

КРИТЕРІЇ ДІАГНОСТИКИ І ВИБОРУ СТАРТОВОЇ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ ПОЗАЛІКАРНЯНИХ ПНЕВМОНІЙ У ДІТЕЙ ВІДПОВІДНО ДО СУЧАСНИХ СТАНДАРТІВ



Автори: Ботьбот Ю.К. - ДУ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України»

Рубрики: [Педіатрія/Неонатологія](#)

Розділи: [Клінічні дослідження](#)

Версія для друку

Резюме

В работе рассмотрены основные критерии диагностики внебольничной пневмонии у детей, характер стартовой антибактериальной терапии и выбор оптимальных лекарственных средств.

У роботі розглянуті основні критерії діагностики пневмонії у дітей, характер стартової антибактеріальної терапії і вибір оптимальних лікарських засобів.

The paper discusses the main criteria for the diagnosis of community-acquired pneumonia in children, the nature of the initial antibiotic therapy and the choice of optimal drugs.

Ключові слова

внебольничная пневмония, диагностика, антибиотики, дети.

негоспітальна пневмонія, діагностика, антибіотики, діти.

community-acquired pneumonia, diagnosis, antibiotics, children.

Статья опубликована на с. 99-103

Среди острых заболеваний органов дыхания в детском возрасте особую актуальность в практике врача-педиатра имеет внебольничная пневмония (ВП). Это связано, с одной стороны, с высокой распространенностью заболевания — в странах Европы, том числе и в Украине, данный показатель колеблется в пределах 35–40 случаев на 1000 детского населения, с другой — с нередкими случаями поздней диагностики ВП [1]. Известно, что из каждых 50 обращений к педиатру по поводу острых респираторных заболеваний диагностируется один случай пневмонии (National Center for Health Statistics, 1992).

К сожалению, при такой распространенности заболевания сохраняются высокие цифры как его осложнений, так и летальности: в 2009 году ВОЗ и ЮНИСЕФ объявили пневмонию основной причиной смерти детей до 5 лет. В частности, среди причин летальности у детей до 5 лет на ее долю приходится 17,5 %, что ежегодно в мире составляет около 1,1 млн смертельных случаев [2]. В своем докладе ВОЗ представила «Глобальный план действий по профилактике пневмонии и борьбе с ней (GAPP)», в котором сформулирован основной

постулат: эффективным методом снижения детской смертности является управление наиболее частыми возбудителями пневмонии [1].

Данные экспертной группы Европейского респираторного общества (2002 г.) свидетельствуют, что чем младше ребенок, тем шире диапазон и спектр бактериальных возбудителей пневмонии, однако наиболее распространенными возбудителями ВП являются *Streptococcus pneumoniae* (пневмококки), *Haemophilus influenzae* и, в меньшей степени, другие микроорганизмы, в том числе вирусы и грибы [3].

S.pneumoniae — грамположительные диплококки, факультативные анаэробы, имеющие капсульный полисахарид, препятствующий их фагоцитозу полиморфноядерными лейкоцитами. Данный возбудитель в качестве носительства присутствует в составе нормальной микрофлоры зева и полости рта почти у четверти населения. При этом пневмококк является непосредственным причинно-значимым агентом вспышек пневмококковых пневмоний в замкнутых детских коллективах — домах ребенка, детских домах, интернатах, а также в обычных школах, детских садах, яслях. В то же время пневмококк часто является причиной развития неинвазивных (острый средний отит, синусит, трахеит, бронхит, внебольничная пневмония с эмпиемой (или без нее) и бактериемией) и инвазивных заболеваний (бактериальный менингит и первичная бактериемия у детей, спонтанный бактериальный перитонит, сепсис с поражением определенных органов и тканей) [4].

Значимость и широкое распространение пневмококковой инфекции в патологии у детей раннего возраста обусловлены наличием у пневмококка большого числа серотипов (около 100) и особенностями выработки иммунного ответа на инвазию отдельных серогрупп [5].

