

Dorina Savoschin, Marina Arama, Adela Horodisteanu-Banuh, Natalia Chiper
MANAGEMENTUL PNEUMONIEI COMUNITARE LA COPII: EXPERIENȚA DIFERITOR ȚĂRI
IMSP Institutul Mamei și Copilului (Director – dr. șt. med., conf. univ. S. Gladun)

SUMMARY

THE MANAGEMENT OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN CHILDREN:
EXPERIENCE OF DIFFERENT COUNTRIES

Key-words: community-acquired pneumonia, children, respiratory rate.

Community-acquired pneumonia is a common infectious disease, which is characterized by a high prevalence, being also a major cause of childhood mortality worldwide.

The presented paper is a review of scientific publications and clinical guidelines focused on the diagnosis, risk factors, and management of community-acquired pneumonia in different countries.

РЕЗЮМЕ

МЕНЕДЖМЕНТ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ: ОПЫТ РАЗНЫХ СТРАН

Ключевые слова: внебольничная пневмония, дети, частота дыхания

Внебольничная пневмония является распространенным инфекционным заболеванием, которое характеризуется высокой распространенностью, будучи также одной из основных причин детской смертности во всем мире.

Данная работа представляет собой обзор научных статей и клинических протоколов рассматривающих методы диагностики, факторы риска и ведения внебольничной пневмонии у детей разных стран.

Pneumonia comunitară (PC) la copil, în conformitate cu protocoalele clinice naționale și internaționale standardizate evocă prezența semnelor clinice de pneumonie apărute la un copil sănătos, în condiții de habitat zilnic (extraspitalicesc). Pneumonia comunitară este o pneumonie acută, de etiologie infecțioasă, care debutează la domiciliu, la un subiect cu plămâni sănătoși. Pneumonia este numită comunitară, dacă pacientul nu a fost spitalizat pe parcursul ultimelor 14 zile înainte de apariția semnelor de boală. [2,14,18,19].

Actualitatea. Pneumonia este principala cauză infecțioasă de deces la copii în întreaga lume, provocând circa 15-20% din totalul deceselor în rândul copiilor sub 5 ani. Astfel, pneumonia ucide mai mulți copii de această vîrstă decât orice altă boală din orice regiune din lume. De exemplu, din cele aproximativ 9 milioane de decese ale copiilor atestate în 2007 în lume,[27] aproximativ 20%, sau 1,8 milioane [28] s-au datorat pneumoniei. Deși punerea în aplicare a intervențiilor sigure, eficiente și accesibile a redus mortalitatea cauzată de pneumonie de la 4 milioane în 1981 [12] la puțin peste un milion în 2013 [13], pneumonia rămâne a fi responsabilă aproape de o cincime din decesele înregistrate în copilărie la nivel mondial.

În ciuda amprentei enorme asupra vieții umane,

relativ puține resurse globale sunt folosite pentru combaterea acestei probleme. Mortalitatea din cauza pneumoniei la copii este strict legată de malnutriție, sărăcie și accesul insuficient la asistență medicală. Ca urmare, mai mult de 98% din decesele cauzate de pneumonie la copii apar în 68 de țări în care progresele înregistrate în reducerea mortalității copiilor sub cinci ani sunt limitate [25].

Conform datelor OMS, numărul cazurilor noi de pneumonie înregistrate anual atinge cifra de 151,76 milioane în țările în curs de dezvoltare, depășind astfel de 37,2 ori numărul acestora în țările dezvoltate (tabel1)[4].

În Federația Rusă, maladiile respiratorii ocupă locul III în structura cauzală a mortalității la copiii de 0-17 ani, fiind depășite doar de cauze externe și anomalii de dezvoltare. Totuși, în toate regiunile din Federația Rusă, în ultimii ani, se atestă o reducere a mortalității cauzate de pneumonie la copiii sub un an, rata mortalității la 10 000 de nașteri a scăzut semnificativ (de la 16,1 în 1995 la 3,5 în 2009)[32].

În Republica Moldova, conform datelor Centrului Național de Management în Sănătate, în 2011 au fost înregistrate 451,485 cazuri noi de maladii ale aparatului respirator, pneumoniile fiind diagnosticate în fiecare al zecelea caz de boală a aparatului respirator [33].

