

Zapalenie oskrzelików

Tamara Wagner, MD

Doktor Wagner deklaruje brak jakichkolwiek powiązań finansowych mogących wpłynąć na niniejszy artykuł. Artykuł nie omawia produktu/urządzenia dostępnego na rynku, niedopuszczonego do stosowania ani będącego przedmiotem badań.

Cel: Po przeczytaniu tego artykułu czytelnik powinien umieć:

1. Rozpoznać objawy zapalenia oskrzelików.
2. Znać zalecenia kliniczne American Academy of Pediatrics dotyczące rozpoznawania i leczenia zapalenia oskrzelików.
3. Opisać rolę badań laboratoryjnych w diagnostyce zapalenia oskrzelików.
4. Wymienić aktualne możliwości leczenia zapalenia oskrzelików.
5. Omówić sposób oceny chorego na zapalenie oskrzelików pod kątem poważnego zakażenia bakteryjnego.
6. Krótko przedstawić rokowanie i ryzyko nawrotów świszczącego oddechu u chorych na zapalenie oskrzelików.

Wprowadzenie

Przyczyną zapalenia oskrzelików, definiowanego jako stan zapalny drobnych oskrzelików, jest zwykle ostre zakażenie wirusowe. U dzieci do 2 roku życia wirusowe zapalenie oskrzelików jest najczęściej występującą chorobą zakaźną dolnych dróg oddechowych. Najczęstszym czynnikiem etiologicznym zapalenia oskrzelików jest syncytialny wirus oddechowy (respiratory syncytial virus, RSV). Inne znane patogeny to: adenowirusy, ludzki metapneumowirus, wirus grypy i wirus paragrypy.

Zapalenie oskrzelików rozpoczyna faza ostrego zakażenia komórek nabłonkowych wyściełających drobne drogi oddechowe. Zakażenie prowadzi do obrzęku, zwiększenia wytwarzania śluzu, a w rezultacie do martwicy i regeneracji tych komórek. Do objawów klinicznych zapalenia oskrzelików należą: nieżyt nosa, kaszel, przyśpieszony oddech, uruchomienie dodatkowych mięśni oddechowych, hipoksja oraz świsty i trzeszczenia nad polami płucnymi.

Diagnostyka i sposób leczenia zapalenia oskrzelików są bardzo zróżnicowane. Mimo że choroba jest stosunkowo łatwo rozpoznawana, bardzo często zleca się dodatkowe badania (między innymi wirusologiczne i zdjęcia radiologiczne klatki piersiowej), które jednak niewiele wnoszą do rozpoznania. Również stosowane leczenie tylko w niewielkim stopniu wpływa na czas hospitalizacji, nasilenie objawów klinicznych i rokowanie dotyczące między innymi nawrotu świstów i rozwoju astmy. W 2006 roku American Academy of Pediatrics (AAP) wydała zalecenia kliniczne dotyczące rozpoznawania, diagnostyki i leczenia zapalenia oskrzelików (tab. 1).¹ Zalecenia oparto na aktualnym piśmiennictwie i opiniach ekspertów (tab. 2). Stosowanie się do zaleceń klinicznych AAP pozwala zmniejszyć częstość wykonywania zbędnych badań diagnostycznych, zwraca uwagę klinicystów na skuteczne metody leczenia i ułatwia przekazywanie zaleceń rodzicom i opiekunom dzieci chorych na zapalenie oskrzelików.

Epidemiologia

Najczęstszą przyczyną zapalenia oskrzelików jest zakażenie RSV, związane z ponad 90 000 hospitalizacji w Stanach Zjednoczonych każdego roku.² Szacuje się, że koszty hospitalizacji z tego powodu dzieci do 1 roku życia wynoszą ponad 700 milionów dolarów. W ostatnim dziesięcioleciu w Stanach Zjednoczonych wzrosła liczba hospitalizacji z powodu zapalenia oskrzelików. W przypadku większości wcześniej zdrowych dzieci zapalenie oskrzelików jest chorobą samoograniczającą i można je skutecznie leczyć w domu. Grupę ryzyka stanowią najmłodsze dzieci oraz pacjenci z chorobami towarzyszącymi, którzy mogą wymagać hospitalizacji.

Czynnikiem ryzyka stanowiącym najczęstsze wskazanie do hospitalizacji jest wiek. Większość dzieci przyjmowanych do szpitala z powodu zapalenia oskrzelików nie ukończyła 1 roku życia. U niemowląt poniżej 3 miesiąca życia choroba może przebiegać z bezdechami i niewydolnością oddechową. Kolejnym ważnym czynnikiem ryzyka ciężkiego przebiegu zapalenia oskrzelików jest wcześniactwo, szczególnie po przebytych noworodkowym zespole zaburzeń oddychania. Z kolei u dzieci z nieskorygowanymi wrodzonymi wadami serca, szczególnie z towarzyszącym zwiększonym przepływem płucnym, oraz u dzieci z przewlekłymi chorobami układu oddechowego rezerwa oddechowa jest zmniejszona,

Assistant Professor, Pediatrics,
Doernbecher Children's Hospital,
Oregon Health & Science University,
Portland, Ore.

TABELA 1. Podsumowanie wytycznych klinicznych American Academy of Pediatrics dotyczących rozpoznawania i leczenia zapalenia oskrzelików