H.influenzae типа b (Hib) — другой важный возбудитель ВП у детей до 5 лет. Кроме того, Hib вызывает ряд инвазивных заболеваний, таких как менингит, остеомиелит, септический артрит [6]. Существует 6 серотипов данного возбудителя, обладающих внешней полисахаридной капсулой. Данные типы дифференцируют на основании различий в антигенной структуре капсулы. Капсульные типы *H.influenzae* обуславливают развитие тяжелых инвазивных заболеваний, при этом на тип b приходится не менее 90 % генерализованных форм инфекций. Некапсульные типы вызывают менее тяжелые инфекции дыхательных путей (неосложненные формы пневмонии, бронхиты, синуситы, средние отиты) [7].

Итак, основными возбудителями ВП являются пневмококк, несколько реже гемофильная палочка, а у детей с пятилетнего возраста возрастает роль микоплазмы и хламидии.

Проведение достоверной этиологической расшифровки острой пневмонии по ряду причин затруднено. С сожалением приходится констатировать, что сегодня в Украине микробиологическое исследование флоры при инфекционных заболеваниях органов дыхания проводится редко. При этом в 40–60 % случаев этиологию ВП не удается установить. Для бактериологического контроля обычно используется секрет из верхних дыхательных путей или трахеальный аспират (мокрота). Обнаруживаемые в верхних дыхательных путях микроорганизмы не всегда идентичны микрофлоре нижних дыхательных путей. Сложно определить этиологию пневмонии у детей первых лет жизни, у которых весьма затруднителен сбор мокроты. Поэтому сегодня достаточно широко используется метод сбора мокроты путем индукцирования ее отделения с помощью ингаляций через небулайзер 3% раствора NaCl [8].

Рост в последние годы доли микоплазменной и хламидийной инфекции в этиологии ВП связан, по всей видимости, с появившимися возможностями их диагностики иммунологическими (иммуноферментный анализ) или молекулярными (полимеразная цепная реакция, ПЦР) методами исследования.

Согласно рекомендациям ВОЗ и отечественным клиническим протоколам по диагностике и лечению заболеваний органов дыхания (Наказ МОЗ України від 13.01.2005 № 18), для типичных случаев внебольничной пневмонии у детей характерны:

- фебрильная температура с продолжительностью > 3 дней;
- одышка: > 60 дыхательных движений в 1 мин у детей до 2 мес., > 50 в возрасте 2–12 мес., > 40 у детей от года до 5 лет и > 30 у детей старше 5 лет при отсутствии признаков бронхиальной обструкции. Тахипноэ является одним из главных и достоверных предикторов пневмонии у детей всех возрастов. Подсчет числа дыхательных движений ребенка желательно проводить при спокойном дыхании в течение 60 секунд;
- цианоз кожных покровов и слизистых;
- кашель, хотя у 15–25 % больных детей кашель может отсутствовать;
- укорочение перкуторного звука в зоне поражения, бронхиальное или ослабленное дыхание, звучные мелкопузырчатые или крепитирующие хрипы. Вышеописанные симптомы наблюдаются только в 50–70 % случаев. У детей раннего возраста физикальные данные в легких при пневмонии в большинстве случаев практически неотличимы от изменений при бронхолитах и бронхитах.

Золотым стандартом диагностики пневмонии остается рентгенография органов грудной клетки, позволяющая оценить следующие критерии, свидетельствующие о тяжести заболевания:

- размеры инфильтрации легких и ее распространенность;
- наличие или отсутствие плеврального выпота;
- наличие или отсутствие деструкции легочной паренхимы.

При неосложненных ВП с хорошей положительной динамикой течения болезни нет необходимости проведения контрольной рентгенографии сразу после окончания курса антибактериальной терапии. Целесообразно проводить контрольное рентгенологическое обследование не ранее чем через 4–5 недель от начала заболевания.

В общепринятый стандарт диагностики ВП включен подсчет количества лейкоцитов и их формулы. Лейкоцитоз $> 10-12 \cdot 10^9/\text{л}$ и сдвиг лейкоформулы влево ($> 10\%$ палочкоядерных нейтрофилов) указывают на высокую вероятность бактериальной инфекции. Предикторами неблагоприятного течения воспалительного процесса в легочной паренхиме является лейкопения $< 3 \cdot 10^9/\text{л}$ или лейкоцитоз $> 25 \cdot 10^9/\text{л}$.