**Estimările incidenței și numărul de cazuri noi pe an de pneumonie la copiii cu vârsta sub 5 ani,
în diferite regiuni ale lumii[4]**

Regiuni	Populația totală, vârsta 0–4 ani (milioane)	Incidența estimată (episod/ per copil/an)	Estimarea numărului de cazuri noi pe an (milioane)
Africa	105,62	0,33	35,13
America	75,78	0,10	7,84
Est - Mediteraneană	69,77	0,28	19,67
Europeană	51,96	0,06	3,03
Asia Sud-Est	168,74	0,36	60,95
Vest - Pacifică	133,05	0,22	29,07
Total țări în curs de dezvoltare	523,31	0,29	151,76
Total (țări dezvoltate)	81,61	0,05	4,08
Total	604,93	0,26	155,84

Incidența europeană a PC, definite ca febră, semne clinice și prezența în radiografia toracică a infiltratelor pulmonare la un copil anterior sănătos este de 33/10 000 la copiii cu vârsta 0-5 ani și de 14,5 /10 000 la cei de 0-16 ani. Băieții au o incidență mai mare a PC la toate vârstele. Copiii <5 ani și cei născuți între 24 și 28 săptămâni de gestație suferă mai des de PC cu o evoluție severă [9].

Factorii de risc la copii pentru apariția PC se împart în medicali (prematuritatea, vârsta copiilor sub un an, malnutriția sau alte tulburări de nutriție; stările imunocompromise; infecția virală recentă a căilor respiratorii superioare) și sociali (copiii instituționalizați, statutul socio-economic precar al părinților)[18,19].

Clasificare. Criteriile pe baza cărora se clasifică pneumoniile sunt numeroase. Cel mai folosit în literatura de specialitate actuală este cel care ține seama de mediul în care survine infecția și conform căruia pneumoniile sunt de două tipuri: comunitare și nosocomiale. Este de asemeni de rutină subdivizarea PC în pneumonii care pot fi îngrijite în ambulatoriu și pneumonii care necesită internarea în spital [15]. O altă clasificare a pneumoniilor comunitare la copii este cea după gradul de severitate [21,22] conform căreia deosebim următoarele forme: moderată – se caracterizează prin semne de infecție a tractului respirator inferior, cu manifestări de insuficiență respiratorie, care nu necesită oxigenoterapie, absența semnelor de toxicoză infecțioasă, modificarea stării de conștiință și prezența semnelor de deshidratare a copilului. Forma severă/foarte severă – se caracterizează prin prezența următoarelor semne: tahipnee (până la 2 luni >60/min, de la 2-12 luni >50/min, 1-5 ani >40/min) și tirajul intercostal, al cutiei toracice sau orice semn general de pericol. Iar forme cu risc înalt sunt considerate toate cazurile de pneumonie ce survin la copii cu malnutriție, la prematurii în primele 2 luni de viață, copiii cu maladii congenitale cardiace și pulmonare, cei proveniți din medii dezavantajate socio-economic [21,22].

Următoarele manifestări clinice sunt sugestive

pentru diagnosticul de pneumonie: febră asociată cu cel puțin una dintre următoarele manifestări clinice: tahipnee, tuse, tiraj, senzație de lipsă de aer, dificultate respiratorie, durere toracică, diminuarea murmurului vezicular, raluri umede (subcrepitante/crepitante), cianoză [9,14,18,19].

Nu există criterii clinice de certitudine pentru diferențierea pneumoniei virale de cea bacteriană. Următoarele semne clinice sugerează etiologia bacteriană: febra > 38,5°C, stare toxică, geamăt, tuse productivă, cianoză, modificări clinicoradiologice de condensare pulmonară, iar etiologia virală este atestată în caz de vârstă mică, febra < 38,5°C, wheezing, modificările radiologice de: hiperinflație, accentuarea desenului pulmonar și atelectazie lobară sau segmentară. Semnele de pneumonie de etiologie atipică (Mycoplasma pn., Mycoplasma hominis, Chlamydia pn.) se caracterizează prin afectarea copiilor de vârstă preșcolară și școlară; prezența tusei; sindromului febril sau subfebrilității prelungite [14,18].

