

儿童毛细支气管炎临床研究进展

刘 倩, 冯 娜*

延安大学附属医院儿科, 陕西 延安

收稿日期: 2024年11月27日; 录用日期: 2024年12月21日; 发布日期: 2024年12月27日

摘 要

毛细支气管炎是一种婴幼儿常见的下呼吸道感染, 以喘息、三凹征和气促为主要临床表现。这种疾病可能是良性的和自限性的, 但疾病的严重程度在儿童中有所不同, 大多数患儿完全康复, 无后遗症, 严重者可能需要住院治疗, 甚至需要吸氧或机械通气。随着病情的发展, 不及时治疗的儿童可能出现呼吸衰竭或心力衰竭, 严重威胁儿童的生命安全。本文对儿童毛细支气管炎的定义、流行病学、临床表现、治疗、预后、预防等方面的最新研究进展进行总结归纳, 并对未来的发展趋势进行展望。

关键词

毛细支气管炎, 儿童

Progress of Clinical Research on Bronchiolitis in Children

Qian Liu, Na Feng*

Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Nov. 27th, 2024; accepted: Dec. 21st, 2024; published: Dec. 27th, 2024

Abstract

Bronchiolitis is a common lower respiratory tract infection in infants and young children. The main clinical manifestations are wheezing, three concave signs and pneumoconia. The disease may be benign and self-limiting, but the severity of the disease varies in children, most children recover completely without sequelae, and severe cases may require hospitalization or even oxygen or mechanical ventilation. With the development of the disease, children who are not treated in time may have respiratory failure or heart failure, which seriously threatens the life safety of children. In this paper, the definition, epidemiology, clinical manifestations, treatment, prognosis

*通讯作者。

文章引用: 刘倩, 冯娜. 儿童毛细支气管炎临床研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(12): 1303-1311.
DOI: 10.12677/acm.2024.14123219

and prevention of bronchiolitis in children were summarized, and the future development trend was prospected.

Keywords

Bronchiolitis, Children

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

毛细支气管炎是全世界婴幼儿最严重的健康负担之一, 据估计, 全球 5 岁以下儿童中新发的毛细支气管炎病例约为 3400 万例, 每年有 340 万人住院, 约 19.9 万人死亡, 主要发生在发展中国家[1]。中国作为拥有世界第二大儿童人口的发展中国家因毛细支气管炎而承受着严重的健康压力和沉重的社会经济负担[2]。毛细支气管炎主要发生于 2 岁以下的婴幼儿, 2~6 月龄发病率更高, 常表现为首次发作, 其临床表现通常以咳嗽和卡他症状开始, 进而发展为呼吸急促、喘息、啰音[3], 因此更要引起临床儿科医生的重视, 进行积极的治疗及预后措施。本文通过对近年来儿童毛细支气管炎的流行病原体、临床表现及治疗预防等方面进行全面系统地归纳整理, 旨在为儿科医生在临床中管理毛细支气管炎患者提供思路及见解。

2. 定义及流行病学

毛细支气管炎的定义缺乏一致性, 暂时没有明确的定义, 或者可以认为是非特异性急性喘息, 或者是急性喘息的首次发作, 毛细支气管炎定义不清的原因可能是由于其临床表现的多变性, 这取决于感染年龄、触发因素和影响炎症反应的遗传背景。在毛细支气管炎儿童的特定亚群中, 所有这三个因素可能导致对吸入式支气管扩张剂有反应的可逆性气道阻塞[4]。

根据来自世界各地的报告显示, 毛细支气管炎流行病学沿袭的最主要病原体是呼吸道合胞病毒(RSV)[5], 而在新型冠状病毒(SARS-CoV-2)大流行期间, 呼吸道合胞病毒(RSV)病例减少了 98%。在我国, SARS-CoV-2 大流行的第一年病原体检出率中 RSV 阳性率显著下降, 第二年则出现了反弹[6], 有研究认为毛细支气管炎发病率的新增加可能与前一季影响较低导致的“免疫债务”有关[5]。

第二种常见的病毒是鼻病毒(HRV), 约 15%的细支气管炎病例是由它引起的, HRV 可以在一年中的任何时间出现, 早秋和春季更为多见[7]。

在较小程度上, 其他病毒, 如人类博卡病毒(HBoV), 通常在冬季与呼吸道合胞病毒一起传播, 通常表现为共同感染, 以及通常在春季流行的人类偏肺病毒(HMPV), 也可作为毛细支气管炎的病原体。人类腺病毒(HAV)也经常合并感染中被发现, 在 SARS-CoV-2 的情况下, 它已被证明会诱发细支气管炎, 尽管很少, 而且与其他病毒(如 RSV 甚至 HRV)相比, 它通常会导致较轻的症状[8]。与疫情前相比, 病原体组成的差异也导致毛细支气管炎儿童在流行前和流行期间的临床特征有明显差异[6]。