Zalecenie	Opis	Siła zalecenia	Poziom dowodów
Zalecenie 1a	Zapalenie oskrzelików należy rozpoznawać na podstawie wywiadu i badania przedmiotowego, nie wykonując rutynowo badań laboratoryjnych ani radiologicznych	Zalecenie	Poziom B
Zalecenie 1b	Ryzyko ciężkiego przebiegu choroby należy oceniać, uwzględniając takie czynniki, jak wiek < 12 tygodnia, wcześniactwo, współistniejące choroby układu krążenia i płuc oraz niedobory odporności	Zalecenie	Poziom B
Zalecenie 2a	W leczeniu zapalenia oskrzelików nie należy rutynowo stosować leków rozszerzających oskrzela	Zalecenie	Poziom B
Zalecenie 2b	Można podjąć próbę zastosowania leków α - lub β -adrenergicznych, ale leczenie należy kontynuować tylko wtedy, gdy dzięki tym lekom udało się u danego chorego uzyskać widoczną poprawę kliniczną	Opcja	Poziom B
Zalecenie 3	W leczeniu zapalenia oskrzelików nie należy rutynowo stosować glikokortykosteroidów	Zalecenie	Poziom B
Zalecenie 4	W leczeniu zapalenia oskrzelików u dzieci nie należy rutynowo stosować rybawiryny	Zalecenie	Poziom B
Zalecenie 5	Leki przeciwbakteryjne należy stosować tylko jako leczenie towarzyszącego zakażenia bakteryjnego	Zalecenie	Poziom B
Zalecenie 6a	Lekarz powinien ocenić stan nawodnienia chorego i możliwość nawadniania doustnego	Mocne zalecenie	Poziom X
Zalecenie 6b	W leczeniu zapalenia oskrzelików nie zaleca się fizjoterapii układu oddechowego	Zalecenie	Poziom B
Zalecenie 7a	Tlenoterapię zaleca się wtedy, gdy saturacja oksyhemoglobiny utrzymuje się na poziomie poniżej 90%	Zalecenie	Poziom D
Zalecenie 7b	W miarę, jak stan dziecka się poprawia, przestaje być konieczne rutynowe monitorowanie SpO ₂	Opcja	Poziom D
Zalecenie 7c	Dzieci urodzone przedwcześnie, ze współistniejącymi chorobami płuc i istotnymi hemodynamicznymi chorobami serca wymagają starannego monitorowania w okresie odstawiania tlenoterapii	Mocne zalecenie	Poziom B
Zalecenie 8a	U dzieci urodzonych przedwcześnie, z przewlekłymi chorobami płuc i z wrodzonymi wadami serca można stosować paliwizumab	Zalecenie	Poziom A
Zalecenie 8b	Profilaktykę paliwizumabem rozpoczyna się w listopadzie lub grudniu, podaje się pięć dawek po 15 mg/kg domięśniowo w odstępach miesięcznych	Zalecenie	Poziom C
Zalecenie 9a	Najważniejszym elementem zapobiegania wewnątrzszpitalnemu rozprzestrzenianiu się zakażeń RSV jest odkażanie rąk	Mocne zalecenie	Poziom B
Zalecenie 9b	Metodą z wyboru odkażania rąk jest wcieranie w nie roztworów alkoholowych	Zalecenie	Poziom B
Zalecenie 10a	Niemowląt nie należy narażać na działanie dymu tytoniowego	Mocne zalecenie	Poziom B
Zalecenie 10b	W ramach zapobiegania zakażeniom dolnych dróg oddechowych zaleca się karmienie naturalne	Zalecenie	Poziom C
Zalecenie 11	Należy zbierać wywiad dotyczący stosowanych u dziecka metod medycyny alternatywnej	Opcja	Poziom D

Poziom A – Dobrze zaplanowane randomizowane badania kliniczne lub diagnostyczne obejmujące duże grupy badanych
 Poziom B – Randomizowane badania kliniczne lub diagnostyczne o nieznacznie obniżonej jakości, w przeważającej części jednoznaczne wyniki badań obserwacyjnych
 Poziom C – Badania obserwacyjne (kliniczno-kontrolne i kohortowe)
 Poziom D – Opinie ekspertów, wnioskowanie na podstawie opisów przypadków klinicznych
 Poziom X – Sytuacje szczególne, w których nie można przeprowadzić odpowiednich badań, ale wiadomo, że dana interwencja jest jednoznacznie korzystna lub szkodliwa
 SpO₂ – wysycenie oksyhemoglobiny tlenem oceniane pulsoksymetrem
 Źródło: Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis. Pediatrics. 2006; 118: 1774-1793.

co również zwiększa prawdopodobieństwo hospitalizacji w przebiegu ostrego zapalenia oskrzelików. Dzieci z wrodzonymi wadami dróg oddechowych, takimi jak: wiotkość krtani, wiotkość tchawicy i rozszczep wargi lub podniebienia mogą w przebiegu zapalenia oskrzelików wymagać leczenia wspomagającego ze względu na zwiększoną ilość wydzieliny w górnych drogach oddechowych. Postępowania takiego mogą również wymagać dzieci z zaburzeniami neurologicznymi i nieprawidłowym napięciem mięśniowym.

Dzięki właściwemu rozpoznawaniu i postępowi w zakresie intensywnej opieki medycznej w ciągu ostatnich 20 lat częstość zgonów z powodu zapalenia oskrzelików znacznie się zmniejszyła. Zgony związane z zakażeniem RSV zdarzają się rzadko. W Stanach Zjednoczonych jest to mniej niż 500 przypadków rocznie. Chociaż dzieci z wymienionymi wcześniej chorobami towarzyszącymi są w większym stopniu zagrożone zapaleniem oskrzelików o ciężkim przebiegu, większość zgonów związanych z zakażeniem RSV dotyczy dzieci, które były wcześniej zdrowe.

Rozpoznanie

Zapalenie oskrzelików rozpoznaje się na podstawie wywiadu i badania przedmiotowego. Nie zaleca się rutynowego wykonywania badań laboratoryjnych i radiologicznych dla potwierdzenia rozpoznania. Początkowo u dziecka występują objawy zakażenia górnych dróg oddechowych. Objawy ze strony dolnych dróg oddechowych, takie jak kaszel, tachypnoe i wzmożony wysięk oddechowy pojawiają się później. W badaniu przedmiotowym można stwierdzić nieżyt i upośledzenie drożności nosa, kaszel, przyspieszony oddech i wzmożony wysięk oddechowy, na który wskazują: poruszanie skrzydełkami nosa, postękiwanie, wciąganie międzyżebrzy, dołków nadobojczykowych i przepony.

Upośledzenie drożności górnych dróg oddechowych może w znacznym stopniu utrudniać oddychanie. Odessanie wydzieliny z przewodów nosowych i odpowiednie ułożenie dziecka mogą zmniejszyć wysięk oddechowy i ułatwić ocenę dolnych dróg oddechowych. Nad polami płucnymi stwierdza się liczne zmiany osłuchowe: trzeszczenia, świsty i udzielone furczenia z przewodów nosowych. U najmłodszych dzieci, zwłaszcza urodzonych przedwcześnie, wiodącym objawem i równocześnie powikłaniem jest często bezdech.

