



CLINICAL COURSE AND FREQUENCY OF COMPLICATIONS IN CHILDREN HOSPITALIZED FOR ACUTE BRONCHIOLITIS

KLINIČKI TOK I UČESTALOST KOMPLIKACIJA KOD DECE HOSPITALIZOVANE ZBOG AKUTNOG BRONHIOLITISA

Marina Mašić¹, Aleksandar Sovtić²

¹ University of Belgrade, Faculty of Medicine, Serbia

² Mentor: The Institute for Health Care of mother and child Serbia “ Dr Vukan Cupic ”

Correspondence: marinamasic91@gmail.com

ABSTRACT

Introduction: Acute bronchiolitis is the most common disease of the respiratory tract in children, in 75% of cases caused by respiratory syncytial virus (RSV). There is a risk for complicated clinical course in premature infants and the ones with chronic diseases (chronic lung disease, congenital heart disease or neuromuscular disease).

Aim: The evaluation of clinical course of acute bronchiolitis and estimation of possible influences of therapeutic interventions or previous chronic diseases on the outcome.

Material and Mmethods: This retrospective study included all patients admitted for acute bronchiolitis in the Department of Pulmonology, Mother and Child Health Institute of Serbia “ Dr Vukan Cupic”, from September 2014 to March 2015. The enzyme immunoassay membrane test was used for detection of RSV antigen from nasopharyngeal aspirates in all patients. The influence of age, previous chronic diseases, the occurrence of complications on clinical course and length of the hospital stay, were analyzed.

Results: Out of 186 patients included, 137 were younger than the age of 6 months. Infection with RSV was confirmed in 53.2% of patients, with the highest rate in December (69.2%). The atelectasis was confirmed in 9 patients, and 44.4% of them had some of the chronic diseases ($p < 0.05$). Flexible bronchoscopy was performed in 27 patients and 44% of them had previous chronic disease ($p < 0.001$). Multiple regression model showed that presence of atelectasis, RSV infection and chronic disease correlates with the length of hospital stay. Most of the patients were treated with inhalations of bronchodilators and 3% saline. Systemic corticosteroids and supplemental oxygen were used most frequently for those patients with longer hospital stay ($p < 0.001$). In three patients (1.6%) mechanical ventilation was needed, with favorable outcome.

Conclusion: The clinical course and the length of stay in patients hospitalized for acute bronchiolitis is influenced mostly by the age of the patient, RSV infection and the existence of previous comorbidity.

Keywords:

bronchiolitis,
respiratory syncytial virus,
infants,
chronic lung disease

SAŽETAK

Uvod: Akutni bronhiolitis je najčešće oboljenje donjih disajnih puteva kod dece u prve dve godine života. U 75% slučajeva izazvano je respiratornim sincicijalnim virusom (RSV). Teži klinički tok akutnog bronhiolitisa se očekuje kod dece mlađeg uzrasta, dece rođene pre termina i odojčadi sa nekim od hroničnih oboljenja (hroničnom plućnom bolešću, urođenom srčanom manom ili neuromišićnim oboljenjem).

Cilj: Sagledavanje kliničkog toka akutnog bronhiolitisa i ispitivanje uticaja načina lečenja, postojanja pratećih komorbidnih stanja i razvoja komplikacija na težinu kliničke slike i dužinu trajanja hospitalizacije.

Materijal i metode: Retrospektivnim istraživanjem obuhvaćeni su svi bolesnici hospitalizovani i lečeni zbog akutnog bronhiolitisa na Odeljenju pulmologije Instituta za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan Čupić“, u periodu od septembra 2014. do marta 2015. godine. Uz pomoć brzih hromatografskih imunosejskih testova izvršeno je kvalitativno otkrivanje RSV antigena iz nazofaringealnog aspirata kod sve hospitalizovane dece. Analiziran je uticaj uzrasta ispitanika, postojanja prethodnih hroničnih oboljenja, načina lečenja i pojave komplikacija na klinički tok i dužinu hospitalizacije.