3. 临床表现

毛细支气管炎的临床表现是多种多样的, 区分毛细支气管炎与其他可能与其临床表现重叠的疾病也很重要, 如病毒引发的哮喘、肺炎、百日咳、先天性心肺疾病、异物吸入等[7]。RSV 和 RV 是主要的病

毒罪魁祸首, 已被确定为毛细支气管炎严重程度和哮喘等长期并发症的关键因素[9]。

患儿通常表现为急性上呼吸道前驱症状, 如咳嗽、鼻塞和低热等, 很快(在接下来的 1~2 天内), 咳嗽随着呼吸急促、喘息的发展而恶化, 可能会出现食纳差、呕吐和烦躁[10]。此外, 单一的 SARS-CoV-2 感染似乎并不是儿童严重毛细支气管炎的主要触发因素[11], 患有 SARS-CoV-2 相关毛细支气管炎的患儿的临床病程相对较轻, 需要补充氧气和呼吸支持的风险较低[12]。在有免疫缺陷、先天性心脏病和有早产史的患儿中, 临床表现可能更为严重, 这些患儿的住院时间可能会更长[13]。

大多数患儿病情轻微, 3 至 5 天内开始恢复, 但少数患儿病情可能继续恶化, 某些患儿的症状(如咳嗽和低烧)可能持续数周, 有合并严重疾病的患儿住院时间可能延长[10]。

4. 治疗

毛细支气管炎是一种轻微的自限性疾病, 可以通过支持性护理在门诊基础上进行管理, 包括父母教育, 适当喂养, 滴鼻盐水, 轻轻吸鼻孔以缓解鼻阻塞[10]。在发生毛细支气管炎的两岁以下儿童中, 大约 1% 需要住院治疗[8], 毛细支气管炎的治疗主要是支持性治疗, 包括吸鼻分泌物、维持水电解质平衡和必要时补充氧气。然而, 非基于证据的诊断和治疗方法在临床中也较多见, 包括使用吸入支气管扩张剂, 雾化肾上腺素, 雾化和全身类固醇等[14]。此外, 早期使用无创通气(NIV), 如持续气道正压通气(CPAP), 可有效改善气道阻塞和痉挛, 同时也可使萎缩的肺泡重新开放, 使呼吸道在整个呼吸周期内均处于开放状态, 增加肺通气量, 减少功能残气量, 改善通气/血流比例, 从而达到明显改善患儿临床症状, 缩短病程的效果[15]。

4.1. 高渗生理盐水雾化

气道水肿(肿胀)和粘液堵塞是儿童毛细支气管炎的主要病理特征。雾化高渗生理盐水($\geq 3\%$)可减轻这些病理改变, 减少气道阻塞。高渗盐水的作用机制有: 1) 诱导水渗透进入黏液层, 使气道表面液体再水化, 改善黏液清除; 2) 破坏黏液凝胶内部的离子键, 从而降低交联和缠结的程度, 降低黏液分泌的粘度和弹性; 3) 通过释放前列腺素 E2 刺激纤毛搏动[16]。近年来, PICU 吸入高渗盐水的使用随着时间的推移而增加, 有部分文献已证明可以减少治疗失败[17]。

4.2. 胸部物理治疗(CPT)

CPT 的目的是清除分泌物, 防止肺不张和恶性膨胀。常规 CPT 应用于促进粘液通过重力排出, 然而, 传统 CPT 治疗效果差, 耐受性差, 副作用大, 一种被动式慢呼气手法被提出, 称为延长慢呼气技术。在此之前进行高渗生理盐水雾化治疗, 对缓解中度细支气管炎的临床症状有显著影响。延长缓慢呼气技术可避免支气管塌陷及支气管血流中断。在延长慢呼气技术中, 延长慢呼气期呼出呼气储备量的很大一部分, 这种方法安全且耐受性良好, 更加适合儿童的机械呼吸系统[18]。

4.3. 肾上腺素雾化

肾上腺素是一种混合的 α -和 β -肾上腺素能激动剂, α -肾上腺素能作用负责血管收缩和气道水肿的减少, 因此其治疗毛细支气管炎的潜在作用[19], 特别是对于有喘鸣和呼吸窘迫的儿童, 可以开始使用肾上腺素雾化治疗[20]。目前, 肾上腺素已被用于治疗上呼吸道和下呼吸道疾病, 既可以作为全身药物, 也可以直接进入呼吸道, 通常作为雾化溶液给药[3]。