Republica Moldova a fost printre primele țări din Regiunea Europeană a OMS care au implementat inițiativa de Conduită Integrată a Maladiilor la Copii (CIMC), începând cu anul 1998 ca cea mai rentabilă strategie de îmbunătățire a sănătății mamei și copilului. La acea vreme, principala cauză a mortalității copiilor cu vârsta sub 5 ani în RM erau afecțiunile respiratorii și aproximativ 50% din cauzele de deces au fost estimate ca fiind posibil de prevenit, în timp ce mortalitatea la domiciliu se ridica la rate alarmante de peste 20%[24]. Semnele specifice pentru pneumonie în conformitate cu CIMC, sunt respirația accelerată, tusea, tirajul cutiei toracice sau prezența stridorului în repaus, prezența semnelor generale de pericol [5]. Managementul de caz este o piatră de temelie a strategiilor de control al pneumoniei. Se compune din determinarea severității bolii, utilizând semne clinice simple. Criteriile evaluării severității maladei în baza cărora se decide efectuarea spitalizării pacientului cu PC sunt comune pentru majoritatea țărilor, astfel în SUA, Ma-

rea Britanie, Japonia, Canada, Africa de Sud, Brazilia, România, Republica Moldova spitalizarea pacientului cu PC se va face dacă este prezent unul sau mai multe din următoarele criterii: tahipneea (are cea mai mare valoare predictivă pentru diagnosticul de pneumonie, în special la copii ≤ 3 ani), prezența tirajului (suprasternal, intercostal, subcostal), geamătul, participarea aripilor nazale în actul respirator, dereglarea conștiinței și hipoxemia ($SpO_2 < 90\%$), vârsta mică a copilului, refuzul alimentației, familie incapabilă să observe și să supravegheze copilul etc. [2,9,11,14,18,19,23,31]. Totodată există unele particularități ale acestor criterii în dependență de țară - de exemplu vârsta copilului, astfel în România se vor spitaliza toți copii cu PC cu vârsta mai mică de 3 luni [14], în RM până la 12 luni [18,19], în Canada cei cu vârsta până la 6 luni [11], în Africa de Sud [31], Brazilia se vor spitaliza copiii mai mici de 2 luni [16]. În calitate de criteriu de spitalizare în Marea Britanie va servi prezența temperaturii corpului $> 38,5^\circ C$, iar în Japonia determinarea infiltratelor mai mult sau egală cu 2 treimi dintr-un câmp pulmonar la radiografia toracelui și în cazul depistării în sângele periferic a neutrofilelor ($500 < \text{neutrofile sau} > 10000$), iar în Africa de Sud prezența malnutriției severe [9, 23,31]. Aceste criterii sunt în conformitate cu criteriile de spitalizare elaborate de OMS: vârsta < 2 luni, iar pentru cei mai mari de 2 luni indicații pentru spitalizare constituie prezența semnelor generale de pericol (copil somnolent sau inconștient, incapacitatea de a bea sau să mănânce a pacientului, prezența convulsiilor, prezența mișcărilor de piston a capului). Alte criterii de spitalizare elaborate de OMS sunt lipsa răspunsului la asistența medicală acordată ambulator sau înrăutățirea stării clinice [29,30].

Investigații efectuate în cazul pacienților cu PC sunt: analiza generală a sângelui, analiza generală a urinei, radiografia cutiei toracice, pulsoximetria (se efectuează la orice copil cu tahipnee sau semne de hipoxie) [14,18,19,32].

Radiografia toracică confirmă diagnosticul de pneumonie. Această investigație este absolut indicată în următoarele situații: la copilul < 5 ani cu febră mare și hiperleucocitoză de cauză necunoscută; modificările clinice de pneumonie sunt incerte; modificări clinice de pneumonie severă; suspiciune de pleurezie; evoluția pneumoniei este prelungită și neinfluențată de antibioterapie. Radiografia toracică oferă puține informații asupra etiologiei pneumoniei. Radiografia de control (în evoluție sau la externare) nu este indicată de rutină.

În SUA, la pacienții ce primesc tratament ambulator efectuarea radiografiei cutiei toracice nu e necesară, iar pacienților care necesită îngrijiri în staționar li se efectuează radiografia cutiei toracice în 2 proiecții: anteroposterioară și laterală [2]. În Marea Britanie radiografia cutiei toracice se face doar la cei spitalizați, se efectuează doar incidența anteroposterioară. În Ja-

ponia, Brazilia, Canada radiografia toracică se indică la toți pacienții suspecți de PC, iar diagnosticul se stabilește la asocierea semnelor radiologice de pneumonie cu tuse, febră, dispnee [9,11,16,23].