Rezultati: Od 186 bolesnika obuhvaćenih istraživanjem, 137 je bilo mlađe od šest meseci. Infekcija RSV dokazana je kod 99 (53,2%) bolesnika, sa najvećom zastupljenošću tokom decembra ($p < 0,001$). Od devet ispitanika sa potvrđenom atelektazom, 44,4% je imalo neko od komorbidnih stanja ($p < 0,05$). Fleksibilna bronhoskopija je učinjena kod 27 bolesnika, od kojih je 44% imalo prethodno hronično oboljenje ($p < 0,001$). Višestrukim regresionim modelom je pokazano da na dužinu hospitalizacije (medijana pet dana) najviše utiču postojanje atelektaze, RSV infekcija i hronična oboljenja. Najveći broj dece je lečen inhalacijom bronhodilatatora i 3% natrijum-hlorida (NaCl). Sistemske kortikosteroidi i oksigenoterapija najčešće su primenjivani kod najduže hospitalizovane dece ($p < 0,001$). Kod tri ispitanika (1,6%) postojala je potreba za mehaničkom ventilacijom pluća, sa povoljnim ishodom.

Zaključak: Na klinički tok i dužinu hospitalizacije bolesnika hospitalizovanih zbog akutnog bronhiolitisa najviše utiču uzrast bolesnika, infekcija RSV i postojanje prethodnih hroničnih oboljenja.

Ključne reči:

bronhiolitis,
respiratorni sincicijalni virus,
odojčad,
hronična plućna bolest

UVOD

Akutni bronhiolitis je najčešće oboljenje respiratornog trakta kod dece starosti do dve godine i predstavlja najčešći razlog hospitalizacije odojčadi. Bolest je sezonskog karaktera, sa najvećom učestalošću obolevanja u zimskim mesecima (1).

Bolest izazivaju virusi, najčešće respiratorni sincicijalni virus (RSV) i humani rinovirus (HRV). Respiratorni sincicijalni virus, pripadnik familije Paramyxoviridae, visoko je kontagiozan i čest je uzrok intrahospitalnih infekcija. Pripada grupi RNK virusa i ima omotač za koji su vezani antigeni (glikoproteini F i G). Ovi glikoproteini su od ključnog značaja za infektivnost virusa, pri čemu protein G posreduje u priljubljanju virusa za membrane epitelnih ćelija, dok protein F omogućava fuziju virusnog omotača sa ćelijskom membranom, prilikom koje se virusna RNK inkorporira u ćeliju (2).

Na početku bolesti se javljaju kijavica, nazalna kongestija i rinoreja. Povišena telesna temperatura, razdražljivost i gubitak apetita samo su neki od pratećih simptoma. Posle širenja infektivnog agensa preko nazofarinksa do donjeg respiratornog trakta dolazi do nekroze bronhijalnog epitela, hipersekrecije mukusa i inflamacije submukoznog tkiva. Stvaraju se mukusni čepovi koji delimično ili potpuno opstruiraju bronhiole. U zavisnosti od

stepena opstrukcije lumena disajnih puteva, nastaje hiperinflacija ili kolaps distalnog dela pluća (3). Bolest se tada ispoljava znacima povećanog disajnog napora (tahipneja, lepršanje nozdrva i uvlačenje mekih tkiva grudnog koša) i može da progredira do respiratorne insuficijencije (1, 4).

Iako se bolest najčešće odlikuje blagim tokom, 2-3% ukupne populacije odojčadi biva hospitalizovano zbog mogućnosti nastanka komplikacija. Rizik za razvoj komplikovanog toka bronhiolitisa je posebno izražen kod dece rođene pre termina, kao i kod odojčadi sa nekim od hroničnih oboljenja (hronična plućna bolest odojčeta - HPB, urođena srčana mana - USM ili neuromišićno oboljenje - NMB) (5). Prevalencija smrtnih ishoda od bronhiolitisa kod ove odojčadi znatno je češća u poređenju sa prethodno zdravom decom (6).