Для диагностики нетяжелых ВП можно ограничиться клиническими симптомами, рентгенографией легких, общим анализом крови. Диагноз «пневмония» является достоверным при наличии инфильтративной тени на рентгенограмме легких в сочетании хотя бы с двумя из нижеперечисленных клинико-лабораторных признаков:

- фебрильная температура;
- кашель;
- аускультативные признаки пневмонии;
- лейкоцитоз $> 10-12 \cdot 10^9/\text{л}$ и/или палочкоядерный сдвиг лейкоформулы $> 10\%$.

В случаях тяжелой пневмонии в стандарт диагностических методов обследования целесообразно включать:

- определение активности печеночных ферментов;
- уровень креатинина и мочевины;
- показатель C-реактивного белка;
- концентрацию прокальцитонина, повышение уровня которого свидетельствует о бактериальной этиологии заболевания (используется при дифференциальной диагностике бактериальной и вирусной этиологии заболевания, в частности пневмонии и бронхита), коррелирует со степенью тяжести бактериемии, а также является фактором прогнозирования течения болезни. Существуют рекомендации, согласно которым антибактериальная терапия может быть завершена при снижении уровня прокальцитонина крови менее $0,25 \text{ нг/мл}$ (если при этом отсутствуют клинические показания для ее продолжения) [9];
- кислотно-щелочное состояние и электролиты крови;
- электрокардиографию;
- верификацию причинно-значимого возбудителя путем посева крови (положительные результаты посева не превышают $10-40\%$), микробиологического исследования мокроты или секрета из верхних дыхательных путей. Для выявления роли хламидофилы или микоплазмы в этиологии заболевания используются молекулярные (ПЦР) и серологические методы исследования. Нарастание титров специфических антител в парных сыворотках, взятых в острый период и в период реконвалесценции (через 2–4 недели от начала острого периода), более чем в четыре раза и обнаружение ДНК возбудителей могут свидетельствовать о микоплазменной или хламидийной этиологии пневмонии.

Лечение нетяжелой ВП проводится в амбулаторных условиях, показаниями для госпитализации детей являются:

- возраст ребенка менее 2 месяцев вне зависимости от тяжести и распространенности процесса;
- дети до 3 лет при лобарном характере поражения легких;
- возраст ребенка до 5 лет при поражении более одной доли легкого;
- дети с отягощенным преморбидным фоном: тяжелая энцефалопатия любого генеза, врожденные пороки развития, хронические заболевания бронхолегочной и сердечно-сосудистой систем, заболевания почек, сахарный диабет, новообразования, иммунодефицитные состояния;
- дети из социально неблагополучных семей, с плохими социально-бытовыми условиями;
- дети с осложненными формами пневмонии;
- отсутствие положительной динамики в течение 48–72 часов после начала стартовой эмпирической антибактериальной терапии в амбулаторных условиях.

Препаратом выбора для стартовой терапии нетяжелых ВП остается амоксициллин. Многоцентровые исследования по изучению резистентных форм пневмококка, гемофильной палочки и β -гемолитического стрептококка гр. А показали, что наиболее вероятные возбудители ВП — *S.pneumoniae* и *H.influenzae* — сохраняют высокую чувствительность к аминопенициллинам. За 10 лет (1999–2009) уровень нечувствительности пневмококка к амоксициллину как в Украине, так и в других странах постсоветского пространства существенно не изменился [8, 10].

Следует подчеркнуть, что амоксициллин, как правило, сохраняет высокую клиническую эффективность при лечении инфекций, вызванных и пенициллин-резистентными пневмококками [11].

Препаратами альтернативной группы являются цефалоспорины II поколения и макролиды. Хотя 14-, 15- и 16-членные макролиды и активны в отношении *S.pneumoniae*, однако уровень форм пневмококка,

резистентных к азитромицину и кларитромицину, значимо выше (более 8 %) в сравнении с аминопенициллинами, нечувствительность пневмококка к которым остается стабильно низкой — не более 0,4 % случаев [10, 12]. Резистентность *H.influenzae* к аминопенициллинам за время наблюдения также не превышает допустимого порога и составляет около 4 %.