4.4. 干扰素 $\alpha 1b$ 雾化

RSV 是儿童毛细支气管炎的主要病因, 干扰素 α (IFN- α) 是一种抗病毒药物, IFN- α 主要在病毒感染

早期的白细胞、成纤维细胞和病毒感染的组织细胞中产生, IFN- α 通过诱导多种具有抗病毒和免疫作用的蛋白的表达, 限制病毒在患处的传播和抑制病毒复制来发挥抗病毒作用。一些初步研究表明, IFN- α 受体在呼吸道上皮细胞中表达, 并发现雾化 IFN- α 1b (中国人群中主要的抗病毒亚型)可显著缓解动物模型和毛细支气管炎病例的症状[21]。其优点: 1) 作用途径直接, 起效快; 2) 直接作用于呼吸道粘膜和粘膜下层丰富多样的药物受体; 3) 减少全身用药, 并附带气道湿化和痰液稀释; 4) 与肌肉注射相比, 儿科患者创伤减少, 患者依从性更高。因此, 雾化吸入干扰素具有潜在的临床应用前景[22]。

4.5. 皮质类固醇治疗

是从脊椎动物的肾上腺皮质或一些激素的合成类似物中提取的一种激素, 通常应用于蛋白质分解代谢、免疫反应等生理过程[23], 特别是糖皮质激素(如布地奈德、地塞米松、泼尼松等)作为抗炎药物通过呼吸道发挥舒张气管和减少纤维化的作用减轻气道阻塞, 因而常常用于呼吸系统炎症性疾病治疗。

4.6. 支气管扩张剂

尽管目前的指南建议儿科医生在急性细支气管炎的治疗中不要使用沙丁胺醇。即使这些药物可以短暂地改善临床评分, 它们也不会影响疾病的缓解、住院的需要或住院的时间, 并且可能导致短期不良反应和病毒脱落的延长。然而, 在临床实践中有很大的不同[24]。沙丁胺醇是一种低成本、且耐受性良好的药物, 由于毛细支气管炎患儿在临床表现、免疫反应和分子免疫特征方面表现出高度的异质性, 对沙丁胺醇不同治疗方案的反应可能有所不同, 因此为患儿指定合理的沙丁胺醇治疗方案至关重要[25]。

4.7. 抗生素

毛细支气管炎患儿白细胞计数通常在正常范围内, 淋巴细胞占主导地位, 一般不推荐抗生素治疗, 而有些研究认为, 当出现白细胞增多症或中性粒细胞增多症则考虑到继发细菌感染, 可开始抗生素治疗[26]。在我国, 毛细支气管炎患者细菌感染的概率较低, 但抗生素的使用却很普遍, 在没有明确细菌感染的患儿中, 越来越多抗生素的使用显著提高了治愈率, 但同时也延长了住院时间[27], 并使得抗生素耐药性逐渐成为一个日益严重的问题。抗生素的使用与患儿年龄、地区、医疗机构类型、临床环境和医生专业程度有关, 考虑到这些因素, 应在我国建立和应用适当的标准药物清单, 以减少可能导致抗生素耐药性的不当抗生素使用[28]。

4.8. 高流量鼻插管(HFNC)

在过去的 20 年里, HFNC 已经成为儿科呼吸支持的一种常见方式[29], HFNC 设备可以调节气体流量和温度, 并允许雾化给药, 这对儿童非常有用, 关于 HFNC 的生理效应仍在研究中, 其作用机制包括输送固定浓度的氧气, 产生呼气末正压, 减少呼吸功和清除鼻咽腔, 同时还可提供最佳的气体调节[30]。与低流量氧疗相比, HFNC 治疗毛细支气管炎儿童的治疗失败率(定义为心动过速、呼吸急促或需氧量加重)较低[31], 但并没有减少住院时间(LOS)、氧疗时间和入住重症监护病房(ICU)的需要。此外, 早期和过于广泛地使用 HFNC, 特别是在非低氧血症儿童中, 可能会导致对更高疾病严重程度的误解, 导致更早升级到重症监护, 因此有必要对毛细支气管炎进行持续流行病学监测, 以优化医院准备和管理方案, 加强预防策略并监测 HFNC 的适当使用[32]。

4.9. 无创正压通气(NIPPV)

从目前来看, 毛细支气管炎患儿使用 NIPPV 的情况较前有所增加[33], 在 3 个月以下的儿童中, CPAP 是最常用的 NIPPV 类型, 最常用的接口是气管内管[34]。与有创通气相比, CPAP 有助于避免发生与插

管相关的风险,减少院内肺炎,减少镇静的需要,减少重症监护病房(ICU)和住院时间。虽然大多数 CPAP 适应症是由于肺炎,但毛细支气管炎是 CPAP 治疗最成功的,成功率可高达 98.3%。75%的患有合并症的儿童可以通过 CPAP 成功治疗。对于全面性发育迟缓/脑瘫患儿,最好避免机械通气,仍可使用 CPAP [35]。一篇来自美国的文献显示,近 10 余年来,毛细支气管炎患者入住 ICU 的比例翻了一番,超过了 ICU 的总体扩张速度。在研究期间,无创通气的使用增加了 7 倍,而有创通气的使用没有明显变化,这可能反映了潜在患者群体、当地病原体菌株或病房和 ICU 急性程度的差异[36]。因此,CPAP 治疗作为一种有效的策略,可以优化资源利用,优先考虑和选择在流行病季节需要 ICU 护理的合适患儿,提高毛细支气管炎患儿治愈率[37]。

