

## Ocena uspešnosti dveh metod zdravljenja akutnega bronhiolitisa pri malih otrocih\*

### Evaluation of the Efficiency of Two Methods in Treating Acute Bronchiolitis in Small Children\*

Tatjana Mrvič\*\*, Jasna Klen\*\*\*

Ključne besede  
bronhiolitis – zdravljenje z zdravili  
kortikosteroidi  
dojenček

Key words  
bronchiolitis – drug therapy  
adrenal cortex hormones  
infant

**Izvleček.** Bronhiolitis je akutna respiratorna bolezen zgodnjega otroštva, v največjem odstotku povzročena z respiratornim sincicijskim virusom. Zaradi nasprotujočih si mnenj o koristnosti zdravljenja akutnega bronhiolitisa s kortikosteroidi sva izvedli slepo prospektivno študijo, s katero sva skušali oceniti vpliv kortikosteroidnega zdravljenja na trajanje in napoved poteka bolezni pri malih otrocih z blago do zmerno hudo obliko bronhiolitisa. V raziskavo je bilo vključenih 44 otrok, starih od 3 do 15 mesecev, ki so bili predhodno zdravi. Otroci so bili naključno razporejeni v dve skupini (n = 22), od katerih je ena prejela kortikosteroide, druga pa ne. Otrokom sva merili telesno težo, vitalne znake, dihalni napor in avskultatorni izvid. Po odpustu iz bolnišnice so otroci nadaljevali z enakim zdravljenjem. Ponovno sva jih pregledali ambulantno čez 14 dni. Ugotovili sva, da ni nobene razlike med obema skupinama otrok v parametrih, ki sva jih opazovali, obstaja pa statistično pomembna razlika v frekvenci dihanja 3,74 ( $p < 0,0011$ ) med skupinama 14 dni po odpustu iz bolnišnice. Kortikosteroidi lahko skrajšajo podaljšani subklinični potek bronhiolitisa, ne vplivajo pa na težo bolezni in trajanje bolnišničnega zdravljenja.

**Abstract.** Bronchiolitis is an acute respiratory disease of early childhood, mostly caused by respiratory syncytial virus. A blind prospective study was undertaken to determine the effects of corticosteroid therapy on the duration and prognosis of the disease in small children with a mild to moderate clinical picture of bronchiolitis. Also, we wished to assess the efficacy and safety of corticosteroids given for acute bronchiolitis and for subsequent post-bronchiolitis wheezing. The study involved 44 previously healthy infants, aged 3–15 months. They were randomised into two groups (n = 22); one receiving corticosteroids and another given no corticosteroid therapy. The infants were evaluated by determinations of body weight and vital signs, and by rating of respiratory and auscultatory breathing. The medication given in the hospital was continued after discharge. There was no difference between the two groups in any of the parameters studied, but they differed significantly as concerns their respiratory rates observed 14 days after discharge from the hospital (3.74) ( $p < 0.0011$ ). The use of corticosteroids in the treatment of acute bronchiolitis can shorten a prolonged subclinical course of the disease, but has no effect on the severity of illness or length of hospital stay.

## Uvod

Akutni bronhiolitis je najpogostejša bolezen spodnjih dihal pri malih otrocih (1). Zboli približno 10 % otrok v 1. letu starosti. Pokaže se kot zapora v spodnjih dihalih, ki se pojavi nekaj dni za znaki prehlada. Pri petini otrok s to boleznijo je potreben sprejem v bolnišnico zaradi dihalne stiske (2). Bolezen se po svoji klinični sliki ne razlikuje od astme,

\*Objavljeno delo je bilo nagrajeno s Prešernovo nagrado za študente v letu 1997.

\*\*Tatjana Mrvič, štud. med., SPS Pediatrična klinika, Vrazov trg 1, 1000 Ljubljana.

\*\*\*Jasna Klen, štud. med., SPS Pediatrična klinika, Vrazov trg 1, 1000 Ljubljana.

zato imenujejo bronhiolitis le prvo epizodo obstrukcije v spodnjih dihalih (3). Pri dobri polovici otrok se te epizode ponavljajo. Ti imajo najverjetneje astmo.

### **Etiopatogeneza**

Najpogostejši povzročitelji bronhiolitisa so: respiratorni sincicijski virus (RSV), virus parainfluenze tipa 1, 2 in 3, virus influence tipa A in B, adenovirusi in enterovirusi (4). Približno 60 do 90 % tipičnega bronhiolitisa povzroča RSV (5). Največ otrok zbolijo pozimi in zgodaj spomladi (6). Pri večini otrok poteka okužba s temi virusi le kot vnetje zgornjih dihal, ki se mu lahko pridruži še akutni bronhitis ali pljučnica, vendar brez obstrukcije v dihalnih poteh, ki se kaže kot piskanje, tj. bronhiolitis (2). Domnevajo, da imajo otroci, pri katerih okužbe z respiratornimi virusi potekajo kot bronhiolitis, drugačen imunski odziv na virus. Astmi podobno klinično sliko povzroči imunski odziv s specifičnimi IgE in tudi mediatorji vnetja, ki so značilni za astmo (IL-4, IL-5). Normalen imunski odziv vključuje druge mediatorje (interferon gama, IL-2) in tvorbo specifičnih IgM in IgG. Pri otrocih z bronhiolitisom ugotavljajo tudi višje vrednosti eozinofilne kationske beljakovine v serumu in izločkovih zgornjih dihal (7–10).