Следует отметить, что, несмотря на привлекательность макролидов, связанную с их высокой активностью в отношении пневмококка, микоплазменной и хламидийной флоры, низкой токсичностью, способностью создавать высокие внутриклеточные концентрации, многократно превышающие концентрацию в крови, данная группа обычно не является компонентом стартовой антибактериальной терапии ВП. Частое и необоснованное назначение макролидов привело к значимому росту форм *S.pneumonia*, резистентных к этой группе антибиотиков: в США, Японии и в других экономически развитых странах частота резистентности пневмококков к макролидам достигает 40 % [13, 14].

В настоящее время при лечении больных огромное значение для получения ожидаемого эффекта придается комплайенсу (англ. compliance — согласие, соответствие) — добровольному следованию пациента предписанному ему режиму лечения, т.е. приверженности к лечению. Особенно это важно в детском возрасте. Поэтому наличие эффективных пероральных антибактериальных препаратов существенно облегчает их применение у детей, особенно в амбулаторной практике. На рынке имеется много пероральных средств в виде традиционных таблеток и капсул. Однако, как показал опрос 5000 больных в Нидерландах, до 30 % взрослых пациентов испытывают трудности при проглатывании таблеток и капсул, причем лишь треть из них говорит об этом врачу, тогда как 2/3 либо принимают лекарство в таблетках нерегулярно, либо вообще прекращают прием [15].

Такая практика в отношении антибактериальных средств особенно опасна, поэтому следует приветствовать создание лекарственных форм, позволяющих принимать препараты в жидком виде, — например, в виде диспергируемых таблеток, облегчающих введение лекарств. По понятным причинам это особенно важно при лечении детей, тем более что такие формы позволяют точно — по весу или возрасту — дозировать лекарство.

К недостаткам сиропов и суспензий как жидких лекарственных форм относится необходимость маскировать неприятный вкус активного вещества очень сладким наполнителем, иногда с резким запахом и так называемым послевкусием. Добавление фруктовых или ягодных экстрактов может вызывать аллергические реакции. Сиропы и суспензии в разведенном виде имеют ограниченный срок хранения из-за нестабильности активных компонентов, и приготовленную больным суспензию часто приходится хранить в холодильнике.

Для перорального препарата важна и быстрота всасывания в кишечнике, что обеспечивает пик его концентрации в крови и, соответственно, более высокую концентрацию в тканях. Полнота всасывания в кишечнике снижает неблагоприятное влияние остаточных количеств препарата на нормальную кишечную микрофлору, которое нередко проявляется вздутием живота, диареей и может становиться причиной отказа пациента от приема препарата.

Среди пероральных форм антибиотиков заслуженную популярность завоевали диспергируемые таблетки амоксицилина — Флемоксин Солютаб® [16]. «Солютаб» буквально означает «таблетка, которую можно растворить».

Следует подчеркнуть, что данная форма препарата принципиально отличается от известных суспензий, применение которых у пациентов ограничивает необходимость соблюдения оптимального соотношения «антибиотик — стабилизатор», позволяющего создать суспензию с высокой концентрацией активного вещества [17]. С другой стороны, диспергируемые таблетки Солютаб существенно отличаются и от шипучих таблеток, содержащих лимоннокислый натрий. У последних фармакокинетические параметры (всасывание, время создания максимальных концентраций, скорость наступления эффекта и его длительность), как правило, значительно отличаются от таковых у обычной таблетки.

Еще одним принципиальным отличием формы Солютаб является заключение активного вещества в микросферы. Таблетка начинает распадаться на микросферы либо при ее диспергировании, либо под воздействием желудочного сока, это занимает 10–30 секунд, причем высвобождаются они быстро и равномерно. Отсроченное во времени попадание воды в каждую микрочастицу замедляет высвобождение действующего вещества в желудке, так что именно микросферы позволяют доставить его в зону «окна абсорбции» — двенадцатиперстную кишку и верхний отдел тощей кишки, щелочная среда которых способствует их высвобождению из микросфер. Таким образом, действующее вещество высвобождается только в зоне максимальной абсорбции, а более полное и предсказуемое его всасывание приводит к минимизации остаточной концентрации в кишечнике. Это обеспечивает устойчивую биодоступность препарата независимо от способа приема таблетки солютаб и гарантирует как высокую эффективность, так и благоприятный профиль безопасности препарата вследствие минимального влияния на микрофлору желудочно-кишечного тракта и уменьшения раздражающего действия на слизистую оболочку кишечника [18].