4.10. 有创机械通气(IMV)

即使有无创呼吸系统支持,但仍有一小部分毛细支气管炎患儿(占有毛细支气管炎入院患者的 2%~10%)在病程中往往会恶化,最终需要机械通气,在危重患儿中,呼吸道合胞病毒感染相关性毛细支气管炎的插管率从 10%~15%到非呼吸道合胞病毒感染相关性毛细支气管炎的 25%不等,插管时机在疾病发展过程中也起到了部分作用,有关数据指出,延迟插管与更严重的住院、更长的 PICU、更高的血管活性使用和更长的抗生素持续时间相关[38]。现在,毛细支气管炎逐渐成为了进入 PICU 的一个越来越常见的原因,因此需要进一步研究开发和实施重症毛细支气管炎患儿的循证治疗指南和方案,从而提高这些患儿的护理质量,使患儿得到更有效和更具成本效益的护理[39]。

4.11. 无创神经调节通气辅助通气(NIV-NAVA)

严重毛细支气管炎患者通常支持 NIPPV,然而,患者-呼吸机界面的不同步和不耐受可能成为 NIPPV 期间出现的重大问题,并导致 NIPPV 失败,最近有研究报道显示,在 NIPPV 失败的情况下,使用带有全面罩接口(TFM)的无创神经调节通气辅助通气(NIV-NAVA)有望解决当下存在的问题。TFM 覆盖口、鼻和眼睛,具有增强舒适性和减少漏气的作用,正是由于 TFM 具有减少空气泄漏的作用,能够有效输送预期的 FiO_2 和传递气道压力,从而可改善氧合,改善患儿与呼吸机的同步性,甚至是降低插管率,目前需要进一步的研究来证实这种方法在最小化插管和有创通气需求方面的优势[40]。

5. 儿童毛细支气管炎和哮喘的关系

许多危险因素已被发现与早期有毛细支气管炎病史的儿童哮喘的发展有关,包括儿童毛细支气管炎的临床病程(疾病的严重程度和病毒病原体)、产前(母亲哮喘控制和怀孕期间吸烟)和产后因素(早产、先天性心脏病、先前存在的肺功能受损、个人特应性病史)和幼儿期(母乳喂养、日托护理)、父母(特应性和哮喘家族史)、家庭(潮湿、灰尘、螨虫、烟草烟雾)和人口因素(男性、女性、女性)。较低的社会经济地位,移民身份)等,除此之外,儿童在学龄前时期利用保健服务的模式以及他们在出生后头两年获得的预防呼吸系统疾病的服务也可能与哮喘的后期发展有关,据推测,毛细支气管炎后的免疫反应可能会引起长期的有害影响,并导致毛细支气管炎后的喘息和哮喘。例如,年幼儿的严重 RSV 感染相关性毛细支气管炎可能会改变辅助性 T (Th)1/Th2 平衡,有利于 Th2 细胞因子模式,导致过敏性致敏和持续性哮喘的发展[41]。

6. 预后及并发症

毛细支气管炎预后良好,并发症发生率较低,约一半毛细支气管炎患儿没有并发症,约三分之一的患儿有与其他系统相关的合并症,只有六分之一的患儿有毛细支气管炎相关的并发症,与其他呼吸道疾病类似,毛细支气管炎患儿易出现肺外并发症,包括胃肠功能障碍、心肌损害、肝损伤和中性粒细胞减少等[2]。

7. 预防

由于治疗方法有限, 毛细支气管炎需要采取预防措施来降低发病率和死亡率, 特别是呼吸道合胞病毒感染, 环境措施对于预防和限制毛细支气管炎的传播至关重要(即经常洗手和表面清洁, 避免接触烟草或拥挤的场所, 以及限制与患有呼吸道感染症状的受试者的接触)[42]。同时应鼓励纯母乳喂养至少 6 个月, 以减少呼吸道感染的发病率[10]。

目前, 越来越多的药物免疫预防已被证明对 RSV 感染相关性毛细支气管炎患儿有益, 正在开发的新预防方法包括母源性疫苗、其他单克隆抗体(即 Palivizumab、Nirsevimab 等)和儿科疫苗。母源性疫苗和单克隆抗体(mAb)通过经胎盘移植母源性抗体或为新生儿提供即时保护, 在婴儿出生后的最初几个月为其提供保护。儿科疫苗是一种很有前途的策略, 可以为>6 个月大的婴儿提供更持久的保护(不适用于新生儿和进入第一个呼吸道合胞病毒季节的幼儿)[42]。