V patološkem izvidu so našli akutno vnetje bronhiolov premera 300 do 75 mikronov. Virus, ki se razmnožuje, kolonizira epitelij. Najzgodnejše spremembe, vidne 18–24 ur po začetku okužbe, so epiteljska nekroza in destrukcija cilij. Temu sledi vnetni infiltrat, sestavljen pretežno iz limfocitov in edema submukoze. Povečano izločanje mukusa vodi do zožitve in obstrukcije bronhiolov z debelimi čepi. Zaradi različne stopnje edema in formacije čepov pride do ujetja zraka in lobularnega kolapsa. Razen v nekaj izjemah gre za skupno povečanje funkcionalne rezidualne kapacitete (FRK) in rezidualnega volumna (RV) ter za povečanje respiratorne upornosti (R) in zmanjšanja pljučne voljnosti (C). Vedno se pojavi hipoksemija zaradi nesorazmerja med ventilacijo in perfuzijo. V nezapletenih primerih bronhiolarni epitelij regenerira v treh do štirih dneh, čemur sledi klinično izboljšanje. Lahko pa traja dva tedna in več, preden se ponovno pojavijo cilije. Običajno ni okvare elastina ali mišic (11).

### **Zdravljenje**

Večina učbenikov priporoča zgolj konzervativno zdravljenje bronhiolitisa pri otrocih sprejetih v bolnišnico: kisik, parantalna prehrana ali hidracija. Nekatere objavljene raziskave pa priporočajo tudi zdravljenje s kortikosterodi ali bronhodilatatorji (12–14). Nasprotujoča si poročila o koristnosti kortikosteroidnega zdravljenja vodijo v negotovost o uporabi le-tega (15). Na Univerzitetni pediatrični kliniki v Ljubljani zdravijo bronhiolitis kot akutno poslabšanje astme z bronhodilatatorji in kortikosteroidi. Leta 1996 so ameriški znanstveniki (dr. Roossevelt s sodelavci) objavili študijo, v kateri ne zagovarjajo uporabe deksametazona pri zdravljenju bronhiolitisa pri otrocih (16). V letošnjem letu pa je bila objavljena študija nizozemskih znanstvenikov (dr. van Woensela s sodelavci), v kateri ugotavljajo, da je izboljšanje simptomov otrok z RSV-bronhiolitisom, zdravljenih s prednizolonom hitrejše, kot pa če so zdravljeni brez njega (17).

## **Namen**

Zaradi nasprotujočih si mnenj o koristnosti zdravljenja akutnega bronhiolitisa s kortikosteroidi sva se odločili, da ponovno raziščeva ta problem in skušava oceniti uspešnost kortikosteroidnega zdravljenja.

Ugotoviti sva želeli, kakšna je učinkovitost in varnost kortikosteroidnega zdravljenja, ki se uporablja pri zdravljenju astme, pri poteku akutnega bronhiolitisa in post-bronhiolitičnih simptomov. Predhodne študije so ocenjevale namreč samo učinek kratkotrajnega kortikosteroidnega zdravljenja.

## **Metode**

### **Bolniki**

Za delo z otroki sva dobili soglasje Republiške strokovne komisije za medicinsko-etična vprašanja. Raziskavo sva izvajali od 9. 1. do 12. 5. 1997 v Mestni otroški bolnišnici (MOB) v Ljubljani na pulmološkem oddelku. Vključili sva otroke, ki so bili predhodno popolnoma zdravi, niso bili zdravljeni pred prihodom v bolnišnico in so bili starejši od treh mesecev. V tem času je bilo sprejetih 51 otrok v starosti od 3 do 15 mesecev z diagnozo akutnega bronhiolitisa. Starši so bili seznanjeni z namenom in potekom raziskave, pri tem so morali podpisati privolitev za sodelovanje. V raziskavo sva vključili 44 otrok (15 deklic in 29 dečkov), ki so bili naključno razporejeni v dve skupini, od katerih je bila ena skupina zdravljena s kortikosteroidi, druga pa ne. Sedem otrok sva morali izključiti iz raziskave zaradi pridruženih bolezni ali zaradi nestrinjanja staršev, da bi otrok sodeloval v raziskavi.