Przebieg kliniczny zapalenia oskrzelików może być różny, od umiarkowanego przyspieszenia oddechu aż do zagrażającej niewydolności oddechowej. Objawy kliniczne odpowiadają dynamice choroby i zmieniają się w czasie. Najwcześniejszym i najczulszym wskaźnikiem klinicznym jest przyspieszenie oddechu. Ponadto obserwuje się tachykardię związaną z odwodnieniem i różnie nasiloną hipoksemię. Nie ma obecnie wiarygodnych zaleceń pozwalających na określenie rokowania na podstawie wartości parametrów życiowych, co prawdopodobnie zależy od dużej zmienności objawów przedmiotowych. Naj-

TABELA 2. Stopniowanie siły zaleceń i jakości danych naukowych

Siła zalecenia	Definicja	Implikacje
Mocne zalecenie	Oczekiwane korzyści wynikające z zastosowania się do zalecenia przewyższają związane z nim ryzyko, jakość potwierdzających dowodów jest wysoka	Należy się do nich stosować, chyba że istnieją ważne przesłanki przemawiające na korzyść postępowania alternatywnego
Zalecenie	Przewidywane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko, jakość potwierdzających dowodów nie jest tak silna jak w poprzednim rodzaju zaleceń	Mogą być stosowane, ale z rozważą, należy być przygotowanym, że przyszłe badania dostarczą nowych informacji oraz że chory lub jego opiekunowie mogą wybrać inne postępowanie
Opcja/Słabe zalecenie	W badaniach nie wykazano jednoznacznie, aby dane rozwiązanie było korzystniejsze od innego	Ten rodzaj zaleceń należy brać pod uwagę, ale preferencje chorego i jego opiekunów mają istotne znaczenie dla wyboru postępowania
Brak zalecenia	Nie ma dowodów, które pozwoliłyby sformułować konkretne zalecenie	Należy śledzić wyniki najnowszych badań

Źródło: Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis. Pediatrics. 2006; 118: 1774-1793.

ważniejszymi parametrami klinicznymi, pozwalającymi ocenić ciężkość choroby, są: częstość oddechów, wysiłek oddechowy i hipoksja. U wszystkich dzieci z zapaleniem oskrzelików należy je rutynowo oceniać.

Przebieg zapalenia oskrzelików jest charakterystyczny. Objawy narastają stopniowo, osiągając zwykle największe nasilenie w 3-4 dniu choroby. „Dzień choroby” jest istotną zmienną umożliwiającą przekazywanie zaleceń opiekunom, prowadzenie chorego w warunkach ambulatoryjnych oraz podejmowanie decyzji o przyjęciu lub wypisaniu dziecka ze szpitala.

Nie zaleca się rutynowego wykonywania zdjęć radiologicznych klatki piersiowej w celu potwierdzenia roz-

poznania. U chorych na zapalenie oskrzelików obraz radiologiczny jest zwykle nieprawidłowy. Typowe zmiany to: ogniska rozdęcia, obszary rozedmy i nacieków (rycina). Te zmiany nie korelują z ciężkością choroby i nie uzależniają się od nich sposobu leczenia. Ponadto nieprawidłowości w obrazie radiologicznym mogą skłaniać do niepotrzebnej antybiotykoterapii w związku z podejrzeniem pierwotnego lub wtórnego bakteryjnego zapalenia płuc, które w przypadku zapalenia oskrzelików zdarza się rzadko.

Nie zaleca się przeprowadzania badań wirusologicznych w celu potwierdzenia rozpoznania zapalenia oskrzelików ani stosowania leków przeciwwirusowych. Identyfikacja konkretnego czynnika etiologicznego nie wpływa na sposób postępowania. Ponieważ wiele czynników zakaźnych może prowadzić do tego samego obrazu klinicznego, badania wirusologiczne mogą być przydatne wtedy, kiedy konieczna jest izolacja grup chorych zakażonych tym samym wirusem. Procedury izolacji należy jednak przeprowadzać, opierając się przede wszystkim na objawach klinicznych, niezależnie od badań wirusologicznych.

U chorych na zapalenie oskrzelików, którzy ukończyli 2 miesiąc życia, ryzyko poważnego zakażenia bakteryjnego (PZB) jest małe. Jest to argument przemawiający przeciwko wykonywaniu dodatkowych badań laboratoryjnych i stosowaniu antybiotyków.

Niemowlęta do 60 dnia życia z klinicznymi objawami zapalenia oskrzelików i gorączką, ze względu na potencjalne ryzyko PZB, często przyjmują się do szpitala, przeprowadzając pełną diagnostykę w kierunku posocznicy, zakażenia układu moczowego, bakteriemii i zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. Wykonywanie badań i leczenie ukierunkowane na posocznicę jest jednak związane z niezadowoleniem rodziców, narastającą antybiotykopornością i występowaniem jatrogennych powikłań. Aktualnie nie ma jednolitych wytycznych postępowania z małymi niemowlętami, u których stwierdza się ewidentne zakażenie wirusowe, na przykład zapalenie oskrzelików.



RYCINA. Zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej niemowlęcia z zapaleniem oskrzelików wywołanym przez RSV (wirus syncytialny dróg oddechowych). Widoczne rozdęcie płuc i nieregularne ogniska niedodmy.

Na podstawie najnowszych badań wykazano, że u gorączkujących niemowląt, u których rozpoznano zapalenie oskrzelików, ryzyko PZB jest mniejsze niż u niemowląt tylko gorączkujących.³⁻⁷ Były to jednak w większości badania retrospektywne, w których oceniano małe grupy gorączkujących niemowląt w wieku poniżej 60 dnia życia.

Leczenie jawnego klinicznie zapalenia oskrzelików u gorączkujących niemowląt budzi kontrowersje. W największym dotychczas badaniu prospektywnym, w którym oceniano częstość występowania PZB u gorączkujących niemowląt do 2 miesiąca życia, u których stwierdzono zapalenie oskrzelików, wykazano, że w grupie tej istnieje niewielkie potencjalne ryzyko wystąpienia PZB.³ Najczęściej towarzyszącą chorobą jest zakażenie układu moczowego.