帕利珠单抗(Palivizumab): Palivizumab 预防可能降低 RSV 感染相关性毛细支气管炎的严重程度和 RSV 感染的住院治疗, 然而迄今为止, Palivizumab 仅被推荐用于 RSV 季节开始时胎龄 ≤ 35 周且小于 6 个月的患儿, 以及具有主要危险因素(如早产儿、慢性肺部或心脏疾病等)的小于 2 岁的患儿。同时, 由于 Palivizumab 价格昂贵, 提供的保护时间较短, 需要每月服用 5 次且长达 5 个月的给药, 新的长效单克隆抗体正在被开发中[43]。

尼塞维单抗(Nirsevimab): Nirsevimab 通过结合 RSV 融合蛋白, 阻断病毒进入宿主细胞发挥作用, 与 Palivizumab 不同的是, 它的半衰期延长(5 个月), 覆盖整个 RSV 季节, 而且它的使用并不局限于早产儿[42]。通过对多个国家<12 个月住院婴儿的病例对照研究发现, Nirsevimab 治疗 RSV 感染相关性毛细支气管炎患儿的有效性可高达 90%, 此外, 一项现实世界的研究发现, 在儿科门诊治疗的 RSV 季节, 对年龄 < 12 个月的婴儿, Nirsevimab 对 RSV 感染相关性毛细支气管炎的总体有效性为 79.7% [44]。

然而, 需要强调的是, 并非所有的毛细支气管炎患儿的住院治疗都与呼吸道合胞病毒有关, 其他病原体也可能导致严重的毛细支气管炎, 因此, 抗 RSV 策略很可能对毛细支气管炎产生重大影响, 但不会完全消除幼儿的疾病负担, 未来的研究需要找到更有效的治疗方法[45]。如高效微粒空气(HEPA)作为一种避免空气污染的预防措施似乎对预防毛细支气管炎有作用, 毛细支气管炎的易感性随着暴露于室外或室内环境空气污染而增加, 细颗粒物(空气动力学直径 < 2.5 微米的颗粒物; PM_{2.5})是与健康影响联系最密切、最持久的空气污染物之一, 而降低居住环境中 PM_{2.5} 的可靠方法是携带 HEPA 或 HEPA 型过滤器的便携式空气净化装置, 从而最大限度地提高室内空气质量, 空气中较大的颗粒物, 如花粉和灰尘, 也能被高效微粒过滤器有效地清除, 目前仍需更多实验数据证明其有效性[46]。

8. 总结与展望

儿童毛细支气管炎作为一种常见的下呼吸道感染, 主要由 RSV 感染所致, 其典型临床表现主要为咳嗽、喘息及气促, 目前国内外的指南共识均以支持性治疗及家庭护理为主要治疗手段, 在我国, 适当使用药物雾化及抗生素治疗取得显著疗效, 而对于中重度毛细支气管炎患儿, 使用 HFNC、NIPPV、IMV 等疗法亦被证实是可行的。目前, 全球已经研制出 Palivizumab、Nirsevimab 等单克隆抗体用于预防儿童毛细支气管炎的发生, 但由于其价格、地域局限性等原因, 在我国还未广泛推广。在未来, 我们将进一步致力于研究更为安全、有效的治疗方法及预防措施, 为毛细支气管炎患儿指定更加全面、规范的治疗方案。

参考文献

- [1] Florin, T.A., Plint, A.C. and Zorc, J.J. (2017) Viral Bronchiolitis. *The Lancet*, **389**, 211-224. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)30951-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)30951-5)

