

Клинико-рентгенологические проявления ингаляционного бронхиолита в процессе динамического наблюдения

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, ул. Льва Толстого, 6–8, Санкт-Петербург, Россия, 197022;

²ФБУН «Северо-Западный научный центр гигиены и общественного здоровья» Роспотребнадзора, 2-я Советская ул., Санкт-Петербург, Россия, 191036

Ингаляционный бронхиолит развивается от воздействия газов, паров, кислот, дымов и других веществ и характеризуется прогрессирующим течением. Терапия ингаляционного бронхиолита до настоящего времени представлена не в полной мере. Проанализированы результаты длительного наблюдения 11 больных хроническим ингаляционным бронхиолитом от воздействия вредных факторов (3 мужчин, 8 женщин 49,2±2,1 года), 18% — курильщики. Проводилось комплексное функциональное исследование внешнего дыхания и диффузионной способности легких (ДСЛсо), высоко разрешающая компьютерная томография (ВРКТ) до и через 1,7±0,4 года лечения. Диагноз был установлен через 2,6±1,2 года после появления первых признаков бронхиолита. Восемь больных получали небулайзерную терапию будесонидом 1000 мкг в день две недели в сочетании с приемом ингаляционных глюкокортикостероидов, длительно действующих бета2-агонистов и длительно действующих антихолинэргических препаратов в ультрадисперсных формах через дозированные ингаляторы. Трое больных принимали бронхолитики по потребности.

На фоне терапии у всех больных отмечалась стабилизация течения заболевания. До лечения на ВРКТ выявлялись мозаичность легочного рисунка (75%; 6/8), центриацинарные очаги и бронхиолоэктазы — паттерн «дерево в почках» (50%; 4/8), «воздушные ловушки» (80%; 4/5). После терапии положительная КТ динамика определялась в виде уменьшения неравномерности плотности легочной ткани и исчезновения картины «дерева в почках» у 5 больных (62%). У трех пациентов, не соблюдавших рекомендации, КТ изменения сохранялись: мозаичность легочного рисунка и «воздушные ловушки» выявлялись в 67% (2/3) случаев, паттерн «дерево в почках» — у одного пациента 33% (1/3). Показатели внешнего дыхания изменялись по обструктивному типу. После лечения наблюдалась тенденция к уменьшению гиперинфляции — остаточный объем легких (ООЛ) снижался на 40,7%, хотя и оставался повышенным у 66,7% (4/6) больных. ДСЛсо увеличивалась на 6,6%, а у 2 пациентов — нормализовалась.

Для диагностики ингаляционного бронхиолита рекомендуется проводить бодиплетизмографию, ДСЛсо-тест и ВРКТ. Длительная тройная терапия приводит к стабилизации течения заболевания, снижению уровня гиперинфляции, уменьшению КТ признаков бронхиолита. Для контроля течения бронхиолита целесообразно мониторировать ООЛ и ДСЛсо, ВРКТ картину с проведением исследования на вдохе и выдохе.

Ключевые слова: ингаляционный бронхиолит; функция внешнего дыхания; компьютерная томография; лечение

Для цитирования: Орлова Г.П., Яковлева Н.С. Клинико-рентгенологические проявления ингаляционного бронхиолита в процессе динамического наблюдения. *Мед. труда и пром. экол.* 2020; 60(8). <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-8-536-540>

Для корреспонденции: Орлова Галина Павловна, вед. науч. сотр. НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких, ст. науч. сотр. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России, соискатель по кафедре административного и финансового права юридического факультета ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», д-р мед. наук. E-mail: galorlova@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дата поступления: 15.05.2020 / **Дата принятия к печати:** 02.07.2020 / **Дата публикации:** 31.08.2020

Galina P. Orlova^{1,2}, Natalya S. Yakovleva¹

Clinical and radiological manifestations of inhaled bronchiolitis in the process of dynamic observation

¹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6–8, L'va Tolstogo str., Saint-Petersburg, Russia, 197022;

²North-West Scientific Center for Hygiene and Public Health, 4, 2nd Sovetskaya str., Russia, 191036