Tratamentul. Strategia terapeutică în PC este determinată de asigurarea unor măsuri generale de îngrijire și susținere a copilului, tratamentul etiotrop și de recuperare. Măsurile generale sunt: poziționarea copilului: în pat cu trunchiul mai ridicat și schimbarea poziției la fiecare 1-2 ore, așezându-l în decubit lateral drept și stâng, pentru a evita staza pulmonară. Regim hidric optimizat la gradul de deshidratare produs de febră, tahipnee, transpirație (se dă prioritate la lichide orale). Terapie simptomatică - cuprinde restabilirea permeabilității căilor aeriene, fluidificarea secrețiilor prin administrarea medicamentelor care reduc vâscozitatea sputei și îmbunătățesc tusea; sunt indicate la pacienții ce prezintă tuse chinuitoare, neproductivă ce agravează starea pacientului. Conform unor studii, ambroxolul potențează pătrunderea în țesutul pulmonar a preparatelor antibacteriene, cum ar fi amoxicilina, eritromicina [3], sporind astfel eficacitatea tratamentului cu antibiotice pentru procesele bacteriene în plămâni și ameliorând evacuarea secreției bronșice [19], combaterea sindromului febril prin utilizarea metodelor fizice de combatere a febrei și a antipireticilor.

Tratamentul etiotrop este decisiv pentru evoluția clinică a PC bacteriene. Astfel, programarea tacticii de administrare a AB necesită o ajustare ideală la calitățile factorului etiologic; asocierea complicațiilor morbide, caracteristicile și efectele adverse ale preparatului AB, tratamentul precedent (până la 3 luni) cu AB (antibioerezistență a agentului patogen). Antibioterapia este indicată în toate formele de pneumonie de intensitate severă, precum și în formele ușoare și medii de boală la care există suspiciunea etiologiei bacteriene. Tratamentul etiologic se inițiază după criterii de probabilitate statistică. În funcție de vârstă, se indică terapie de primă intenție. Amoxicilina este recomandată ca preparat de primă intenție în alegerea antibioticului oral pentru terapia tuturor copiilor cu PC, pentru că este un remediu eficient împotriva majorității agenților patogeni care cauzează PC, este bine tolerată și ieftină. Alternative sunt preparatele co-amoxiclav, cefaclor, eritromicină, azitromicină și claritromicină. Antibioticele administrate oral sunt sigure și eficiente fiind recomandate copiilor care prezintă chiar PC severă. Administrarea intravenoasă a antibioticelor se indică în tratamentul PC la copii atunci când aceștia nu pot tolera fluide orale sau absorbii antibiotice orale (de exemplu, din cauza vărsăturilor), sau prezintă semne de septicemie sau complicații ale pneumoniei [9].

În SUA, tratamentul PC la pacienți în condiții de ambulator se caracterizează prin faptul că terapia antibacteriană nu este indicată de rutină pentru preșcolari, cu excepția cazului în care e suspectată infectarea bacteri-

ană. La copiii sănătoși anterior, pe deplin imunizați, cu manifestări ușoare sau moderate ale maladiei, la care suspectăm o afectare de etiologie bacteriană se administrează amoxicilina. Pacienților spitalizați, pe deplin imunizați, cu prevalența joasă a tulpinii pneumococice înalt rezistente la peniciline se administrează amplicilina sau penicilina G, iar la pacienții imunizați incomplet, cu prevalența înaltă a pneumococului penicilin rezistent se prescriu cefalosporine de generația a III-a. În cazul în care este suspectată prezența bacteriilor atipice, se administrează beta-lactame+macrolide [2]. În Marea Britanie copiii mai mici de 2 ani, cu simptome ușoare de infecție a căilor respiratorii inferioare, nu li se indică antibiotice ca tratament, iar în cazul stabilirii diagnosticului clinic de pneumonie cert se administrează amoxicilină. Dacă tratamentul de primă linie este ineficient sau există suspecție de infecție bacteriană atipică, copiilor de orice vârstă li se administrează suplimentar macrolide [9].

În Japonia, tratamentul în condiții de ambulator de prima intenție a copiilor cu vârsta cuprinsă între 2 luni – 5 ani va fi: amoxicilină +/- acid clavulanic sau sultamicilină sau cefeme cu spectru larg de acțiune per os [23].

În Canada, tratamentul ambulatoriu de primă intenție al copiilor diagnosticați cu PC cu vârsta cuprinsă între 3 luni – 5 ani constă din administrarea amoxicilinei sau eritromicinei sau claritromicinei [11].

În Brazilia, copilului mai mare de 2 luni i se indică ambulator în calitate de preparat de prima linie amoxicilina, iar ca preparate de linia a 2-a servesc: amoxicilină+acid clavulanic sau cefuroxim sau+ eritromicină (la copiii mai mari de 3 ani)[16].