- [2] Tian, J., Wang, X., Zhang, L., Liu, M., Ai, J., Feng, G., *et al.* (2023) Clinical Epidemiology and Disease Burden of Bronchiolitis in Hospitalized Children in China: A National Cross-Sectional Study. *World Journal of Pediatrics*, **19**, 851-863. <https://doi.org/10.1007/s12519-023-00688-9>
- [3] Ralston, S.L., Lieberthal, A.S., Meissner, H.C., *et al.* (2014) Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management, and Prevention of Bronchiolitis. *Pediatrics*, **134**, e1474-e1502. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-2742>
- [4] Porcaro, F., Cutrera, R., Vittucci, A.C. and Villani, A. (2023) Bronchiolitis Guidelines: What about the Italian Situation in a Primary Care Setting? *Italian Journal of Pediatrics*, **49**, Article No. 123. <https://doi.org/10.1186/s13052-023-01527-3>
- [5] Carlone, G., Graziano, G., Trotta, D., Cafagno, C., Aricò, M.O., Campodipietro, G., *et al.* (2023) Bronchiolitis 2021-2022 Epidemic: Multicentric Analysis of the Characteristics and Treatment Approach in 214 Children from Different Areas in Italy. *European Journal of Pediatrics*, **182**, 1921-1927. <https://doi.org/10.1007/s00431-023-04853-0>
- [6] Jiang, X., Wang, T., Dai, G., Sun, H., Jiang, W., Chen, Z., *et al.* (2022) Clinical Characteristics and Etiology of Children with Bronchiolitis before and during the COVID-19 Pandemic in Suzhou, China. *Frontiers in Pediatrics*, **10**, Article 974769. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.974769>
- [7] Alqahtani, M., Alqahtani, M.F., Asiri, M., Alghamdi, S., Alshagawi, Z. and Alzahrani, S. (2023) Bronchiolitis in Infants; Five Years' Experience of a Teaching Hospital. *Infection and Drug Resistance*, **16**, 5647-5664. <https://doi.org/10.2147/idr.s385615>
- [8] García-García, M.L., Alcolea, S., Alonso-López, P., Martín-Martín, C., Tena-García, G., Casas, I., *et al.* (2023) Antibiotic Utilization in Hospitalized Children with Bronchiolitis: A Prospective Study Investigating Clinical and Epidemiological Characteristics at a Secondary Hospital in Madrid (2004-2022). *Pathogens*, **12**, Article 1397. <https://doi.org/10.3390/pathogens12121397>
- [9] Ambrożej, D., Orzolek, I., Makrinioti, H., Castro-Rodriguez, J.A., Camargo Jr., C.A., Hasegawa, K., *et al.* (2024) Association of Respiratory Virus Types with Clinical Features in Bronchiolitis: Implications for Virus Testing Strategies. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Paediatric Respiratory Reviews*, **49**, 34-42. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2023.09.003>
- [10] Angurana, S.K., Williams, V. and Takia, L. (2020) Acute Viral Bronchiolitis: A Narrative Review. *Journal of Pediatric Intensive Care*, **12**, 79-86. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1715852>
- [11] Andina-Martinez, D., Alonso-Cadenas, J.A., Cobos-Carrascosa, E., Bodegas, I., Oltra-Benavent, M., Plazaola, A., *et al.* (2021) SARS-CoV-2 Acute Bronchiolitis in Hospitalized Children: Neither Frequent nor More Severe. *Pediatric Pulmonology*, **57**, 57-65. <https://doi.org/10.1002/ppul.25731>
- [12] Cozzi, G., Sovtic, A., Garelli, D., Krivec, U., Silvagni, D., Corsini, I., *et al.* (2023) SARS-CoV-2-Related Bronchiolitis: A Multicentre International Study. *Archives of Disease in Childhood*, **108**, e15. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2023-325448>
- [13] Üzümlü, Ö., Kanık, A., Eliaçık, K., *et al.* (2020) Comparison of Clinically Related Factors and Treatment Approaches in Patients with Acute Bronchiolitis. *Turkish Archives of Pediatrics*, **55**, 376-385.
- [14] Szupieńko, S., Buczek, A. and Szymański, H. (2023) Nebulised 3% Hypertonic Saline versus 0.9% Saline for Treating Patients Hospitalised with Acute Bronchiolitis: Protocol for a Randomised, Double-Blind, Multicentre Trial. *BMJ Open*, **13**, e080182. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-080182>
- [15] Rosala-Hallas, A., Jones, A.P., Bedson, E., Compton, V., Fernandes, R.M., Lacy, D., *et al.* (2020) National Survey of Feasibility of NIV Trials for Management of Children with Bronchiolitis. *BMJ Paediatrics Open*, **4**, e000780. <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2020-000780>
- [16] Zhang, L., Mendoza-Sassi, R.A., Wainwright, C.E., Aregbesola, A. and Klassen, T.P. (2023) Nebulised Hypertonic Saline Solution for Acute Bronchiolitis in Infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, No. 4, CD006458. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd006458.pub5>
- [17] Selin, S., Mecklin, M., Korppi, M. and Heikkilä, P. (2023) Twenty-One-Year Follow-Up Revealed Guideline-Concordant and Non-Concordant Trends in Intensive Care of Bronchiolitis. *European Journal of Pediatrics*, **182**, 2665-2671. <https://doi.org/10.1007/s00431-023-04940-2>
- [18] Postiaux, G., Zwaenepoel, B. and Louis, J. (2013) Chest Physical Therapy in Acute Viral Bronchiolitis: An Updated Review. *Respiratory Care*, **58**, 1541-1545. <https://doi.org/10.4187/respcare.01890>
- [19] Sakulchit, T. and Goldman, R.D. (2016) Nebulized Epinephrine for Young Children with Bronchiolitis. *Canadian Family Physician*, **62**, 991-993.
- [20] Cheng, T., Farah, J., Aldridge, N., Tamir, S. and Donofrio-Odmann, J.J. (2020) Pediatric Respiratory Distress: California Out-of-Hospital Protocols and Evidence-Based Recommendations. *Journal of the American College of Emergency Physicians Open*, **1**, 955-964. <https://doi.org/10.1002/emp2.12103>
- [21] Efstathiou, C., Zhang, Y., Kandwal, S., Fayne, D., Molloy, E.J. and Stevenson, N.J. (2024) Respiratory Syncytial Virus