Cilj ovog evaluacionog i retrospektivnog istraživanja, učinjenog tokom jedne sezone, jeste sagledavanje kliničkog toka akutnog bronhiolitisa i učestalost pojave komplikacija. Ispitivan je uticaj postojanja pratećih komorbidnih stanja na težinu kliničke slike, kao i uticaj mera lečenja na ishod i dužinu trajanja hospitalizacije.

MATERIJAL I METODE

Ispitivanjem je obuhvaćeno 186 bolesnika, koji su sa dijagnozom akutnog bronhiolitisa hospitalizovani

na Odeljenju pulmologije Instituta za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan Čupić“, u periodu od septembra 2014. do marta 2015. godine. U svrhu dobijanja demografskih podataka i toka hospitalizacije korišćena je dostupna medicinska dokumentacija.

Dijagnoza akutnog bronhiolitisa postavljena je u prijemnoj ambulanti Instituta. Posle pregleda, na bolničkom lečenju zadržani su bolesnici mlađi od tri meseca, bolesnici sa težim respiratornim distresom, poremećajem opšteg stanja, hipoksemijom, kao i oni sa prethodno utvrđenim faktorima rizika za mogućnost nastanka komplikovanog toka bolesti.

Uz pomoć komercijalno dostupnih enzimskih imunoelektivnih membranskih testova (BD Directigen™ RSV Test Kit, Becton Dickinson, USA) izvršeno je kvalitativno otkrivanje RSV antigena iz nazofaringealnog aspirata kod sve hospitalizovane dece.

Standardna radiografija grudnog koša u posteroanteriornom položaju učinjena je kod sve hospitalizovane dece, zbog mogućih komplikacija bolesti. Kod pojedinih bolesnika sa znacima respiratorne insuficijencije i radiografskim znacima atelektaze više segmenata ili lobusa pluća urađena je fleksibilna bronhoskopija.

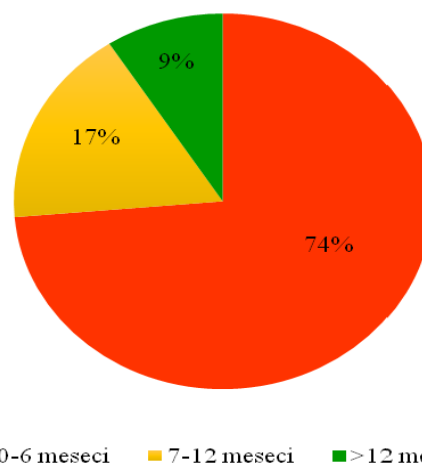
Svi bolesnici su podeljeni u tri uzrasne grupe. Prvu grupu su činili bolesnici uzrasta do 6 meseci, drugu grupu bolesnici uzrasta 7-12 meseci i treću grupu bolesnici uzrasta 12-24 meseca. Izvršena je i podela bolesnika na osnovu dužine boravka u bolnici, pri čemu su prvu grupu činili bolesnici koji su bili hospitalizovani do 5 dana, a drugu grupu oni koji su u bolnici boravili duže od 5 dana. Prikupljeni su i analizirani sledeći sociodemografski i klinički podaci: pol, uzrast u trenutku obolevanja, dužina boravka u bolnici, prateća komorbidna stanja, saturacija hemoglobina kiseonikom (SpO₂) na prijemu, način lečenja, pojava komplikacija bolesti (pneumonije, atelektaze i respiratorne insuficijencije), kao i prisustvo RSV u nazofaringealnom aspiratu.

U obradi podataka korišćeni su hi kvadrat test (za nominalne i ordinalne varijable), Man-Vitni (Mann Whitney), U test (za kontinuirane neparametarske varijable) i Studentov T test (za kontinuirane parametarske varijable). Razlika je označavana kao statistički značajna ako je $p < 0,05$. Sve varijable koje su bile statistički značajne na nivou od 0,05 bile su unete u višestruki logistički regresioni model, sa dužinom boravka u bolnici kao zavisnom varijablom.