Schimbarea antibioticului este indicată dacă persistă starea toxică și febra după 2-3 zile de tratament antibacterian.[14,18,19.]

Pentru a soluționa și micșora la nivel global impactul acestei maladii a fost elaborat un plan de acțiuni de către OMS și UNICEF (2009) Global action Plan for Prevention and control of Pneumonia (GAPP).

În viziunea GAPP, măsurile de control și combatere a pneumoniei se reunesc în 3 categorii:

1. Protejarea copiilor – asigurarea unui mediu cu risc scăzut de îmbolnăvire

2. Prevenirea îmbolnăvirilor de pneumonie

3. Tratamentul cazurilor de pneumonie

Combaterea pneumoniei trebuie să includă toate cele 3 categorii de măsuri, însă în dependență de mediul specific fiecărei țări, se vor stabili anumite priorități. În focarele de mortalitate înaltă prin pneumonie, se vor pune pe prim plan intervențiile menite să reducă mortalitatea, ținând cont de faptul că fiecare copil are dreptul la protecție, profilaxie și tratament efektiv.

Reducerea mortalității și morbidității prin pneumonie:

1. Protecție – asigurarea unui mediu sănătos: alimentație exclusiv la sân în primele 6 luni de viață,

nutriție adecvată, prevenirea greutății insuficiente la naștere, reducerea poluării din locuințe și clădiri, spălarea pe mâini.

2. Profilaxie – vaccinare contra rujeolei, tusei convulsive, streptococcus pneumoniae, Hib; prevenirea infectării cu HIV a copiilor; profilaxia cu cotrimoxazol a HIV-purtătorilor și copiilor expusi; suplimente cu zinc pentru copiii ce au suportat diaree.

3. Tratamentul copiilor bolnavi – managementul îmbolnăvirilor la domiciliu, în centrele de sănătate și spitale.

Conform strategiei GAAP, se promovează o noua abordare a pneumoniei – cunoștințele în acțiune. De-a lungul ultimilor 20 de ani au fost acumulate dovezi cu privire la eficacitatea unor strategii specifice pneumoniei. Au fost stabilite siguranța și eficacitatea vaccinurilor contra celor 2 agenți responsabili pentru majoritatea pneumoniilor la copii – *Streptococcus pneumoniae* și *Haemophilus influenzae tip b*. Introducerea în calendarele naționale de vaccinare a vaccinurilor contra rujeolei și tusei convulsive a redus substanțial rata mortalității și morbidității la copii. Alte intervenții pentru supraviețuirea copiilor, inclusiv promovarea alăptării exclusiv la sân în primele 6 luni de viață și îmbunătățirea mediului de viață pentru a reduce răspândirea germenilor, au un rol important în controlul pneumoniei.

Conform strategiei GAAP au fost elaborate recomandări pentru acțiuni naționale de amploare în controlul pneumoniei:

1. Desemnarea unui grup național de inițiativă pentru controlul pneumoniei.

2. Implicarea autorităților în procesul de control al pneumoniei, inclusiv pentru alocarea fondurilor naționale.

3. Analiza situației epidemiologice naționale la zi.

4. Identificarea lucrurilor ce pot fi îmbunătățite și a eventualelor colaborări cu alți membri ai societății pentru a preveni pneumonia.

5. Creșterea ratei de vaccinare, a accesului la servicii medicale.

6. Promovarea alimentației exclusive la sân în primele 6 luni de viață.

7. Colaborarea cu agențiile Națiunilor Unite și potențialii donatori [8].

Bibliografie

1. American Thoracic Society. Hospital acquired Pneumonia in adults: diagnosis, assesment of severity, initial antimicrobial therapy and preventative strategies. A consensus statement. Am J Respir Crit Care Med 1995;153:1711-25.

2. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by Pediatric Infectious Diseases Society and Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2011;53:25-76.