### **Način dela**

Vse otroke je na začetku pregledal sprejemni zdravnik. Po sprejemu na oddelek sva jih na podlagi anamnestičnih podatkov, ki sva jih dobili od staršev, vključili v raziskavo. Zanimalo naju je: prisotnost atopičnih bolezni v družini, kajenje, dojenje, obiskovanje vrtca, otrokove predhodne bolezni. Izvajali sva randomizirani slepi poskus. Otroci so bili naključno razporejeni v skupino, ki je prejela kortikosteroide, in v skupino, ki jih ni. Do konca raziskave nisva vedeli, kateri od otrok so dobivali kortikosteroide in kateri ne. Vsakega otroka sva pregledali ob sprejemu in nato dvakrat dnevno (ob 8. in 19. uri). Klinični pregled je bil sestavljen iz merjenja telesne teže, telesne temperature, frekvenca pulza, frekvenca dihanja, pulzne oksimetrije (če so otroci dobivali kisik, smo aparaturo izključili za dve minuti, preden smo merili nasičenost hemoglobina (Hb) s kisikom), ocenjevanja barve kože, dihalnega napora, avskultatornega izvida in palpacije trebuha.

Za določitev virusnega antigena smo uporabljali test direktne imunofluorescence (Imagen, DACCO). Po odpustu iz bolnišnice sva otroke ponovno pregledali čez 14 dni. V tem času so starši doma merili frekvenco dihanja otrok v spanju.

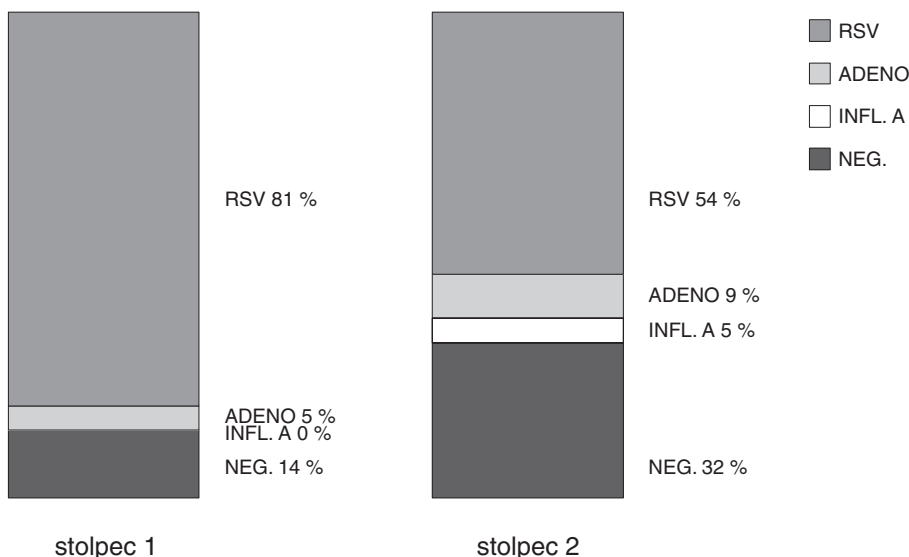
## Statistične metode

Statistično sva podatke obdelali s programom NCSS 6.0.1.

Za vsako numerično spremenljivko sva izračunali srednjo vrednost, standardni odklon in analizo variance. Razlike vrednosti med obema vzorcema sva ocenjevali s testom t, homogenost obeh varianc sva preverili z F-testom. Atributivne spremenljivke pa sva analizirali s hi-kvadrat testom. Vrednosti sva izrazili kot srednje, razen če tega nisva drugače označili. Vrednost  $p < 0,001$  sva smatrali za statistično pomembno (18).

## Rezultati

V času od 9. 1. do 12. 5. 1997 je bilo sprejetih na MOB 51 otrok z diagnozo akutnega bronhiolitisa. Vsi so imeli ob sprejemu znake okužbe zgornjih dihalnih poti (izcedek iz nosu). Od teh jih je bilo 44 (84 %) vključenih v raziskavo, ker so zadostili zahtevanim merilom.



Slika 1. Prikaz povzročiteljev akutnega bronhiolitisa v skupini otrok, zdravljenih s kortikosteroidi (stolpec 1) in skupini brez kortikosteroidov (stolpec 2). RSV – respiratorni sincicijski virus, ADENO – adenovirus, INFL A – virus influenza A, NEG – negativno.

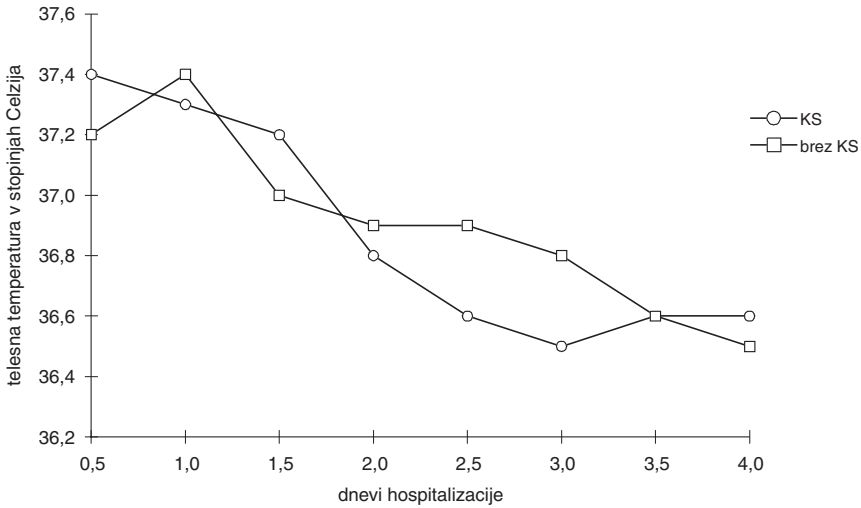
Vsi otroci, ki so bili vključeni v raziskavo, so imeli blago do srednje težko obliko bolezni. Med obema vzorcema ob sprejemu tudi ni bilo nobene razlike glede na stopnjo resnosti bolezni, kar smo preverjali s temperaturo, frekvenco dihanja in pulza, zasičenostjo Hb s kisikom, dihalnim naporom in avskultatornim izvidom. Potek izboljšanja temperature, frekvence dihanja in pulza ter avskultatornega izvida nam kažejo slike 2–5.