REZULTATI

Demografske i epidemiološke karakteristike

Od ukupno 186 ispitanika uključenih u studiju, 120 (64,5%) su bili dečaci i 66 (35,5%) devojčice. Medijana uzrasta obolele dece iznosila je 3 meseca (opseg 0,5-24 meseca). Najveći broj bolesnika bio je mlađi od 6 meseci (**grafikon 1**). U decembru je hospitalizovano najviše bolesnika obolelih od akutnog bronhiolitisa - ukupno 39 (21%) (**grafikon 2**).

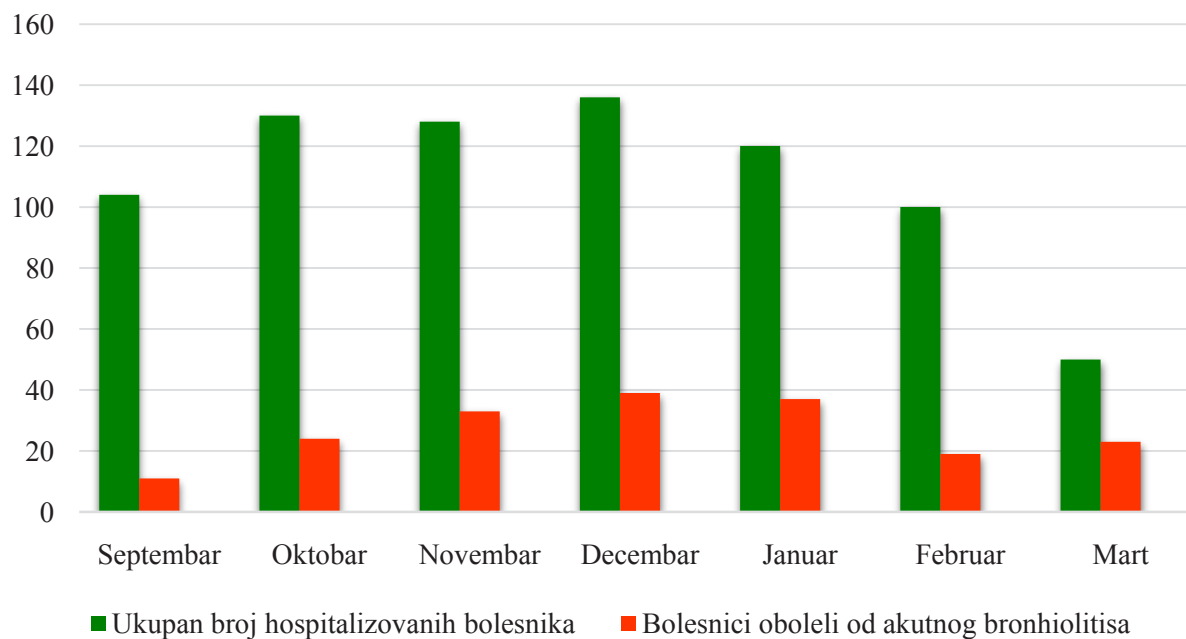


Grafikon 1. Grafički prikaz procentualne učestalosti bolesnika različitih uzrasnih grupa

Infekcija RSV dokazana je kod 99 (53,2%) bolesnika, od kojih je 83 bolesnika bilo mlađe od 6 meseci. Uočena je statistički značajna razlika u učestalosti RSV infekcije u odnosu na mesec obolevanja ($p < 0,05$), pri čemu je najveća zastupljenost RSV u decembru (69,2%) (**tabela 1**).

Tabela 1. Učestalost RSV infekcije u odnosu na uzrast bolesnika i mesec obolevanja

	RSV + n (%)	RSV - n (%)
Uzrast bolesnika		
0-6 meseci	83 (60,6%)	54 (39,4%)
7-12 meseci	14 (43,8%)	18 (56,2%)
> 12 meseci	2 (11,8%)	15 (88,2%)
Mesec obolevanja		
Septembar	3 (27,3%)	8 (72,7%)
Oktobar	5 (20,8%)	19 (79,2%)
Novembar	20 (60,6%)	13 (39,4%)
Decembar	27 (69,2%)	12 (30,8%)
Januar	19 (51,4%)	18 (48,6%)
Februar	11 (57,9%)	8 (42,1%)
Mart	14 (60,9%)	9 (39,1%)