- NS1 Inhibits Anti-Viral Interferon- α -Induced JAK/STAT Signaling, by Limiting the Nuclear Translocation of STAT1. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article 1395809. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1395809>
- [22] Chen, L., Shi, M., Deng, Q., Liu, W., Li, Q., Ye, P., *et al.* (2020) A Multi-Center Randomized Prospective Study on the Treatment of Infant Bronchiolitis with Interferon α 1b Nebulization. *PLOS ONE*, **15**, e0228391. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228391>
- [23] Guo, C., Sun, X., Wang, X., Guo, Q. and Chen, D. (2017) Network Meta-Analysis Comparing the Efficacy of Therapeutic Treatments for Bronchiolitis in Children. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, **42**, 186-195. <https://doi.org/10.1002/jpen.1030>
- [24] Gultekingil, A., Gocer, E., Anil, M., Agin, H., Anil, A.B., İşguder, R., *et al.* (2020) Pediatricians' Attitude in Management of Acute Bronchiolitis: Did Guidelines Overcome Practices? *Pediatric Allergy, Immunology, and Pulmonology*, **33**, 57-62. <https://doi.org/10.1089/ped.2020.1141>
- [25] Horvat, C.M. and Pelletier, J. (2021) A Trial of Albuterol Should Still Be Considered for Children with Severe Bronchiolitis. *JAMA Pediatrics*, **175**, 1182-1183. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.2600>
- [26] Ugur, C. (2024) Evaluation of the Clinical, Laboratory and Radiology Findings and Treatment Methods of Children with Acute Bronchiolitis: Experience of a Tertiary Center. *SiSli Etfal Hastanesi Tip Bulteni/The Medical Bulletin of Sisli Hospital*, **58**, 102-108. <https://doi.org/10.14744/semb.2023.95605>
- [27] Shi, C., Wu, M., Zuo, A., Yang, M. and Jiang, R. (2023) Clinical Analysis of 114 Cases of Bronchiolitis in Infants. *World Journal of Clinical Cases*, **11**, 8284-8290. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v11.i35.8284>
- [28] Choi, U.Y. and Han, S.B. (2024) Antibiotic Use in Korean Children Diagnosed with Acute Bronchiolitis: Analysis of the National Health Insurance Reimbursement Data. *Journal of Korean Medical Science*, **39**, e141. <https://doi.org/10.3346/jkms.2024.39.e141>
- [29] Horvat, C.M., Suresh, S., James, N., Aneja, R.K., Au, A.K., Berry, S., *et al.* (2024) A Randomized, Embedded, Pragmatic, Bayesian Clinical Trial Examining Clinical Decision Support for High Flow Nasal Cannula Management in Children with Bronchiolitis: Design and Statistical Analysis Plan. *Trials*, **25**, Article No. 484. <https://doi.org/10.1186/s13063-024-08327-y>
- [30] Nolasco, S., Manti, S., Leonardi, S., Vancheri, C. and Spicuzza, L. (2022) High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy: Physiological Mechanisms and Clinical Applications in Children. *Frontiers in Medicine*, **9**, Article 920549. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.920549>
- [31] Pelletier, J.H., Maholtz, D.E., Hanson, C.M., Nofziger, R.A., Forbes, M.L., Besunder, J.B., *et al.* (2024) Respiratory Support Practices for Bronchiolitis in the Pediatric Intensive Care Unit. *JAMA Network Open*, **7**, e2410746. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.10746>
- [32] Tirelli, F., Todeschini Premuda, M., Francaviglia, G., Frigo, A.C., Baraldi, E., Da Dalt, L., *et al.* (2024) A Two-Tiered High-Flow Nasal Cannula Approach Does Not Increase Intensive Care Utilization and Hospital Length of Stay in Bronchiolitis. *European Journal of Pediatrics*, **183**, 4133-4137. <https://doi.org/10.1007/s00431-024-05656-7>
- [33] Shepard, L.N., Mehta, S., Graham, K., Kienzle, M., O'Halloran, A., Yehya, N., *et al.* (2024) Noninvasive Positive Pressure Ventilation Use and In-Hospital Cardiac Arrest in Bronchiolitis. *Critical Care Explorations*, **6**, e1088. <https://doi.org/10.1097/cce.0000000000001088>
- [34] Toledo del Castillo, B., Fernández Lafever, S.N., López Sanguos, C., Díaz-Chirón Sánchez, L., Sánchez da Silva, M. and López-Herce Cid, J. (2015) Evolución de la ventilación mecánica no invasiva en la bronquiolitis. *Anales de Pediatría*, **83**, 117-122. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2014.11.006>
- [35] Anitha, G.F., Velmurugan, L., Sangareddi, S., Nedunchelian, K. and Selvaraj, V. (2016) Effectiveness of Flow Inflating Device in Providing Continuous Positive Airway Pressure for Critically Ill Children in Limited-Resource Settings: A Prospective Observational Study. *Indian Journal of Critical Care Medicine*, **20**, 441-447. <https://doi.org/10.4103/0972-5229.188171>
- [36] Pelletier, J.H., Au, A.K., Fuhrman, D., Clark, R.S.B. and Horvat, C. (2021) Trends in Bronchiolitis ICU Admissions and Ventilation Practices: 2010-2019. *Pediatrics*, **147**, e2020039115. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-039115>
- [37] Agüera, M., Melé-Casas, M., Molina, M.M., Pons-Odena, M., de-Sevilla, M.F., García-García, J., *et al.* (2022) Safety and Effectiveness of Bubble Continuous Positive Airway Pressure as Respiratory Support for Bronchiolitis in a Pediatric Ward. *European Journal of Pediatrics*, **181**, 4039-4047. <https://doi.org/10.1007/s00431-022-04616-3>
- [38] Marlow, R.K., Brouillette, S., Williams, V., Lenihan, A., Nemec, N., Lukowski, J.D., *et al.* (2021) Risk Factors Associated with Mechanical Ventilation in Critical Bronchiolitis. *Children*, **8**, Article 1035. <https://doi.org/10.3390/children8111035>
- [39] Zurca, A.D., González-Dambrasuskas, S., Colleti, J., Vasquez-Hoyos, P., Prata-Barbosa, A., Boothe, D., *et al.* (2023) Intensivists' Reported Management of Critical Bronchiolitis: More Data and New Guidelines Needed. *Hospital Pediatrics*, **13**, 660-670. <https://doi.org/10.1542/hpeds.2023-007120>