Na podstawie aktualnego piśmiennictwa można stwierdzić, że u noworodków ryzyko PZB jest nadal duże i rozpoznanie zapalenia oskrzelików go nie zmienia. W tej grupie chorych w przypadku wystąpienia gorączki należy postępować tradycyjnie, przeprowadzając między innymi badania w kierunku PZB i stosując empiryczną antybiotykoterapię. Uznanie, że niemowlęta po 30 dniu życia z objawami zapalenia oskrzelików są w mniejszym stopniu zagrożone PZB może zmniejszyć częstość wykonywania badań inwazyjnych, a w przypadku chorych z klasycznymi objawami ograniczyć postępowanie do obserwacji bez wdrażania antybiotykoterapii. Niezbędne są dalsze badania obejmujące duże kohorty najmłodszych gorączkujących niemowląt, które pozwolą ocenić zależność między zapaleniem oskrzelików a występowaniem PZB.

Leczenie

Istnieje wiele metod leczenia zapalenia oskrzelików: broncholityki, glikokortykosteroidy, leki przeciwwirusowe i przeciwbakteryjne, fizykoterapia układu oddechowego, odsysanie wydzieliny z dróg oddechowych przez przewody nosowe, stosowanie kropli obkurczających błony śluzowe. Chociaż lista jest dość długa, nie udowodniono, aby którakolwiek z wymienionych metod wpływała istotnie na czas trwania choroby, nasilenie objawów i późniejsze rokowanie, między innymi na występowanie świstu wydychowego u chorych po przebytych zapaleniu oskrzelików.⁸ W nowych strategiach postępowania kładzie się szczególny nacisk na leczenie wspomagające, obejmujące nawadnianie i tlenoterapię, uznając je za postępowanie pierwszego wyboru.

Wszystkie niemowlęta z zapaleniem oskrzelików wymagają oceny pod kątem odwodnienia. Przyspieszony oddech, wytwarzanie dużej ilości wydzieliny w drogach oddechowych, gorączka i zmniejszone łaknienie przyczyniają się do odwodnienia. Do czasu uzyskania poprawy stanu ogólnego chorzy mogą wymagać nawadniania dożylnego oraz żywienia pozajelitowego lub przez sondę dożołądkową. Zapalenie oskrzelików jest niezależnym czynnikiem pobudzającym uwalnianie hormonu antydiuretycznego, co w przypadku stosowania płynów hipotonicz-

nych może zwiększać ryzyko jatrogennej hiponatremii. Ryzyko hiponatremii w tej grupie chorych można zmniejszyć, stosując płyny izotoniczne.^{9,10} U chorych z ciężkim zapaleniem oskrzelików korzystne może być kontynuowanie żywienia przez sondę dożołądkową do czasu, aż dziecko zacznie chętniej jeść.

Zapalenie oskrzelików charakteryzuje hipoksemia o różnym nasileniu, wywołana zaburzeniami dyfuzji przez barierę krew-drogi oddechowe, oraz brak równowagi między wentylacją a perfuzją spowodowany heterogenną niedrożnością oskrzelików końcowych. Bardzo ważnym elementem leczenia jest tlenoterapia. Utrzymanie prawidłowego wysycenia krwi tlenem ma na celu zapobieganie hipoksji i niedostatecznemu zaopatrzeniu aktywnych metabolicznie tkanek w tlen. Trwa gorąca dyskusja na temat dolnej granicy saturacji, jaką tolerują chorzy na zapalenie oskrzelików bez chorób towarzyszących. Niektórzy autorzy sugerują, że u wcześniej zdrowych pacjentów saturacja oceniana pulsoksymetrem (SpO₂) powinna wynosić co najmniej 92%. Inni twierdzą, że dopuszczalne jest wysycenie hemoglobiny tlenem w ocenie pulsoksymetrycznej wynoszące co najmniej 90% – jest to wartość, która na krzywej dysocjacji oksyhemoglobiny warunkuje jeszcze uwalnianie odpowiedniej ilości tlenu. Wdrożenie i czas trwania tlenoterapii należy uzależniać od całości obrazu klinicznego danego chorego.

Informacja o tym, który dzień trwa choroba, może pomóc lekarzowi w określeniu, czy chory wymaga zintensyfikowania, czy złagodzenia leczenia wspomagającego, między innymi tlenoterapii. U chorego, którego stan się poprawia, w 3 lub 4 dniu choroby można się spodziewać przejściowego obniżenia saturacji, co nie powinno być rutynowym wskazaniem do kontynuowania lub ponownia tlenoterapii. Powrót do tlenoterapii często przedłuża hospitalizację, nie dając dodatkowych korzyści. Tlenoterapię należy przerwać wtedy, gdy przez większość czasu saturacja utrzymuje się między 90 a 92% i stan ogólny dziecka się poprawia, zaczyna ono chętnie jeść i ustępuje wysiłek oddechowy.

U chorych na zapalenie oskrzelików sposób interpretacji wartości saturacji ocenianej pulsoksymetrem jest bardzo zróżnicowany. Oczywiście zaletą pulsoksymetrii jest szybkość i nieinwazyjność metody. Wadami są: różna dokładność urządzeń produkowanych przez poszczególne firmy, artefakty związane z poruszaniem kończyną, na którą założono czujnik, i zmniejszona czułość metody u chorych z upośledzoną perfuzją tkanek. Kierowanie się oceną saturacji przy podejmowaniu decyzji o hospitalizacji jest często instrumentalne, a ciągle monitorowanie saturacji niepotrzebnie przedłuża hospitalizację. Ponadto po okresie wielodniowego monitorowania wielu rodziców obawia się odłączenia od pulsoksymetru i oczekuje, że dziecko będzie miało zapewnione monitorowanie również w warunkach domowych. Nie ma zaleceń dotyczących stosowania pulsoksymetrii u chorych na zapalenie oskrzelików bez chorób towarzyszących.

Niepożądane następstwa przedłużonej pulsoksymetrii w warunkach szpitalnych można ograniczyć przez: 1) planowe krótkotrwałe kontrole SpO₂ prowadzone równoległe z oceną czynności życiowych oraz wyrwykowe kontrole uzasadnione względami klinicznymi, 2) planowe kontrole SpO₂ przeprowadzane po ustalonym okresie monitorowania. Ciągłe monitorowanie saturacji należy zarezerwować dla chorych, którzy w przeszłości wymagali tlenoterapii, są zagrożeni bezdechami lub dodatkowo cierpią na choroby układu krążenia lub oddechowego. Nie ma również wytycznych dotyczących monitorowania czynności serca u chorych na zapalenie oskrzelików. Monitorowanie krążeniowo-oddechowe należy rozważyć w wybranych grupach chorych, na przykład u niemowląt po epizodach bezdechu z towarzyszącą bradykardią oraz z chorobami układu krążenia.