Grafikon 2. Prevalencija akutnog bronhiolitisa po mesecima u strukturi morbiditeta hospitalizovane dece
Stopa infekcije respiratornim sincicijalnim virusom

Tabela 2. Karakteristike bolesnika u odnosu na dužinu boravka u bolnici

	Boravak u bolnici duže od 5 dana (n = 58)	Boravak u bolnici do 5 dana (n = 128)	p
Uzrast (meseci), medijana (opseg)	2,5 (0,5 - 21,5)	3,0 (0,5 - 24,0)	0,200
Pol, n (%)			0,601
Muški	39 (67,2)	81 (63,3)	
Ženski	19 (32,8)	47 (36,7)	
Atelektaza, n (%)	8 (13,8)	1 (0,8)	< 0,001
Pneumonija, n (%)	15 (25,9)	28 (21,9)	0,550
Bronhoskopija, n (%)	21 (36,2)	6 (4,7)	< 0,001
SpO ₂ , mean ± SD	93,5 ± 4,4	95,0 ± 3,4	0,013
Oksigenoterapija, n (%)	47 (81,0)	45 (35,2)	< 0,001
Inhalacije 3% NaCl, n (%)	50 (86,2)	92 (71,9)	0,033
Sistemska KS, n (%)	52 (89,7)	83 (64,8)	< 0,001
RSV, n (%)	39 (67,2)	60 (46,9)	0,010
HPB, n (%)	9 (15,5)	4 (3,1)	0,002
NMB, n (%)	11 (19,0)	7 (5,5)	0,004
USM, n (%)	5 (8,6)	5 (3,9)	0,187

Legenda: SpO₂ - saturacija hemoglobina kiseonikom; KS – kortikosteroid; RSV - respiratorni sincicijalni virus; HPB - hronična plućna bolest; NMB - neuromišićno oboljenje; USM - urođena srčana mana

Klinički tok

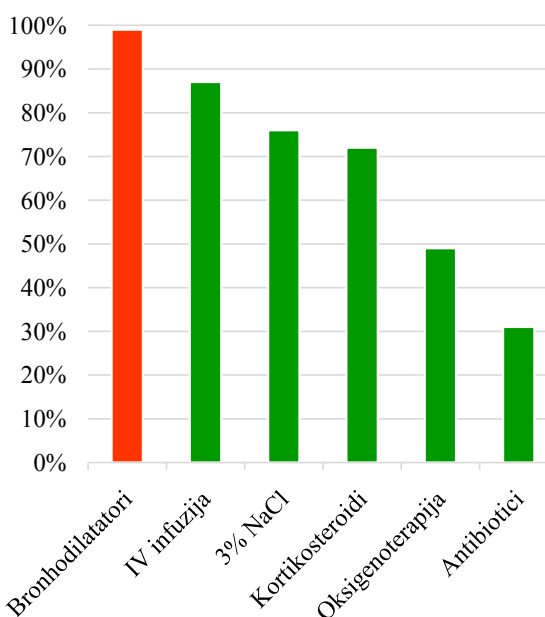
Medijana dužine hospitalizacije iznosila je pet dana. Sve varijable koje su bile statistički značajne na nivou $< 0,05$ u univarijantnim analizama bile su unete u višestruki logistički regresioni model sa dužinom boravka u bolnici kao zavisnom varijablom (**tabela 2**). Ovom analizom je pokazano da na dužinu boravka u bolnici najveći uticaj imaju postojanje atelektaze, prisustvo RSV infekcije, HPB i NMB.

Komplikacije

Analizirane su respiratorne komplikacije bolesti, od kojih je najčešća bila pneumonija (23% bolesnika). Od ukupno devet ispitanika sa radiološki potvrđenom atelektazom, četiri ispitanika (44,4%) su imala neko od komorbidnih stanja (HPB, USM, NMB) ($p < 0,05$). Fleksibilna bronhoskopija urađena je kod 27 bolesnika, od kojih je 44% imalo prethodno hronično oboljenje ($p < 0,001$), najčešće hroničnu plućnu bolest (26% bolesnika). Kod tri (1,6%) ispitanika je postojala potreba za mehaničkom ventilacijom pluća, pri čemu su dva bolesnika imala HPB, a jedan bolesnik NMB.