Tabela 1. Epidemiološke značilnosti preiskovanih otrok. KS – kortikosteroidno zdravljenje, SD – standardni odklon od srednje vrednosti.

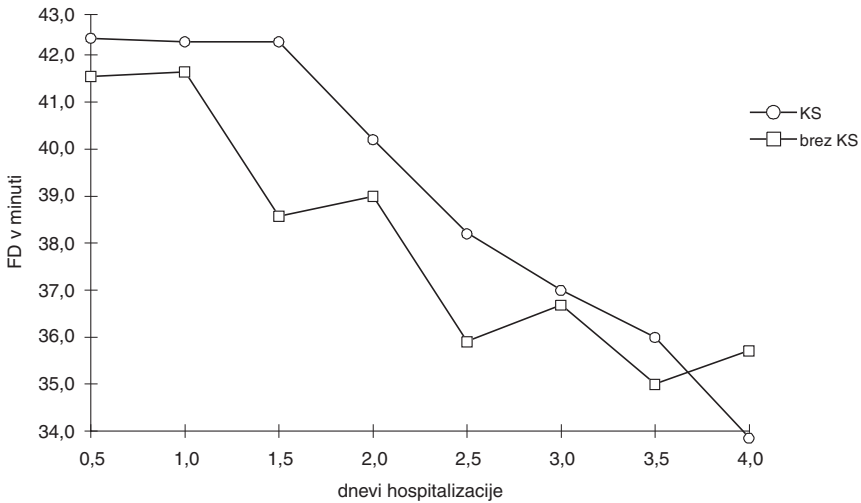
	Brez KS (n=22)	KS (n=22)
<b>Srednja (<math>\pm</math> 1 SD) starost v mesecih</b>	<b>5,8 (2,9)</b>	<b>6,6 (3,2)</b>
<b>Srednja (<math>\pm</math> 1 SD) teža v gramih</b>	<b>6878 (1281)</b>	<b>7715 (1793)</b>
<b>Spol</b>		
M	13 (59,1 %)	16 (72,7 %)
Ž	9 (40,9 %)	6 (27,3 %)
<b>Trajanje bolnišničnega zdravljenja (<math>\pm</math> 1 SD) v dnevih</b>	<b>7,5 (2,8)</b>	<b>6,4 (2,8)</b>
<b>Kajenje (matere med nosečnostjo)</b>		
DA	3 (13,6 %)	4 (18,2 %)
NE	19 (86,4 %)	18 (81,8 %)
<b>Kajenje (matere kasneje)</b>		
DA	4 (18,2 %)	5 (22,7 %)
NE	18 (81,8 %)	17 (77,3 %)
<b>Kajenje (očeta)</b>		
DA	5 (22,7 %)	6 (27,3 %)
NE	17 (77,3 %)	16 (72,7 %)
<b>Atopična družinska anamneza</b>		
DA	11 (50,0 %)	13 (59,1 %)
NE	11 (50,0 %)	9 (40,9 %)
<b>Dojenje (<math>\pm</math> 1 SD) v mesecih</b>	<b>3,4 (1,8)</b>	<b>3,3 (2,7)</b>
<b>Sočasna okužba dihal v družini</b>		
DA	15 (68,2 %)	17 (77,3 %)
NE	7 (3,8 %)	5 (22,7 %)
<b>Dnevno varstvo</b>		
DA	2 (9,1 %)	2 (9,1 %)
NE	20 (90,9 %)	20 (90,9 %)

Tudi v nasičenosti Hb s kisikom med obema vzorcema nisva našli nobene razlike. Skupna zasičenost Hb s kisikom za oba vzorca je bila približno enaka, 95 % (razpon od 90 do 100 %) v skupini brez kortikosteroidnega zdravljenja in 96 % (razpon od 86 do 100 %) v skupini s kortikosteroidnim zdravljenjem. Tudi v uporabi antibiotikov in inhalirajočih bronhodilatatorjev ni bilo med obema vzorcema nobene razlike.