AAP nie zaleca rutynowego stosowania leków rozszerzających oskrzela u chorych na zapalenie oskrzelików. Można te leki stosować u chorych na zapalenie oskrzelików pod warunkiem, że wstępna odpowiedź kliniczna na te leki jest pozytywna. Najczęściej stosowanymi lekami rozszerzającymi oskrzela są adrenalina i albuterol. Zobserwowano, że w początkowym okresie skuteczność adrenaliny jest nieco większa niż albuterolu. Jest to prawdopodobnie spowodowane dodatkowym działaniem α -adrenergicznym wywołującym skurcz naczyń krwionośnych, co może pomagać w udrożnieniu przewodów nosowych. Adrenalinę należy zarezerwować dla chorych hospitalizowanych lub przebywających na oddziałach pomocy doraźnej. Ze względu na ograniczone dane na temat bezpieczeństwa nie zaleca się podawania adrenaliny w warunkach ambulatoryjnych, jeśli nie można monitorować chorego. W warunkach ambulatoryjnych lekiem z wyboru, stosowanym do prowadzenia przedłużonego leczenia rozszerzającego oskrzela, jest albuterol.¹¹

Jeśli stan kliniczny chorego się poprawia, podawanie leku rozszerzającego oskrzela można kontynuować. Dobra odpowiedź kliniczna na podanie takiego leku oznacza zmniejszenie wysiłku oddechowego, częstości oddechów i hipoksemii. W wielu szpitalach opracowano, specjalnie dla chorych na zapalenie oskrzelików, systemy oceny wyników leczenia uwzględniające wymienione powyżej parametry i objawy kliniczne. Ważnym tematem przyszłych badań naukowych będzie opracowanie wiarygodnej skali oceny chorego, umożliwiającej przewidywanie przebiegu choroby i rokowania.

W leczeniu zapalenia oskrzelików nie należy stosować glikokortykosteroidów wziewnych i systemowych. Niejednorodne zasady ich stosowania wynikają ze zróżnicowanych, a czasami trudnych do interpretacji publikacji. Wcześniejsze badania dotyczące stosowania glikokortykosteroidów w leczeniu zapalenia oskrzelików były planowane w bardzo różny sposób, a badane grupy nie liczne. Na podstawie przeglądu piśmiennictwa zamieszczonego w bazie Cochrane wykazano, że stosowanie

glikokortykosteroidów u chorych na zapalenie oskrzelików nie wpływa na czas trwania hospitalizacji i nasilenie objawów.¹² W przeglądzie uwzględniono tylko badania randomizowane, w których uczestniczyło łącznie niemal 1200 chorych na zapalenie oskrzelików. Ponadto glikokortykosteroidy wywołują wiele działań niepożądanych. Zgodnie z aktualną wiedzą w leczeniu zapalenia oskrzelików nie należy stosować glikokortykosteroidów.

W leczeniu zapalenia oskrzelików nie jest również zalecane rutynowe stosowanie rybawiryny. Wyniki badań dotyczących jej stosowania są niejednoznaczne. Chociaż w kilku badaniach wykazano korzystne działanie rybawiryny, wyniki innych obserwacji tego nie potwierdziły. Wiele badań prowadzono na małych grupach chorych, a ich jakość była różna. Ostatecznie wysoka cena, kłopotliwa droga podania i brak ewidentnych korzyści ograniczyły znaczenie tej terapii. Być może w przyszłości badania prowadzone z użyciem tańszych, podawanych w prostszy sposób leków zmienią ich pozycję w leczeniu zapalenia oskrzelików o etiologii RSV. Podanie rybawiryny można rozważyć w wybranych przypadkach zapalenia oskrzelików o ciężkim przebiegu. Dotyczy to na przykład pacjentów z innymi jeszcze chorobami, na przykład: po przeszczepieniach narządowych, z chorobami nowotworowymi lub wrodzonymi niedoborami odporności oraz w krytycznym stanie, który się nie poprawia mimo intensyfikacji wcześniejszego leczenia.

Ponieważ większość przypadków zapalenia oskrzelików wywołuje RSV, przypadki związane z zakażeniem wirusem grypy są nieliczne i stanowią odrębną grupę. Zastosowanie leków przeciwwirusowych w przypadku grypy może zmniejszyć nasilenie objawów i zredukować ryzyko powikłań, zwłaszcza jeśli zostaną podane w ciągu 48 h od wystąpienia pierwszych objawów. Istnieją dwie grupy leków przeciwwirusowych stosowanych w leczeniu grypy: adamantany (amantadyna i rimantadyna) oraz inhibitory neuraminidazy (oseltamiwir i zanamiwir). Ze względu na brak aktywności wobec szczepów wirusa grypy typu B i zwiększoną oporność szczepów wirusa typu A zaprzestano stosowania adamantanów w leczeniu grypy.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) zaleca obecnie w leczeniu grypy oseltamiwir, zarejestrowany do stosowania u dzieci powyżej 1 roku życia, oraz zanamiwir, zarejestrowany dla dzieci powyżej 5 roku życia. Wątpliwości i problemy związane z lekami przeciwko wirusowi grypy podnoszą rangę corocznych szczepień przeciwko grypie. Przeprowadzenie badań wirusologicznych i leczenie przeciwwirusowe należy rozważać tylko po wzięciu pod uwagę objawów klinicznych i lokalnych danych epidemiologicznych wskazujących na duże prawdopodobieństwo zakażenia wirusem grypy.