3. Bonnetti P. Ambroxol plus amoxicillin versus amoxicillin alone in various respiratory tract infections // *Investig. Medica Internacional*. 1993; 20: 99–103
4. Bulletin of the World Health Organization Igor Rudan, Cynthia Boschi-Pinto, Zrinka Biloglav, Kim Mulholland, Harry Campbell Volume 86, Number 5, May 2008, 408-416.
5. Condiuța Integrată a Maladiilor la copii, ”Apreciați și clasificați Copilul Bolnav în vîrsta de la 2 luni pînă la 5 ani ”.OMS și UNICEF. Departamentul pentru sănătatea și dezvoltarea copilului, Ministerul Sănătății al RM, 2003.
6. Di Ciommo V, Russo P, Attanasio E, et al. Clinical and economic outcomes of pneumonia in children: a longitudinal observational study in an Italian paediatric hospital. *J Eval Clin Pract* 2002;8:341e8.
7. Esposito S, Bacteremic Pneumococcal Community-acquired Pneumonia in Children Less Than 5 Years of Age in Italy *Pediatric Infectious Disease Journal*:July 2012 - Volume 31 - Issue 7 - p 705–710.
8. GAAP.WHO,UNICEF noiembrie 2009.
9. Harris M, Clark J, Coote N, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax*. 2011;66:1-23.
10. Integrated Global Action Plan for Prevention and Control of Pneumonia and Diarrhoea (GAPPD). Geneva: World Health Organization and The United Nations Children’s Fund (UNICEF); 2013
11. Jadavji T, Law B, Lebel MH, Kennedy WA, Gold R, Wang EE. A practical guide for the diagnosis and treatment of pediatric pneumonia. *CMAJ*. 1997;156:S703-S711.
12. Leowski J. Mortality from acute respiratory infections in children under 5 years of age: Global estimates. *World Health Statistics Quarterly*. 1986; 39:138–44.
13. Levels and Trends in Child Mortality: Report 2014. United Nations Inter Agency Group for Child Mortality Estimation. UNICEF, WHO, The World Bank, United Nations Population Division. New York, 2014.,3 Global Health Observatory. Proportions of child deaths by cause. (http://www.who.int/gho/child_health/en/index.html), WHO, Geneva Accessed on 24 July 2014.
14. Nanulescu M. Protocoale de diagnostic și tratament în pediatrie. Editura medicală Amaltea 2014.
15. Nicolaescu O. Pneumoniile și supurațiile pulmonare Rezumat. Fiziopatologie. Patogenie. Anatomie patologică. Epidemiologie. Etiologie Modul PNEUMOLOGIE. pag.7.
16. Nascimento-Carvalho CM. Pharmacotherapy of childhood pneumonia. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11:225-231.
17. OMS. Buletin informațional № 331 noiembrie 2014.
18. Protocol clinic standardizat pentru medicii de familie „Pneumonii comunitare la copil” (aprobat de Consiliul de Experti al MS, proces verbal nr.4 din 06.12.2012).
19. Protocol clinic național Pneumonii comunitare la copii, Chișinău, 2009, etc
20. Rogers D. F. Mucoactive agents for airway mucus hypersecretory diseases *Respir Care*. 2007; 52(9): 1176–1193.
21. Șciuca S., Pneumologie pediatrică, Chișinău 2000, „Tipografia centrală”.
22. Șciuca S., Esențialul în pneumologia copilului, Chișinău 2007, “Tipografia centrală”.
23. Uehara S, Sunakawa K, Eguchi H, et al. Japanese Guidelines for the Management of Respiratory Infectious Diseases in Children 2007 with focus on pneumonia. *Pediatr Int*. 2011;53:264-276.
24. UNICEF Evaluarea Inițiativei de Condiuță Integrată a Maladiilor la Copii în Republica Moldova Anii 2000-2010.
25. UNICEF. Countdown to 2015. Tracking progress in maternal, neonatal and child survival: the 2008 report. New York, UNICEF, 2008.
26. Wauer R. R., Schmalisch G., Bohme B., Lehmann D. Randomized double blind trial of ambroxol for the treatment of respiratory distress syndrome // *eur. J. Pediatr*. 1992;151: 357–363.
27. WHO. World Health Statistics. Geneva, WHO, 2009.
28. WHO The Global Burden of Disease: 2004 update. Geneva, WHO, 2008.
29. World Health Organization., Integrated management of childhood illness: caring for newborns and children in the community. Geneva: WHO, 2011.
30. World Health Organization., 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 [online]. Available at: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/44774>. Accessed April 28, 2013.
31. Zar HJ, Jeena P, Argent A, Gie R, Madhi SA, Working Groups of the Paediatric Assembly of the South African Thoracic Society. *S Afr Med J*. 2005;95:977-990.
32. Российское респираторное общество Федерация педиатров стран СНГ Московское общество детских врачей Внебольничная пневмония у детей: распространенность, диагностика, лечение и профилактика Научно-практическая программа Москва 2011
33. <http://particip.gov.md>.