Terapijske procedure

Hospitalizovana deca su lečena inhalacijama bronhodilatatora i hipertoničnim rastvorom natrijum-hlorida (NaCl) (**grafikon 3**). Sistemski kortikosteroidi i oksigenoterapija češće su primenjivani kod ispitanika koji su duže bolnički lečeni ($p < 0,001$).



Grafikon 3. Učestalost primene različitih terapijskih modaliteta

DISKUSIJA

Akutni virusni bronhiolitis je glavni razlog hospitalizacije dece u prvoj godini života. Gotovo 3% dece rođene u toku jedne godine u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) biva hospitalizovano zbog RSV infekcije (4).

U nedavno publikovanim rezultatima velike multicentrične studije, koja je obuhvatila 2207 bolesnika hospitalizovanih sa dijagnozom akutnog bronhiolitisa, RSV infekcija je dokazana kod 72% bolesnika (7). U našoj studiji RSV infekcija je dokazana kod 53,2% bolesnika, što može da bude objašnjeno sezonskim varijacijama učestalosti infekcije. Najveći broj obolelih otkriven je u periodu od novembra do januara, sa vrhom prevalencije u decembru, što nam ukazuje na to da već nekoliko godina unazad RSV ne menja svoj tipični sezonski karakter (8).

Mansbah (*Mansbach*) i saradnici su sprovedli prospektivnu kohortnu studiju tokom tri uzastopne godine i pokazali da bolesnici sa prisutnim RSV bronhiolitisom statistički značajno duže ostaju u bolnici u poređenju sa decom kod kojih je bronhiolitis izazvan drugim virusima (7). To je u skladu sa rezultatima našeg istraživanja, koji pokazuju da je 67,2% bolesnika, hospitalizovanih duže od 5 dana, imalo RSV infekciju.

Bolesnici kod kojih je dijagnostikovana atelektaza, kao komplikacija akutnog bronhiolitisa, statistički su značajno duže boravili u bolnici u odnosu na bolesnike bez atelektaze. Atelektaza je dokazana kod 9 bolesnika, od kojih je 8 bolesnika boravilo u bolnici duže od 5 dana ($p < 0,001$). Bronhoskopija je sprovedena kod 27 bolesnika, pri čemu je 21 bolesnik u bolnici boravio duže od 5 dana ($p < 0,001$). Potreba za primenom oksigenoterapije i sistemskih kortikosteroida (KS) statistički je značajno češća kod bolesnika koji su bili duže hospitalizovani ($p < 0,001$).

Brojne studije su pokazale da na pojavu teže kliničke slike akutnog bronhiolitisa najviše utiče postojanje prethodnih hroničnih oboljenja: plućna bolest kod prevremeno rođene dece ili obolelih od cistične fibroze, prisustvo hemodinamski značajne USM, imunodeficijencije, Daunov (Down) sindrom i NMB (9). To je pokazano i našim istraživanjem. Kod gotovo polovine bolnički lečene dece, kod kojih je zbog dokazane atelektaze i stepena respiratornog distresa učinjena fleksibilna bronhoskopija, bilo je prisutno neko od hroničnih oboljenja. Osim toga, ovi bolesnici su pod rizikom od razvoja najtežih oblika bolesti, što je i potvrđeno činjenicom da je upravo kod njih, usled respiratorne insuficijencije, sprovede-

na mehanička ventilacija.

Iako se u preporukama za dijagnozu i lečenje bronhiolitisa ne savetuje obavezna radiografija grudnog koša, ona je učinjena kod svih bolesnika obuhvaćenih našim ispitivanjem. To može da objasni relativno visok procenat bolesnika koji su otpušteni sa dijagnozom pneumonije, a verovatno je i objašnjenje za nešto veći procenat bolesnika lečenih antibiotici- ma (31,2%).