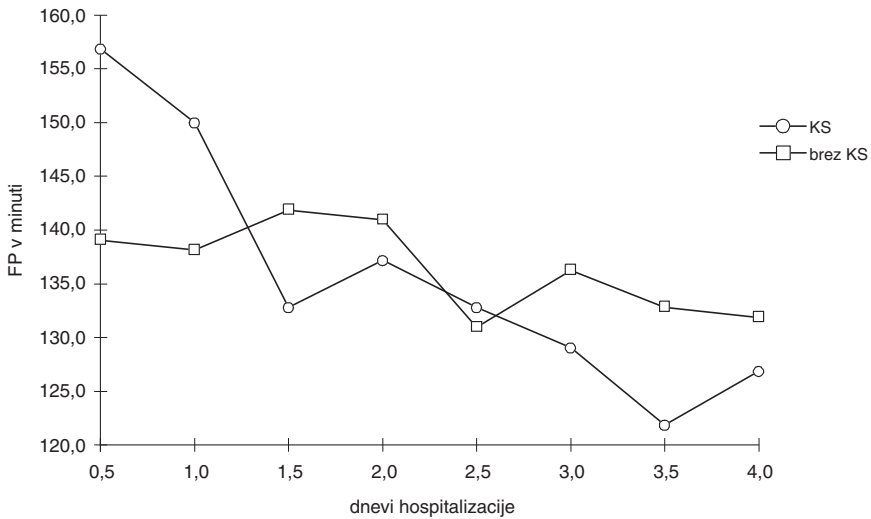
Ugotovili sva statistično pomembno razliko v frekvenci dihanja 3,74 ( $p < 0,0011$ ) med obema skupinama otrok glede na uporabo kortikosteroidov po odpustu iz bolnišnice, kar nam prikazuje slika 6.



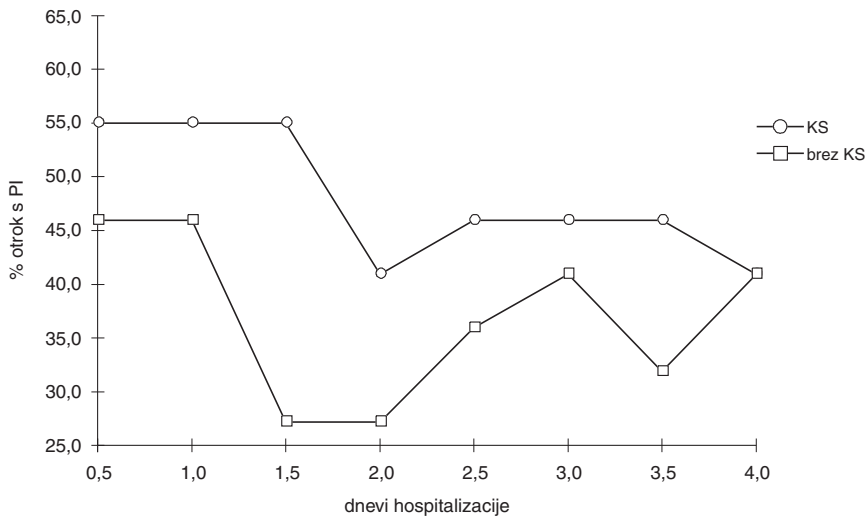
Slika 2. Prikaz povprečnih vrednosti telesne temperature v odvisnosti od trajanja bolnišničnega zdravljenja v dnevih. KS – kortikosteroidno zdravljenje.



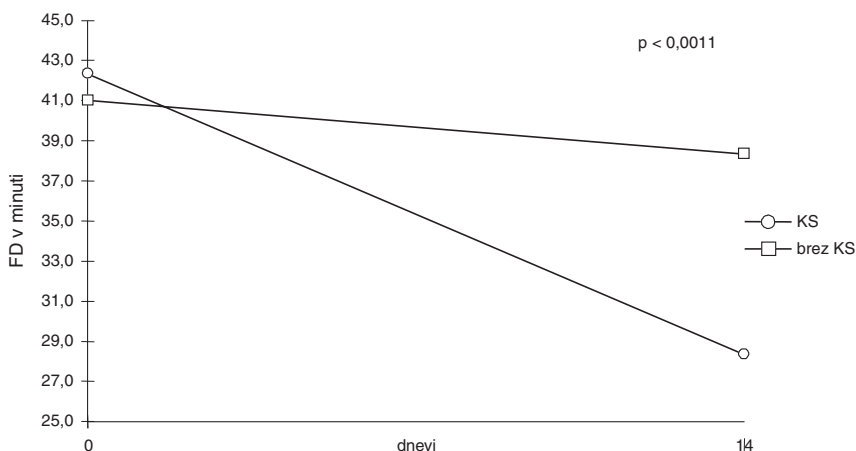
Slika 3. Prikaz povprečnih vrednosti frekvence dihanja (FD) v minuti v odvisnosti od trajanja bolnišničnega zdravljenja v dnevih. KS – kortikosteroidno zdravljenje.



Slika 4. Prikaz povprečnih vrednosti frekvence pulza (FP) v minuti v odvisnosti od trajanja bolnišničnega zdravljenja v dnevih. KS – kortikosteroidno zdravljenje.



Slika 5. Prikaz odstotka otrok s piski v ekspiriju (PI) v odvisnosti od trajanja bolnišničnega zdravljenja v dnevih. KS – kortikosteroidno zdravljenje.



