, Maulen-Radovan I, Mino G, Saha S, Sempertegui F, Simon J, Santosham M, Singhi S, Thea DM, Qazi S; Severe Pneumonia Evaluation Antimicrobial Research Study Group.
4. Sajwani RA, Lassi ZS, Bhutta Z. Management of non-severe pneumonia, unpublished, 2010.
5. Hazir T, et al. Comparison of oral amoxicillin with placebo for the treatment of World Health Organization–defined nonsevere pneumonia in children aged 2–59 months: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial in Pakistan. *Clinical Infectious Diseases* 2010;1–8.
6. Awasthi S, et al. Does 3-day course of oral amoxycillin benefit children of non-severe pneumonia with wheeze: a multicentric randomised controlled trial. *Public Library of Science One*. 2008 Apr 23; 3(4):e1991.
7. Hazir T, et al. Comparison of oral amoxicillin with placebo for the treatment of World Health Organization–defined nonsevere pneumonia in children aged 2–59 months: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial in Pakistan. *Clinical Infectious Diseases* 2010;1–8.
8. Lochindarat S, et al. Are we adequately managing children with wheeze using the standard case management guidelines? *Journal of the Medical Association of Thailand*. 2008 Oct;91 Suppl 3:S60–8.
9. Kabir AR, et al. Management of bronchiolitis without antibiotics: a multicentre randomized control trial in Bangladesh. *Acta paediatrica*. 2009 Oct; 98(10):1593–9. Epub 2009 Jul 1.
10. Cardoso MA, et al. Adding fever to WHO criteria for diagnosing pneumonia enhances the ability to identify pneumonia cases among wheezing children. *Archives of Disease in Childhood*: 10.1136/adc.2010.189894.
11. Mathews B, et al. Clinical predictors of pneumonia among Children with wheezing. *Pediatrics*. 2009; 124 (1): e29–e36.
12. World Health Organization. Pneumonia. Fact sheet No. 331. 2009. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/en/index.html>. Accessed 7 September 2010.
13. US Department of Health and Human Services Food and Drug Ad-

ministration, Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for industry. Community-acquired bacterial pneumonia: developing drugs for treatment. 2009. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm123686.pdf>. Accessed 7 September 2010.

14. Grant GB, et al. Recommendations for treatment of childhood non-severe pneumonia. *Lancet Infectious Diseases* 2009; 9: 185–96.

15. Report of consultative Meeting to Review Evidence and Research Priorities in the Management of Acute Respiratory Infections (ARI). Geneva, World Health Organization, 29 September – 1 October 2003. WHO/FCH/CAH/04.2.

16. Hazir T, Qazi S, Nisar YB, Ansari S, Maqbool S, Randhawa S, Kundi Z Asghar R and Aslam S. Assessment and management of children aged 1-59 months presenting with wheeze, fast breathing, and/or lower chest indrawing; results of a multicentre descriptive study in Pakistan. *Arch Dis Child*. 2004; 89:1049-1054.

17. Report of a Consultative Meeting on Management of Children With Pneumonia and HIV Infection. 30-31 January 2003. Harare, Zimbabwe. Geneva, World Health Organization, 2004. ISBN 92 4 159128 5.

18. Sani S, Reidenberg MM. Should Oral Salbutamol Remain on the WHO Pediatric Model List? Second Meeting of the Subcommittee of the Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines. Geneva, 29 September to 3 October 2008. www.who.int/selection_medicines/.../2/Salbutamol_review.pdf last accessed 25/01/2012.

19. *Int J Epidemiol*. 2010 Apr;39 Suppl 1:i70-4. doi: 10.1093/ije/dyq024. Antibiotics for the treatment of dysentery in children. Traa BS1, Walker CL, Munos M, Black RE.

20. Hanh SK, Kim YJ, Garner P. Reduced osmolarity oral rehydrations solution for treating dehydration due to diarrhoea in children: a systematic review. *British Medical Journal*, 2001; 323:81-85.

21. Duggan C, Fontaine O, Pierce NF, Glass RI, Mahalanabis D, Alam NH, Bhan MK, Santosham M. Scientific rationale for a change in the composition of oral rehydration solution. *Journal of American Medical Association*, 2004; 291:2628-2631.

22. Effect of zinc supplementation on clinical course of acute diarrhoea – Report of a meeting, New-Delhi, 7-8 May 2001. *Journal of Health, Population and Nutrition* 2001; 19:338-346.

23. Black RE. Zinc deficiency, infectious disease and mortality in the developing world. *J Nutr* 2003; 133 Suppl 1:1485S-1489S.

24. Sanders S, et al. Antibiotics for acute otitis media in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999, Issue 3. Art. No.: CD000219. DOI: 10.1002/14651858. CD000219.pub2.

25. Rovers MM, et al. Antibiotics for acute otitis media: a meta-analysis with individual patient data. [See comment]. *Lancet* 2006 Oct 21; 368(9545):1429–1435.