Leki przeciwbakteryjne nie wpływają na przebieg wirusowego zapalenia oskrzelików i należy je stosować tylko u chorych z rozpoznaniem współistniejącym zakażeniem

bakteryjnym. Najczęściej rozpoznawanym takim zakażeniem jest ostre zapalenie ucha środkowego. Chociaż wysiękowe zapalenie ucha środkowego może mieć etiologię wirusową, nie można tego stwierdzić wiarygodnie na podstawie samych tylko objawów klinicznych. Leczenie powinno być zgodne z aktualnymi wytycznymi AAP, w których w różnicowaniu między ostrym zapaleniem ucha środkowego a ostrym wysiękowym zapaleniem ucha środkowego podkreśla się znaczenie najważniejszych objawów klinicznych, między innymi ułożenia i ruchomości błony bębenkowej, zniekształcenia refleksu świetlnego i utraty przejerności błony bębenkowej.

Rozpoczęcie antybiotykoterapii w przypadku podejrzenia ostrego zapalenia ucha środkowego należy uzależnić od wieku chorego, ciężkości choroby i pewności rozpoznania. Chorzy poniżej 6 miesiąca życia powinni otrzymywać amoksylicynę 80 mg/kg/24 h w dwóch dawkach przez 7-10 dni. Chorych w wieku od 6 mies. do 2 lat należy leczyć tylko wtedy, gdy prawdopodobieństwo rozpoznania zakażenia bakteryjnego jest duże. Jeśli przebieg zakażenia nie jest ciężki, można rozważyć samą obserwację dziecka. Wielu lekarzy przepisuje receptę na antybiotyk „dla bezpieczeństwa”, na wypadek, gdyby objawy się nasiliły. Dziecko powyżej 2 roku życia powinno otrzymać antybiotyk tylko wtedy, gdy rozpoznanie jest pewne i przebieg choroby ciężki.

W leczeniu zapalenia oskrzelików nie należy stosować fizjoterapii układu oddechowego. Jak wcześniej opisano, w patogenezie zapalenia oskrzelików istotną rolę odgrywa zakażenie komórek śródbronka wyściełających wąskie drogi oddechowe. Jest to proces rozsiany, zaburzający równowagę między perfuzją i wentylacją, dlatego kinezyterapia nie wpływa na jego przebieg.

Odsysanie wydzieliny z dróg oddechowych udrażnia górne drogi oddechowe. Poprawia komfort chorego i wpływa na poprawę apetytu. Intensywne odsysanie mo-

że jednak wywołać obrzęk błony śluzowej nosa i nasilić niedrożność dróg oddechowych. Rozsądnie jest odsysać wydzielinę przed posiłkami i wtedy, gdy jest jej bardzo dużo. Nie ma dowodów uzasadniających „głębokie” odsysanie dolnego gardła.

W celu zmniejszenia niedrożności stosowano obkurczające krople do nosa, ale skuteczność takiego postępowania nie została potwierdzona. Składniki niektórych preparatów z tej grupy okazały się szkodliwe dla dorosłych, a ponadto nie określono sposobu ich dawkowania u dzieci. Brak skuteczności i potencjalnie szkodliwe działania niepożądane skłoniły United States Food and Drug Administration do wydania w styczniu 2008 roku oświadczenia, w którym stwierdzono, że u niemowląt i dzieci do 2 roku życia nie należy stosować leków przeciwkaszlowych i „na przeziębienie” sprzedawanych bez recepty. Wiele firm dobrowolnie wycofało z rynku pediatryczne preparaty z tej grupy. W leczeniu zapalenia oskrzelików nie należy stosować leków obkurczających błonę śluzową nosa.

Zapobieganie

W wybranych grupach pacjentów podanie paliwizumabu, przeciwciała monoklonalnego (immunoglobulina G) skierowanego przeciwko RSV, może zapobiec hospitalizacji z powodu zapalenia oskrzelików. Dotyczy to niemowląt urodzonych przedwcześnie, z towarzyszącymi chorobami układu oddechowego i istotnymi hemodynamicznie wrodzonymi chorobami serca (tab. 3).

Ponieważ ryzyko ciężkiego zapalenia oskrzelików wzrasta wraz ze stopniem wcześniactwa, zalecenia dotyczące stosowania paliwizumabu zróżnicowano w zależności od stopnia wcześniactwa. Dzieci urodzone w 28 tygodniu ciąży lub wcześniej odnoszą korzyść z profilaktyki stosowanej w pierwszym sezonie zachorowań i dlatego powinny ją otrzymać w pierwszym roku życia,

TABELA 3. Zalecenia dotyczące stosowania paliwizumabu

Wcześniactwo	
<28 tygodnia ciąży	Profilaktyka zalecana przez cały pierwszy rok życia
29-32 tydzień ciąży	Profilaktyka zalecana przez pierwszych 6 miesięcy życia
32-35 tydzień ciąży	Profilaktyka zalecana, jeśli niemowlę nie ukończyło 6 miesiąca życia i równocześnie współistnieją co najmniej dwa z następujących czynników ryzyka: dziecko uczęszcza do żłobka, ma rodzeństwo w wieku szkolnym, jest ekspozowane na zanieczyszczenia powietrza, cierpi na wrodzone wady dróg oddechowych lub ciężkie choroby układu mięśniowo-szkieletowego
Przewlekłe choroby płuc	Profilaktykę zaleca się u dzieci <2 roku życia z przewlekłymi chorobami płuc, które w ciągu 6 miesięcy poprzedzających sezon zachorowań na zapalenie oskrzelików wymagały takiego leczenia, jak: tlenoterapia, leki moczopędne lub rozszerzające oskrzela, glikokortykosteroidy
Hemodynamicznie istotne wrodzone choroby serca	Profilaktykę zaleca się u dzieci <2 roku życia z wrodzonymi wadami serca przebiegającymi z sinicą lub nadciśnieniem płucnym oraz wymagających farmakoterapii z powodu zastoinowej niewydolności serca
Źródło: American Academy of Pediatrics. Respiratory syncytial virus. W: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, eds. Red Book. 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases. 28th ed. Elk Grove Village, Ill: American Academy of Pediatrics; 2009: 560-569.	

jeśli w regionie wystąpią zachorowania na zapalenie oskrzelików. Dzieci urodzone od 29 do końca 32 tygodnia ciąży odnoszą największą korzyść z profilaktyki stosowanej w pierwszym półroczu życia. Jeśli dziecko zostanie zakwalifikowane do grupy profilaktyki na początku sezonu zachorowań na zapalenie oskrzelików, powinno ją otrzymywać do końca sezonu. Stosowanie profilaktyki u dzieci urodzonych między 32 a 35 tygodniem ciąży należy rozważyć wtedy, gdy na początku sezonu zachorowań niemowlę nie ukończyło 6 miesięcy życia i jest obciążone co najmniej dwoma spośród następujących czynników ryzyka: uczęszcza do żłobka, ma rodzeństwo uczęszczające do szkoły, jest ekspozowane na zanieczyszczenia powietrza, cierpi na wrodzoną wadę dróg oddechowych lub ciężką chorobę układu mięśniowo-szkieletowego.