Slika 6. Prikaz frekvence dihanja (FD) v minuti otrok ob sprejemu v bolnišnico in 14 dni po odpustu. KS – kortikosteroidno zdravljenje.

## Razpravljanje

Srednje vrednosti starosti, teže, kajenja v družini, atopije v družini in trajanja dojenja pri dojenčkih v obeh vzorcih naše raziskave so bile primerljive s podatki drugih študij (16–19). Rezultati naše študije kažejo, da dodajanje kortikosteroidov k zdravljenju akutnega bronhiolitisa pri otrocih svojih prednosti ne pokaže v prvih dnevih zdravljenja. Stopnja kliničnega izboljšanja otrok v prvih 4 dnevih zdravljenja s kortikosteroidi je bila podobna kot pri kontrolni skupini. Ti rezultati sovpadajo s predhodnimi študijami Dabbousa, Roosevelta, Springerja in Leereja (2, 16, 19, 20). V študiji van Woensela in sodelavcev pa je prikazano bistveno klinično izboljšanje pri otrocih z akutnim bronhiolitom, ki so bili zdravljeni s kortikosteroidi (17). Pri tem je treba poudariti, da so bili v študijo vključeni otroci z bistveno hujšo obliko bolezni in 27 % jih je potrebovalo umetno ventilacijo.

Tudi Tall s sodelavci je v svoji raziskavi prikazal dramatično klinično izboljšanje pri otrocih z akutnim bronhiolitom, ki so prejeli kombinacijo i. m. deksametazona in inhaliranega albuterola (20). Otroci, vključeni v to študijo, pa za razliko od našega vzorca niso predstavljali homogene skupine, saj so bili vključeni tudi tisti, ki so imeli ponavljajoče se napade epizod piskanja kot tudi tisti z akutnim bronhiolitom. V najino študijo so bili vključeni samo otroci, ki so bili sprejeti v bolnišnico s prvim napadom klinično diagnosticiranega bronhiolitisa in ki niso imeli v osebni anamnezi astme ali atopije. V interpretaciji rezultatov morava opozoriti, da sva imeli starostno širok razpon (3–15 mesecev), kar vpliva na povprečno frekvenco dihanja, pulza in telesno težo, ki se v tem starostnem obdobju otrok bistveno bolj spreminjata kot kasneje v življenju.

Iz najinih rezultatov ni razvidno, da bi za akutnim bronhiolitom pogosteje obolevali otroci kadilcev, tisti, ki so bili dojeni manj časa, ali taki, ki so imeli atopične bolezni v družini (21–27).



Številni zdravniki uporabljajo kortikosteroide za zdravljenje bronhiolitisa kljub pomanjkljivim dokazom o njihovi učinkovitosti (15, 19). Razlog za tak pristop je v tem, da sta bronhiolitis in astma podobni patofiziološki entiteti. Zdravnikove izkušnje vodijo do spoznanja, da kratkotrajna uporaba kortikosteroidov nima pogostih ali hudih stranskih učinkov. Čeprav med bolnišničnim zdravljenjem nisva opazili pomembne značilne razlike med vzorcem, zdravljenim s kortikosteroidi, in vzorcem, zdravljenim brez, pa sva opazili očitno razliko v prvem ambulantnem pregledu čez 14 dni po odpustu iz bolnišnice. Srednja frekvenca dihanja otrok, zdravljenih z inhalirajočimi kortikosteroidi, je bila značilno nižja kot frekvenca dihanja primerjalnega vzorca. Podatki iz literature, ki govorijo o frekvenci dihanja zdravih otrok v spanju, se razlikujejo pri tej starostni skupini in nekateri od njih so višji kot ti, ki smo jih mi opazovali v našem zdravljenem vzorcu. To lahko razložimo delno s tem, da so frekvence, dobljene s stetoskopom, vedno višje kot tiste, ki jih dobimo z opazovanjem, in delno zato, ker smo mi vzeli kot veljavno najnižjo frekvenco dihanja v globokem spanju (28–31). Frekvenca dihanja pri budnih otrocih se močno razlikuje, vendar pa smo ugotovili, da je v globokem spanju dokaj konstantna za vsakega otroka več dni. Pri otroku z astmo predstavlja za 30 % povečana frekvenca dihanja mejo med blagim in zmerno hudim napadom bolezni, tj. blago do zmerno zaporo v dihalnih poteh (32). Iz frekvence dihanja lahko sklepamo, da je v naši nezdravljeni skupini otrok vztrajala zmerna obstrukcija dihalnih poti še dva tedna po akutnem bronhiolitisu. Vendar pa na žalost nismo spremljali njihove pljučne funkcije. Študije pljučnih funkcij, ki so bile opravljene, podpirajo naše izsledke (29–31). Verjamemo, da je frekvenca dihanja najenostavnejši način za beleženje obstrukcije dihalnih poti pri otrocih, ker pri njih ni tako lahko meriti pljučne funkcije kot pri odraslih. Večina akutnih napadov astme pri otrocih je povezana z virusno okužbo dihalnih poti prav tako kot akutni bronhiolitis (32). Čeprav se zdi, da je bronhiolitis za nekatere otroke prva manifestacija astme, obstaja premalo dokazov, da bi bilo zdravljenje, ki je običajno za astmo, enako učinkovito tudi za bronhiolitis (15, 16, 19, 34, 35). V omenjenih študijah otroci z bronhiolitisom nikoli niso bili zdravljeni, kot da bi imeli astmo. Ve se, da kortikosteroidi ne začnejo delovati hitro niti ne delujejo dolgo časa. Kortikosteroidno zdravljenje astme je učinkovito, če se začne dovolj zgodaj, v akutnem poslabšanju, in je boljše v preventivi kot v zdravljenju napadov (36, 37).