Većina do sada sprovedenih istraživanja nije pokazala da na klinički tok i dužinu trajanja hospitalizacije utiču inhalacije bronhodilatatora, dok povoljan uticaj može da ima primena nebulizovanog hipertonnog (3%) rastvora NaCl. Aktivan princip mukolitičkog delovanja ovog rastvora je povećanje osmotskog gradijenta na membrani epitelnih ćelija, sa smanjenjem viskoziteta mukusa i poboljšanjem mukocilijarnog klirensa (10). U našem istraživanju, 78,9% bolesnika lečenih 3% NaCl, dobijalo je i sistemske kortikosteroide, što se može objasniti težom kliničkom slikom. Do sada učinjena istraživanja pokazuju da je primena sistemskih kortikosteroida potpuno neosnovana, s obzirom na to da ne menja klinički tok obolelih niti skraćuje dužinu hospitalizacije, a pri tom povećava troškove lečenja (9). Nasuprot tome, pokazano je da gotovo 60% hospitalizovanih zbog bronhiolitisa u svetskim studijama, kao i u našem istraživanju, i dalje biva lečeno sistemskim kortikosteroidima (11).

Primena oksigenoterapije je od izuzetne važnosti. Iako je tranzitorna desaturacija ($SpO_2 < 94\%$) kod dece sa bronhiolitisom česta pojava, primena dodatnog kiseonika savetuje se samo ako se SpO_2 održava $< 90\%$ (12). Oksigenoterapija je kod naših bolesnika primenjena kod gotovo polovine hospitalizovanih bolesnika, što govori u prilog pravilno procenjenim indikacijama za hospitalizaciju.

Prema zvaničnim preporukama Američkog udruženja pedijatarata, najbolja mera prevencije teškog oblika RSV bronhiolitisa je primena humanizovanih monoklonskih anti-RSV antitela (palivizumab) usmerenih protiv fuzionog proteina RSV (9). Lek se primenjuje u vidu intramuskularne injekcije, jednom mesečno u sezoni RSV infekcije, kod bolesnika kod kojih postoji rizik za razvoj težih oblika bolesti (1). Nacionalne prakse se značajno razlikuju, što je određeno visokom cenom ovog leka. U našoj zemlji, 2009. godine doneta je odluka o primeni pasivne imunizacije palivizumabom u sledećim slučajevima: kod sve dece rođene pre 28 nedelje gestacije koja na početku RSV sezone imaju manje od 12 meseci; kod dece rođene od 29. do 32. nedelje gestacije koja na početku

RSV sezone imaju manje od 6 meseci i prisustvo bar 2 faktora rizika (otpušteni iz bolnice/porodilišta u vreme RSV sezone, veštačka ishrana, deca iz višestrukih trudnoća, boravak u jaslicama, teške prateće bolesti); kod dece sa bronhopulmonalnom displazijom koja na početku RSV sezone imaju do 12 meseci ili manje od 24 meseca ukoliko im je tokom prethodnih šest meseci bila potrebna primena kiseonika i/ili druge medikamentozne terapije; kod dece sa urođenim srčanim manama koja na početku RSV sezone imaju manje od 12 meseci a koja su operisana ili će uskoro biti operisana (13). Primena palivizumaba je značajno smanjila incidenciju bronhiolitisa izazvanih RSV, ali nažalost ne prevenira obolevanje izazvano drugim virusima.

Dužina hospitalizacije i primenjeni terapijski postupci određuju ukupne troškove lečenja, pa u SAD dostižu 3.000 USD po bolesniku i gotovo 1,7 milijarde dolara godišnje (2). Iako su troškovi lečenja po bolesniku u našoj zemlji značajno manji, oni opterećuju ukupni zdravstveni budžet. Produžena hospitalizacija je, uz to, razlog unakrsne infekcije drugim serotipovima RSV ili drugim virusom, što hospitalizaciju dodatno produžuje, a lečenje značajno komplikuje.