Profilaktykę paliwizumabem należy rozważyć u dzieci do 2 roku życia z przewlekłymi chorobami płuc, które w ciągu 6 miesięcy poprzedzających sezon zachorowań na zapalenie oskrzelików wymagały pomocy medycznej, między innymi tlenoterapii, leków moczopędnych, leków rozszerzających oskrzela lub glikokortykosteroidów. Niektórzy chorzy z ciężkimi chorobami płuc mogą odnieść korzyść z profilaktyki również w kolejnych sezonach. Nie wiadomo jednak, jaka jest skuteczność paliwizumabu w drugim roku życia. Przed rozpoczęciem profilaktyki w tej grupie wiekowej zaleca się konsultację pulmonologiczną.

Wszystkie dzieci poniżej 2 roku życia z hemodynamicznie istotnymi sinicznymi i niesinicznymi wrodzonymi wadami serca mogą odnieść korzyść z profilaktyki paliwizumabem. Spośród dzieci z wrodzonymi wadami serca największe korzyści odnoszą te poniżej drugiego roku życia, leczone z powodu zastoinowej niewydolności krążenia, z nadciśnieniem płucnym o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego oraz z sinicznymi chorobami serca.

Profilaktykę z użyciem paliwizumabu należy rozpocząć w listopadzie lub grudniu, podając łącznie pięć dawek po 15 mg/kg domięśniowo w odstępach miesięcznych. Taki schemat dostosowany jest do zróżnicowanej sezonowości zapalenia oskrzelików w Stanach Zjednoczonych. Pierwotną korzyścią, jaką daje profilaktyka, jest zmniejszenie częstości hospitalizacji z powodu zakażeń RSV. W żadnym z badań nie wykazano istotnego zmniejszenia śmiertelności wśród dzieci otrzymujących profilaktycznie paliwizumab. Ponadto jest on nieskuteczny w leczeniu ostrego zakażenia RSV.

Mimo zmniejszenia częstości hospitalizacji nie wykazano, aby profilaktyka paliwizumabem, nawet w przypadku niemowląt z grupy dużego ryzyka, zmniejszała koszty leczenia. Jest to prawdopodobnie związane z bardzo wysoką ceną leku, zróżnicowanymi kosztami hospitalizacji i małą śmiertelnością chorych na zapalenie oskrzelików związane z zakażeniem RSV. Przyszłe badania należy ukierunkować na poszukiwanie tańszych metod profilaktyki, dla których bilans kosztów będzie korzystniejszy.

Podsumowanie

- Na podstawie wiarygodnych dowodów stwierdzono, że zapalenie oskrzelików należy rozpoznawać na podstawie objawów klinicznych, nie wykonując dodatkowych badań laboratoryjnych i radiologicznych.
- Na podstawie wiarygodnych dowodów stwierdzono, że u chorych na zapalenie oskrzelików najważniejsze jest leczenie wspomagające, obejmujące tlenoterapię, nawadnianie i odpowiednie żywienie.
- Analizując przebieg choroby i rokowanie, nie udało się wykazać skuteczności większości stosowanych obecnie metod leczenia. Próby podawania leków rozszerzających oskrzela można podejmować, ale leczenie to należy kontynuować tylko wtedy, kiedy okaże się ono u danego chorego skuteczne. W leczeniu zapalenia oskrzelików nie należy stosować glikokortykosteroidów, a rybawirynę można podawać tylko w szczególnych przypadkach.
- Skuteczne metody zapobiegania zapaleniu oskrzelików oparte na wiarygodnych dowodach obejmują: podawanie paliwizumabu, zachęcanie matek do karmienia naturalnego, unikanie dymu tytoniowego, staranne mycie rąk i przestrzeganie obowiązujących zasad zapobiegania zakażeniom szpitalnym.
- Przyszłe badania będą się koncentrowały na określeniu znaczenia pulsoksymetrii i tlenoterapii w leczeniu zapalenia oskrzelików, opracowaniu jednoznacznej skali oceny zaburzeń oddychania u chorych na zapalenie oskrzelików ze zwróceniem szczególnej uwagi na związek między przebytym zapaleniem oskrzelików a nawracającymi epizodami świszczącego oddechu oraz na opracowaniu taniej immunoprofilaktyki, a ostatecznie – szczepionki przeciwko RSV.

Kluczowe znaczenie dla zapobiegania szpitalnym zakażeniom RSV ma staranna higiena rąk i izolacja chorych. CDC opublikowało przegląd piśmiennictwa dotyczącego higieny rąk, na podstawie którego opracowano zalecenia dotyczące mycia rąk i stosowania płynów antyseptycznych przez chorych na zapalenie oskrzelików i osoby z otoczenia. Ręce należy myć po każdym bezpośrednim kontakcie z chorym, po zdjęciu rękawiczek i po kontakcie z przedmiotami znajdującymi się w bezpośrednim otoczeniu chorego. Jeśli ręce nie zostały w widoczny sposób zabrudzone, wystarczy przetrzeć dłonie alkoholowym środkiem antyseptycznym. Alternatywą jest dokładne umycie rąk. Dodatkowe metody kontroli zakażeń szpitalnych to: częste zmienianie rękawiczek, noszenie maseczek podczas bezpośredniego kontaktu z chorym oraz izolowanie poszczególnych chorych lub grup chorych RSV dodatnich i przydzielanie do opieki nad nimi personelu niemającego kontaktu z innymi chorymi. W kontaktach z chorymi na zapalenie oskrzelików wszyscy lekarze powinni dawać przykład przestrzegania zasad higieny rąk i je propagować. Lekarze muszą znać aktualne zasady profilaktyki i leczenia zapalenia oskrzelików obowiązujące w instytucji, w której pracują.