V vseh opravljenih študijah so otroci za bronhiolitis dobili kortikosteroidno zdravilo sorazmerno pozno in za kratek čas 3 dni. Tako zdravljenje s kortikosteroidi tudi v mnogih študijah pri otrocih in odraslih z akutnim poslabšanjem astme ni dalo ugodnih rezultatov. Kortikosteroidi so nedvomno uspešni pri astmi, kadar jih dajemo daljši čas. To sva opazili tudi pri najinih otrocih z bronhiolitisom (38, 39).

Zavedava se, da najina raziskava ni popolnoma objektivna, ker so vključeni tudi dejavniki, ki so odvisni od subjektivne ocene (dihalni napor, avskultatorni izvid). Prav tako je bilo število preiskovanih otrok premajhno (16). Treba bi bilo vključiti tudi otroke z najtežjo obliko akutnega bronhiolitisa. Poudariti je potrebno, da v letošnjem letu v MOB-u sploh ni bilo takih otrok, verjetno zaradi tega, ker so bili sprejeti na Pediatrično kliniko, pa tudi zaradi pravočasnega obiska staršev pri lečečem pediatru.

## Zaključek

Z najino raziskavo sva dokazali, da kortikosteroidi nimajo bistvenega vpliva na trajanje in napoved poteka akutnega bronhiolitisa v prvih dnevih zdravljenja, vendar pa lahko kortikosteroidno zdravljenje skrajša podaljšani subklinični potek akutnega bronhiolitisa.

## Zahvala

Za uspešno opravljeno nalogo se zahvaljujemo najini mentorici, mag. dr. Vasiliji Maček. Hvala pulmološkemu oddelku MOB-a, ki nama je omogočil izvedbo raziskovalne naloge. Najlepša hvala tudi asist. dr. Lijani Zaletel-Kragelj z Biomedicinskega inštituta za pomoč pri statistični obdelavi rezultatov.

Hvala tudi ga. Nataši Jenko, ga. Nadi Kovačič, g. Janezu Mirkoviču in prijatelju Jožetu Šulmanu za pomoč pri končnem oblikovanju naloge.

---

## Literatura

1. Welliver JR, Welliver C. Bronchiolitis. *Pediatr Rev* 1993; 14: 134–9.
2. Dabbous IA, Tkachyk JS, Stann SJ. A double blind study on the effect of corticosteroids in the treatment of bronchiolitis. *Pediatrics* 1966; 37: 477–84.
3. Maček V, Šorli J, Kopriva S, Marin J. Persistent adenoviral infection in chronic airway obstruction in children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 7–10.
4. Rask KJ, Williams MV, Parker RM, McNaghy SE. Obstacles predicting lack of regular provider and delays in seeking care for patients at an urban public hospital. *JAMA* 1994; 1994: 1931–93.
5. Graham NMH. The epidemiology of acute respiratory infections in children and adults: A global perspective. *Epidemiologic Reviews* 1990; 12: 149–78.
6. Gardner PS. Respiratory syncytial virus infections. *Postgrad Med J* 1973; 49: 788–91.
7. Gardner PS. How etiologic, pathologic and clinical diagnoses can be made in a correlated fashion. *Pediatr Res* 1977; 11: 254–61.
8. Sheth KK, Sorkness RL, Cloug JJ, McAllister PK, Castelman WL, Lemanske JR. Reversal of persistent postbronchiolitis airway abnormalities with dexamethasone in rats. *J Appl Physiol* 1994; 76: 333–8.
9. Uhl EW, Castelman WL, Sorkness RL, Busse WW, Lemanske RF, McAllister PK. Parainfluenza virus – induced persistence of airway inflammation, fibrosis and dysfunction associated with TGF – beta, expression in brown norway rats. *Am J Resp Crit Care Med* 1996; 154: 1834–42.
10. Kumar A, Sorkness RS, Kaplan MR, Lemanske RF. Chronic, episodic, reversible airway obstruction after viral bronchiolitis in rats. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 130–4.
11. Price JF. Acute and long-term effects of viral bronchiolitis in infancy. *Lung* 1990; 168 Suppl: 414–21.
12. Milner AD. Acute bronchiolitis in infancy, treatment and prognosis. *Thorax* 1989; 44: 1–5.
13. Rossi E. *Paediatrie*. Stuttgart: Thieme Verlag; 1986. p. 474.
14. Tooley WH. Bronchiolitis. In: Rudolph AM. *Pediatrics*. Norwalk: Appleton and Lange; 1987. p. 110–20.
15. Nicolai T, Pohl A. Acute viral bronchiolitis in infancy: Epidemiology and management. *Lung* 1990; 168 Suppl: 396–405.
16. Roosevelt G, Sheehan K, Grupp-Phelan J, Tanz RR, Listernik R. Dexamethasone in bronchiolitis: A randomised controlled trial. *Lancet* 1996; 348: 292–5.
17. van Woensel JBM, Wolts TFW, van Aahderen WMS, Brand PLP, Kimpen JLL. Randomised double blind placebo controlled trial of prednisolone in children admitted to hospital with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Thorax* 1997; 52: 634–7.
18. Adamič S. *Temelji biostatistike*. Ljubljana: Partizanska knjiga 1989.