С клинической точки зрения диспергируемая лекарственная форма обеспечивает стабильное и прогнозируемое терапевтическое действие и снижает вероятность побочных реакций, в частности развития диареи и диспептических расстройств. Контролируемое высвобождение активного вещества обеспечивает также и маскировку его вкуса, что повышает приверженность пациентов к лечению. Из состава наполнителей таблеток солидаб исключены сахар, глютен, распространенные аллергены, что снимает ограничения у пациентов с соответствующей патологией.

Биодоступность амоксициллина в таблетках Солютаб является самой высокой из всех аминопенициллинов. Она значительно выше (93–94 %), чем у ампициллина (50 %) и амоксициллина в капсулах (70 %), не зависит от способа приема препарата (проглатывание целиком или растворение в воде перед употреблением). Благодаря высокой биодоступности Флемоксина Солютаб® удается создавать в крови концентрации амоксициллина, близкие к таковым при парентеральном введении. Это обеспечивает высокую и прогнозируемую концентрацию препарата в очаге инфекции [19]. Кроме того, из-за низкой остаточной концентрации в кишечнике значительно ниже риск развития антибиотикассоциированной диареи. Приверженности к терапии способствуют и благоприятные органолептические свойства препарата. При сравнительном исследовании фармакокинетики Флемоксина Солютаб®, вне зависимости от способа приема — в виде целой таблетки или водной дисперсии, препарат давал одинаковые кривые концентрации с пиком в крови через час после приема. Амоксициллин в капсулах давал пик концентрации на треть ниже, и наблюдался он на 30 минут позже [20].

Исследования, проведенные в украинских педиатрических клиниках, свидетельствуют о высокой эффективности, безопасности препарата Флемоксин Солютаб® и приверженности детей к лечению при его применении в стартовой терапии нетяжелых форм внебольничных пневмоний. Введение Флемоксина Солютаб® в комплекс терапии детей с неосложненной бронхопневмонией способствовало более быстрой положительной динамике в состоянии больных и течении заболевания [8, 22]. Улучшение общего состояния, уменьшение кашля, снижение температуры тела и купирование одышки наступали после 2–3 дней приема антибиотика. Полная нормализация состояния и температуры, уменьшение хрипов в легких выявлены после 5–7 дней терапии. Нормализация показателей периферической крови, полное исчезновение хрипов и рассасывание инфильтративных теней в легких отмечались у всех детей по окончании комплексного лечения пневмонии.

Средняя возрастная доза препарата Флемоксин Солютаб® при пневмониях у детей — 40 мг/кг/сут в 2–3 приема. При тяжелом течении инфекции доза препарата может быть увеличена до 90 мг/кг/сут.

Критерием для прекращения курса антибактериальной терапии при лечении нетяжелой ВП является клиническое выздоровление, даже при сохранении остаточных изменений на рентгенограмме. В целом продолжительность терапии препаратом Флемоксин Солютаб® составляет 7–10 дней. Не следует отменять антибиотик на ранних сроках (на 3–5-й день), так как при этом не достигается эрадикация возбудителей, потенцируется развитие антибиотикорезистентных штаммов.

Таким образом, адекватная терапия ВП у детей в основном, а может быть и в целом, зависит от рационального выбора стартовой антибактериальной терапии. Амоксициллин в форме диспергируемых таблеток признан экспертами ВОЗ препаратом выбора для стартовой терапии внебольничной пневмонии [2]. Представленные результаты исследований клинической эффективности и безопасности препарата Флемоксин Солютаб® у детей с ВП подтвердили его высокую клиническую эффективность и благоприятный профиль безопасности, что позволяет рекомендовать использование Флемоксина Солютаб® как препарата выбора при лечении нетяжелых форм внебольничных пневмоний у детей.