Dodatkowe strategie profilaktyki obejmują unikanie palenia tytoniu i zachęcanie matek do karmienia niemowląt pierśią w sezonie zachorowań na zapalenie oskrzelików. Rodziców należy informować, że dym tytoniowy jest niezależnym czynnikiem ryzyka zachorowania na zapalenie oskrzelików. Pokarm naturalny zawiera substancje odpornościowe, które mogą zapobiec zakażeniu RSV, między innymi immunoglobuliny klasy G i A oraz interferon- α . Wykazano, że pokarm kobiecy ma, niezależną od wymienionych czynników immunologicznych, zdolność neutralizowania RSV.

Rokowanie

U większość dzieci zapalenie oskrzelików ustępuje bez powikłań, ale u niektórych występują epizody nawracającego świszczącego oddechu, towarzyszące przede wszystkim kolejnym zakażeniom wirusowym. U około 40% niemowląt, które przebyły zapalenie oskrzelików, nawroty świszczącego oddechu występują do 5 roku życia, a u 10% jego epizody nawracają po 5 roku życia.¹³ Związek między zapaleniem oskrzelików a epizodami świszczącego oddechu jest niejasny. W przeszłości sugerowano, że przebycie zapalenia oskrzelików w bardzo młodym wieku może się przyczyniać do nawrotów świszczącego oddechu i nadreaktywności dróg oddechowych w późniejszym wieku. W miarę, jak coraz lepiej poznajemy złożone zależności między rozwijającym się układem immunologicznym, genetyczną predyspozycją do atopii i czynnikami zakaźnymi, pojawiają się nowe teorie sugerujące, że dzieci, u których po zapaleniu oskrzelików występują nawroty świszczącego oddechu, mogą być równocześnie genetycznie predysponowane do zakażenia RSV i kolejnych nawrotów świszczącego oddechu. Zalecenia dotyczące profilaktyki nawrotów świszczącego oddechu powinny być oparte na wiarygodnych danych na temat częstości występowania tego powikłania po zapaleniu oskrzelików oraz na analizie innych, niezależnych czynników ryzyka, takich jak rodzinna predyspozycja do atopii.

Artykuł ukazał się oryginalnie w *Pediatrics in Review*, Vol. 30, No. 10, October 2009, p. 386: Bronchiolitis, wydawanym przez American Academy of Pediatrics (AAP). Polska wersja publikowana przez Medical Tribune Polska. AAP i Medical Tribune Polska nie ponoszą odpowiedzialności za nieścisłości lub błędy w treści artykułu, w tym wynikające z tłumaczenia z angielskiego na polski. Ponadto AAP i Medical Tribune Polska nie popierają stosowania ani nie ręczą (bezpośrednio lub pośrednio) za jakość ani skuteczność jakichkolwiek produktów lub usług zawartych w publikowanych materiałach reklamowych. Reklamodawca nie ma wpływu na treść publikowanego artykułu.

Piśmiennictwo

1. Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2006;118:1774–1792
2. Shay DK, Holman RC, Newman RD, et al. Bronchiolitis associated hospitalizations among US children. *JAMA*. 1999;282:1440–1446
3. Levine DA, Platt SL, Dayan PS, et al. Risk of serious bacterial infection in young febrile infants with respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics*. 2004;113:1728–1734
4. Antonow JA, Hansen K, McKinstry CA, Byington CL. Sepsis evaluation in hospitalized infants with bronchiolitis. *J Pediatr Infect Dis*. 1998;17:231–236

5. Liebelt EL, Qi K, Harvey K. Diagnostic testing for serious bacterial infections in infants ages 90 days or younger with bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1999;153:525–530
6. Baptist EC, Louthain LB. Bacteremia in the infant with bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1999;153:1309–1310
7. Luginbuhl LM, Newman TB, Pantell RH, et al. Office-based treatment and outcomes for febrile infants with clinically diagnosed bronchiolitis. *Pediatrics.* 2008;122:947–954
8. King VJ, Viswanathan M, Bordley WC, et al. Pharmacologic treatment of bronchiolitis in infants and children. *Arch Pediatric Adolesc Med.* 2004;158:127–137
9. Gozal D, Colin AA, Jaffe M, Hochberg Z. Water, electrolyte, and endocrine homeostasis in infants with bronchiolitis. *Pediatr Res.* 1990;27:204–209
10. van Steensel-Moll HA, Hazelzet JA, van der Voort E, Neijens HJ, Hackeng WH. Excessive secretion of antidiuretic hormone in infections with respiratory syncytial virus. *Arch Dis Child.* 1990;65: 1237–1239
11. Gadowski AM, Bhasale AL. Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;3:CD001266
12. Patel H, Platt R, Lozano JM, Wang EE. Glucocorticosteroids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;3:CD004878
13. Van Woensel JB, Kimpen JL, Sprikkelman AB, et al. Longterm effects of prednisolone in the acute phase of bronchiolitis caused by respiratory syncytial virus. *Pediatr Pulmonol.* 2000;30:92–96

Zalecane piśmiennictwo

- Davies HD, Matlow A, Petric M, Glazier R, Wang EE. Prospective comparative study of viral, bacterial and atypical organisms identified in pneumonia and bronchiolitis in hospitalized Canadian infants. *Pediatr Infect Dis J.* 1996;15:371–375
- Kupperman H, Blank DE, Walton EA, Senac MO, McCaslin I. Risks for bacteremia and urinary tract infections in young febrile children with bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1997;151:1207–1214
- Leader S, Kohlhasse K. Recent trends in severe respiratory syncytial virus (RSV) among US infants 1997 to 2000. *J Pediatr.* 2003;143(5 suppl): S127–S132
- McMillan JA, Tristram DA, Weiner LB, et al. Prediction of the duration of hospitalization in patients with respiratory syncytial virus infection: use of clinical parameters. *Pediatrics.* 1988;81:22–26
- Purcell K, Pharm D, Fergie J. Concurrent serious bacterial infections in 2396 infants and children hospitalized with respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002; 156:322–324
- Schroeder AR, Marmor AK, Pantell RH, Newman TB. Impact of pulse oximetry and oxygen therapy on length of stay in bronchiolitis hospitalizations. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004;158:527–530
- Stang P, Brandenburg N, Carter B. The economic burden of respiratory syncytial virus-associated bronchiolitis hospitalization. *Arch Pediatric Adolesc Med.* 2001;155:95–96