26. Coker TR, et al Diagnosis, microbial epidemiology, and antibiotic treatment of acute otitis media in children: a systematic review. *Journal of the American Medical Association*. 2010 Nov 17; 304(19):2161–9.
27. Gelbart B, In children aged 2–59 months, which oral antibiotic is effective for the treatment of acute otitis media? Unpublished review for CAH, WHO, 2010.
28. Gulani A, Sachdev HPS. Effectiveness of shortened course (d” 3 days) of antibiotics for treatment of acute otitis media in children: a systematic review of randomized controlled efficacy trials. *World Health Organization* 2009.
29. Macfadyen C, et al. (2005), Topical quinolone vs. antiseptic for treating chronic suppurative otitis media: a randomized controlled trial. *Tropical Medicine & International Health*, 10: 190–197. doi: 10.1111/j.1365–3156.2004.01368.x.
30. Macfadyen C, et al. Topical quinolone vs. antiseptic for treating chronic suppurative otitis media: a randomized controlled trial. *Tropical Medicine & International Health* 2005; 10:190–197.
31. Response to measles outbreaks in measles mortality reduction settings. Geneva, World Health Organization, 2009 (WHO/IVB/09.03). (Also available from http://www.who.int/immunization/documents/WHO_IVB_09.03/en/index.htm
32. American Academy of Pediatrics. Measles. Pickering LK, ed. *Red Book: Report of the Committee on Infectious Disease*. Elk Grove, Ill: AAP; 2006. 441–52.
33. Huiming Y, Chaomin W, Meng M. Vitamin A for treating measles in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2005, (4):CD001479.
34. Lazzerini M, Tickell D. Antibiotics in malnourished children: a systematic review on pharmacokinetics, efficacy and safety. WHO unpublished, 2010.
35. Beisel WR. Nutrition and immune function: Overview. *Journal of Nutrition*. 1996; 126: 2611S–5S.
36. Chandra RK. Nutrition and immunity: lessons from the past. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1991; 53: 1087–101.
37. Chandra RK. Nutrition and immunology: from the clinic to cellular biology and back again. *Proceedings of the Nutrition Society*. 1999; 58: 681–3.
38. WHO. Guidelines on co-trimoxazole prophylaxis for HIV-related infections among children, adolescents and adults: recommendations for a public health approach. Geneva. World Health Organization. 2006. ISBN 92 4 159470 5.
39. Isaack H, Mbise R, Hirji K. Nosocomial bacterial infections among children with severe protein energy malnutrition. *East African Medical Journal* 1992; 62(8): 433–6.
40. WHO model formulary for children 2010. Geneva. World Health Organization 2010. ISBN 978 92 4 159932 0.
41. Mtitimila EI, Cooke RWI. Antibiotic regimens for suspected early neonatal sepsis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 4. Art. No.: CD004495. DOI: 10.1002/14651858.CD004495.pub2.
42. Gordon A, Jery HE. Antibiotic regimens for suspected late onset sepsis in newborn infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art.

No.: CD004501. DOI: 10.1002/14651858.CD004501.pub2.

43. Caraballo RH et al. (2004). Symptomatic occipital lobe epilepsy following neonatal hypoglycemia. *Pediatric Neurology*, 31:24-9.

44. Keen JH, Lee D (1973). Sequelae of neonatal convulsions. Study of 112 infants. *Archives of Disease in Childhood*, 48:542-6.

45. Langevin P (1974). Convulsions in the neonatal period. Evaluation of 21 cases. *Union Medical du Canada*, 103:465-9.

46. Idro R et al. (2008). The incidence, aetiology and outcome of acute seizures in children admitted to a rural Kenyan district hospital. *BMC Pediatrics*, 8:8-5.

47. Hall DA et al. (2006). Maternal risk factors for term neonatal seizures: population-based study in Colorado, 1989-2003. *Journal of Child Neurology*, 21:795-8.

48. Been JV et al. (2005). Epidemiology of pyridoxine dependent seizures in the Netherlands. *Archives of Diseases in Childhood*, 90:1293-6.

49. Ebell MH, Smith MA, Barry HC, Ives K, Carey M. The rational clinical examination. Does this patient have strep throat? *JAMA* 2000;284(22):2912-8.

50. Morandi PA, Deom A, Mauris A, Rohner P. External quality control of direct antigen tests to detect group A streptococcal antigen. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003;22(11):670-4.

51. Sheeler RD, Little P. Rapid streptococcal testing for sore throat and antibiotic resistance. *Clin Microbiol Infect* 2006;12(SUPPL 9):3-7.

52. Humair JP, Revaz SA, Bovier P, Stalder H. Management of acute pharyngitis in adults: reliability of rapid streptococcal tests and clinical findings. *Arch Intern Med* 2006;166(6):640-4.

53. Worrall G, Hutchinson J, Sherman G, Griffiths J. Diagnosing streptococcal sore throat in adults: randomized controlled trial of in-office aids. *Can Fam Physician* 2007;53(4):667-71.