Список літератури

1. Bulletin of the World Health Organization. — 2008. — Vol. 86, № 5. — P. 408-416.
2. ВОЗ. Информационный бюллетень № 331 (ноябрь 2013 г.). URL. — <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/ru/>
3. Bush A., Carlsen R.-H., Zach M.S. Growing up with lung disease: the lung in transition to adult life // ERSM. — 2002. — P. 189-213.
4. Marimon J.M. Vaccines for Streptococcus pneumoniae // Materials of the 5th ESCMID School. — Santander, Spain, 2006.
5. Geelen S., Bhattacharyya C., Tuomanen E. Induction of procoagulant activity on human endothelial cells by Streptococcus pneumoniae // Infect. Immun. — 1992. — Vol. 60. — P. 4179-4183.
6. Kim I.S., Ki C.S., Kim S. et al. Diversity of ampicillin resistance genes and antimicrobial susceptibility patterns in Haemophilus influenzae strains isolated in Korea // Antimicrobial agents and chemotherapy. — 2007. — 51 (2). — 453-460.
7. Hotomi M., Fujihara K., Billal D.S. et al. Genetic Characteristics and Clonal Dissemination of {beta}-Lactamase-Negative Ampicillin-Resistant Haemophilus influenzae Strains Isolated from the Upper Respiratory Tract of Patients in Japan // Antimicrobial agents and chemotherapy. — 2007. — 51 (11). — 3969-3976.

8. Юлиш Е.И., Балычевцева И.В., Гадецкая С.Г. Диспергируемая лекарственная форма амоксициллина в лечении нетяжелых внебольничных пневмоний у детей // *Здоровье ребенка*. — 2013. — № 2. — С. 59-62.
9. Геппе Н.А., Малахов А.Б., Волков И.К. и др. К вопросу о дальнейшем развитии научно-практической программы по внебольничной пневмонии у детей // *Рус. мед. журн.* — 2014. — Т. 22, № 3. — С. 188-193.
10. Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречикова О.И. и др. Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999–2009 г. Результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС // *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* — 2010. — № 12 (4). — С. 329-341.
11. Морозов С.Ю. Роль полусинтетических незащищенных пенициллинов в лечении внебольничной пневмонии // *ПМЖ*. — 2009. — № 4.
12. Kozlov R.S., Appelbaum P.C., Kosowska K. et. al. Comparison of Antimicrobial Resistance of Nasopharyngeal Pneumococci. From Children From Day-care Centers in European Russia and Asian Russia Results of SPARS Study // *43rd Interscience on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. — Chicago, IL, USA, 2003.
13. Nakamura T., Takahashi H. Antibacterial activity of oral cepheems against various clinically isolated strains and evaluation of efficacy based on the pharmacokinetics/pharmacodynamics theory // *The Japanese journal of antibiotics*. — 2004. — 57 (6). — 465-474.
14. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Seventeenth Informational Supplement. CLSI document M100-S17 [ISBN 1–56238–625–5]. Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400. — Wayne, Pennsylvania, USA, 2007.
15. Bradley J.S., Nelson J.D. (Emeritus) 2008–2009 Nelson’s pocket book of pediatric antimicrobial therapy. — AWW, 2008.
16. Popa G., Gafitanu E. Oral disintegrating tablets. A new, modern, solid dosage form // *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi*. — 2003. — 107. — 337-342.
17. Карпов О.И. Клиническая фармакология растворимой формы амоксициллина/клавуланата // *Фарматека*. — 2005. — № 12.
18. Ушакова Е. Значение лекарственных форм для рациональной антибиотикотерапии. Лекарственная форма солютаб // *Врач*. — 2007. — № 3.
19. Жерносек В.Ф. Новые возможности применения инновационной лекарственной формы антибиотиков солютаб в лечении острых инфекций дыхательных путей в амбулаторных условиях // *Рецепт*. — 2009. — № 6. — С. 52-60.
20. Cortviendt W.R.C., Verchoor J.S.C., Hesse V. Bioavailability study of a new amoxicillin tablet designed for several modes of oral administration // *Drug Res*. — 1987. — 37 (8). — 977-979.
21. Зверков Ю.Б., Лапишенцев А.А. Сравнительное фармакокинетическое исследование лекарственных форм амоксициллина // *Клин. микробиол. противоиnфекционная химиотерапия*. — 2009. — № 11. — С. 211-217.
22. Бережной В.В., Орлюк И.Б., Козачук В.Г., Аносова Л.Г., Гилевич Ю.Л. Опыт применения антибиотика Флемоксин Солютаб в амбулаторном лечении детей с инфекциями лор-органов и бронхолегочной системы // *Здоровье Украины*. — 2003. — № 70.