Od 186 bolesnika obuhvaćenih ovom studijom, 33 bolesnika je imalo bar jedno hronično obojenje. Preventivna primena palivizumaba primenjena je, međutim, kod svega dva bolesnika, što se može smatrati ograničenjem ove studije. Takođe, molekularno-genetska i serološka dijagnostika nisu korišćene u svakodnevnoj kliničkoj obradi bolesnika, iako bi od velikog značaja bilo sagledavanje eventualne koinfekcije RSV sa drugim virusnim prouzročivačima.

Na pojavu akutnog bronhiolitisa najviše utiče uzrast bolesnika - najveći broj obolelih mlađi su od 6 meseci. Postojanje prethodnih komorbiditeta - hronične plućne bolesti i neuromišićnih bolesti - značajno otežava klinički tok bolesti. Oboljenje se najčešće komplikuje razvojem pneumonije, atelektaze i sniženjem saturacije hemoglobina kiseonikom. Najteža forma bolesti u vidu respiratorne insuficijencije zabeležena je kod tri bolesnika sa pratećim komorbiditetom, HPB ili NMB. Prisustvo RSV infekcije i pojava komplikacija bolesti značajno produžavaju hospitalizaciju. Uz primenjene mere lečenja, bolest uglavnom ima povoljan tok. Efikasna primena imunoprofilakse palivizumabom poslednjih godina značajno smanjuje incidenciju obolevanja kod najranjivijeg dela populacije.

LITERATURA

1. Sovtić A, Minić P, Rodić M. Problemi u pedijatriji 2007: Akutni bronhiolitis - patogeneza, klinička slika i lečenje. Beograd: Zavod za udžbenike; 2008.
2. Vasiljević Z, Hadžić Simović O. Problemi u pedijatriji 2007: Akutni bronhiolitis - etiologija i mikrobiološka dijagnostika. Beograd: Zavod za udžbenike; 2008.
3. Martinez FD. Respiratory syncytial virus bronchiolitis and the pathogenesis of childhood asthma. *Pediatr Infect Dis J*. 2003; 22(2):76-82.
4. Ingelfinger JR, Meissner HC. Viral bronchiolitis in children. *N Engl J Med*. 2016; 374(1):62-72.
5. Savic N, Jankovic B, Minic P, Vasiljevic Z, Sovtic A, Pejic K, et al. Clinical characteristics of respiratory syncytial virus infection in neonates and young infants. *Vojnosanit Pregl*. 2011; 68(3):220-224.
6. Panickar JR, Dodd SR, Smyth RL, Couriel JM. Trends in deaths from respiratory illness in children in England and Wales from 1968 to 2000. *Thorax*. 2005; 60(12):1035-1038.
7. Mansbach JM, Piedra PA, Teach SJ, Sullivan AF, Forgey T, Espinola JA, et al. Prospective multicenter study of viral etiology and hospital length of stay in children with severe bronchiolitis *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012; 166(8):700-706.
8. Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, Blumkin KA, Edwards KM, Staat MA, et al. The Burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med*. 2009; 360:588-598.
9. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases; American Academy of Pediatrics Bronchiolitis Guidelines Committee. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics*. 2014; 134(2):415-420.
10. Anil AB, Anil M, Saglam AB, Cetin N, Bal A, Aksu N. High volume normal saline alone is as effective as nebulized salbutamol-normal saline, epinephrine-normal saline, and 3% saline in mild bronchiolitis. *Pediatric Pulmonol*. 2010; 45(1):41-47.
11. Willson DF, Horn SD, Hendley Jo, Smout R, Gassaway J. Effect of practice variation on resource utilization in infants for viral lower respiratory illness. *Pediatrics*. 2001; 180(4):851-855.
12. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2006; 118(4):1774-1793.
13. Janković B, Minić P, Maglajić-Đukić S, Prekajski N. Preporuke za prevenciju infekcije respiratornim sincicijalnim virusom u visokorizičnim grupama dece. *Vojnosanit Pregl*. 2009; 66(10):827-829.