-
- [40] Cousin, V.L., Corbisier, T., Rimensberger, P.C., Polito, A. and Bordessoule, A. (2024) Total Face Mask with Neurally Adjusted Ventilatory Assist as a Rescue Therapy in Infants with Severe Bronchiolitis. *European Journal of Pediatrics*, **183**, 2813-2817. <https://doi.org/10.1007/s00431-024-05543-1>
- [41] Abdullah, K., Fell, D.B., Radhakrishnan, D., Hawken, S., Johnson, D.W., Mandhane, P., *et al.* (2021) Risk of Asthma in Children Diagnosed with Bronchiolitis during Infancy: Protocol of a Longitudinal Cohort Study Linking Emergency Department-Based Clinical Data to Provincial Health Administrative Databases. *BMJ Open*, **11**, e048823. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-048823>
- [42] Guidi, C., Ragusa, N., Mussinatto, I., Parola, F., Luotti, D., Calosso, G., *et al.* (2024) Management of Acute Bronchiolitis in Spoke Hospitals in Northern Italy: Analysis and Outcome. *Diseases*, **12**, Article 25. <https://doi.org/10.3390/diseases12010025>
- [43] Baldassarre, M.E., Loconsole, D., Centrone, F., Caselli, D., Martire, B., Quartulli, L., *et al.* (2023) Hospitalization for Bronchiolitis in Children Aged ≤ 1 year, Southern Italy, Year 2021: Need for New Preventive Strategies? *Italian Journal of Pediatrics*, **49**, Article No. 66. <https://doi.org/10.1186/s13052-023-01455-2>
- [44] Lassoued, Y., Levy, C., Werner, A., Assad, Z., Bechet, S., Frandji, B., *et al.* (2024) Effectiveness of Nirsevimab against RSV-Bronchiolitis in Paediatric Ambulatory Care: A Test-Negative Case-Control Study. *The Lancet Regional Health—Europe*, **44**, Article 101007. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2024.101007>
- [45] Camporesi, A., Yock-Corrales, A., Gomez-Vargas, J., Roland, D., Gonzalez, M., Barreiro, S., *et al.* (2024) Management and Outcomes of Bronchiolitis in Italy and Latin America: A Multi-Center, Prospective, Observational Study. *European Journal of Pediatrics*, **183**, 2733-2742. <https://doi.org/10.1007/s00431-024-05530-6>
- [46] Cowan, K., Semmens, E.O., Lee, J.Y., Walker, E.S., Smith, P.G., Fu, L., *et al.* (2024) Bronchiolitis Recovery and the Use of High Efficiency Particulate Air (HEPA) Filters (The BREATHE Study): Study Protocol for a Multi-Center, Parallel, Double-Blind, Randomized Controlled Clinical Trial. *Trials*, **25**, Article No. 197. <https://doi.org/10.1186/s13063-024-08012-0>