19. Springer C, Bar-Yishay E, Uwagyed K, Avital A, Vilozn D, Godfrey S. Corticosteroids do not affect the clinical or physiological status of infants with bronchiolitis. *Pediatric Pulmology* 1990; 9: 181–5.
20. Leer JA, Bloomfield NJ, Green JL, Hermlich EM, Hyde JSA, Moffet HL. Corticosteroid treatment in bronchiolitis: A controlled collaborative study in 297 infants and children. *Am J Dis Child* 1969; 117: 495–503.
21. Tal A, Bavilski C, Yohai D, Bearman JE, Gorodischer R, Moses SW. Dexamethasone and salbutamol in treatment of acute wheezing in infants. *Pediatrics* 1983; 71: 13–8.
22. Fergusson DM, Horwood LJ, Shannon FT. Parenteral smokong and respiratory illness in infancy. *Arch Dis Child* 1980; 55: 358–61.
23. Doyle AB. Incidence of illness in early group and family day-care. *Pediatrics* 1976; 58: 607–13
24. Staehelberg H R. The influence of form od day care on occurrence of acute respiratory tract infections among young children. *Acta Paediatr Scand* 1980; Suppl 282:1–30.
25. Pedriera FA, Guandolo VL, Feroli EJ, Mella GW, Weiss IP. Involuntary smoking and incidence of respiratory illness during the first year of life. *Pediatrics* 1985; 75: 594–7.
26. Chen Y, Yu SZ, Li WX. Artificial feeding in hospitalization in the first 18 months of life. *Pediatrics* 1988; 81: 58–62.
27. Duff AI, Pomoranz ES, Gelber LE. Risk factors for acute wheezing in infants and children: viruses, passive smoking and IgE antibodies to inhalant allergens. *Pediatrics* 1993; 92: 535–40.
28. Waring WW. The history and physical examination. In: Kendig L, Cherniak S: *Disorders of the respiratory tract in children*. Philadelphia: WB Saunders; 1983. p. 63.
29. Yes TS, Holbrook PR. Monitoring during assisted ventilation in children. In: Gregory GA. *Respiratory failure in the child*. New York: Churchil Livingstone; 1981. p. 35.
30. Rusconi F, Castagneto M, Gagliardi L, Gualtiero L, Pellegatta A, Porta N, Razon S, Braga M. Reference values for respiratory rate in the first there years of life. *Pediatrics* 1994; 94: 350–5.
31. Gagliardi L, Rusconi F. Respiratory rate and body mass in the first three years of life. *Arch Dis Child* 1997; 76: 152–4.
32. Sheffer AL. Guideliness for the diagnosis and managment of asthma. *J Allergy Clin Immunol*; 88 (3 Suppl 81): 507–16.
33. Johnston SL, Pattermore PH, Sanderson G, Smith S, Lampe F, Josephs L, Symington P, O'Toole S, Myint SH, Tyrrell DAJ, Holgate ST. Community study of role of viral infections in exacerebation of asma in 9–11 year old children. *BMJ* 1995; 310: 1225–9.
34. Klassen TP, Sutcliffe T, Watters LK, Wells GA, Allen UD, Li MM. Dexamethasone in salbutamol treated inpatients with acute bronchiolitis: A randomized, controlled trial. *J Pediatr* 1997; 130: 191–6.
35. Brunntte MG, Lands L, Thibodeau LP, Chilhood asthma: prevention of attacs with short-term corticosteroid treatment of upper respiratory trac infection. *Pediatrics* 1988; 81: 624–9.
36. Svedmyr J, Nyderk E, Asbring-Nilsson E, Headlin G. Intermitent treatment inhaled steroids for deterioration of asthma do to upper respiratory tract infections. *Acta Paediatr* 1995; 84: 884–8.
37. Elbirt P, Lam C, Thurnton J, Katton H. Acute asthma: the rule of steroids in preventing relapse. *Am Rew Respir Dis* 1984; 129: 304–15.
38. Shapiro GG, Fukurawa CT, Pierson WE, Gardinier R, Bierman W. Double-blind evaluation of methylprednisolone versus placebo for acute asthma episods. *Pediatrics* 1983; 71: 510–4.
39. Seddon R. Inhaled steroids in the treatment of acute bronchiolitis and the prevention of post-bronchiolitis wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 121–31.