Inhaled bronchiolitis develops from exposure to gases, vapors, acids, fumes and other substances and is characterized by a progressive course. Therapy of inhaled bronchiolitis is not fully presented to date. The results of long — term follow-up of 11 patients with chronic inhaled bronchiolitis from exposure to harmful factors (3 men, 8 women 49.2±2.1 years), 18% — smokers were analyzed. A comprehensive functional study of external respiration and lung diffusion capacity (LDC) and high-resolution computed tomography (HRCT) were performed before and after 1.7±0.4 years of treatment. The diagnosis was made using a 2.6±1.2 years after the appearance of the first symptoms of bronchiolitis. Eight patients received nebulizer therapy with budesonide 1000 mcg per day for two weeks in combination with inhaled glucocorticosteroids, long-acting beta2-agonists and long-acting anticholinergic drugs in ultradisperse forms via dosed inhalers. Three patients took bronchodilators according to their needs.

Against the background of therapy, all patients showed stabilization of the course of the disease. Prior to treatment, HRCT revealed a mosaic of the pulmonary pattern (75%; 6/8), centriacinar foci and bronchiolectases — the pattern “tree in the buds” (50%; 4/8), “air traps” (80%; 4/5). After therapy, positive CT dynamics was determined in the form of a decrease in the uneven density of lung tissue and the disappearance of the “tree in the buds” pattern in 5 patients (62%). In three patients who did not follow the recommendations, CT changes remained: the mosaic of the lung pattern and “air traps” were detected in 67% (2/3) of cases, the pattern “tree in the buds” — in one patient 33% (1/3). Indicators of external respiration changed according to the obstructive type. After treatment, there was a tendency to reduce hyperinflation-residual lung volume (RLV) decreased by 40.7%, although it remained elevated in 66.7% (4/6) patients. LDC increased by 6.6% and normalized in 2 patients.

Conclusions. For the diagnosis of inhalation bronchiolitis is recommended to body plethysmography, LDC test and HRCT. Long-term triple therapy leads to stabilization of the course of the disease, reduction of hyperinflation, reduction of CT signs of bronchiolitis. To control the course of bronchiolitis, it is advisable to monitor the RLV and LDC, HRCT picture with the study on inhalation and exhalation.

Keywords: inhalation bronchiolitis; external respiration function; computed tomography; treatment

For citation: Orlova G.P., Yakovleva N.S. Clinical and radiological manifestations of inhaled bronchiolitis in the process of dynamic observation. *Med. truda i prom. ekol.* 2020; 60(8). <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-8-536-540>

For correspondence: Galina P. Orlova, lead researcher, Research Institute of Interstitial and Orphan Lung Diseases, senior researcher of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Applicant at the Department of Administrative and Financial Law of the Faculty of Law of the National Research Nizhny Novgorod State University named after N.I. Lobachevsky, Dr. of Sci. (Med.). E-mail: galorlova@mail.ru

Funding. The study had no funding.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Information about authors: Orlova G.P. 0000-0002-3374-9320

Received: 15.05.2020 / Accepted: 02.07.2020 / Published: 31.08.2020

Введение. Бронхиолит — экссудативное и/или продуктивно-склеротическое воспаление бронхиол, приводящее к частичной или полной их непроходимости. Бронхиолит может возникнуть после острого или длительного ингаляционного воздействия агрессивных и раздражающих веществ [1,2].

Согласно клинической классификации [1,3] выделяют следующие типы бронхиолитов:

1. Постинфекционные бронхиолиты — острые бронхиолиты, вызванные респираторно-синцитиальным вирусом, аденовирусом, вирусом парагриппа, *Mycoplasma pneumoniae*. Такие бронхиолиты чаще возникают у детей.

2. Ингаляционные бронхиолиты развиваются от воздействия газов (CO, SO₂, NO₂, O₃), паров, кислот, дымов, органических (зерновых) и неорганических пылей, двуокиси азота, азотной горчицы, аммиака, сварочных паров, золы, пищевых ароматизаторов (диацетил и 2,3-пентандион), кокаина и др. [4,5].

3. Лекарственно-индуцированные бронхиолиты (при лечении пенициллином, препаратами, содержащими золото, амиодароном, цефалоспорином, интерфероном, блеомицином).

4. Идиопатические бронхиолиты:

а. Сочетающиеся с другими заболеваниями — диффузные болезни соединительной ткани, идиопатический легочный фиброз, острый респираторный дистресс-синдром взрослых, неспецифический язвенный колит, аспирационная пневмония, радиационный альвеолит, злокачественные гистiocитоз и лимфома, трансплантация органов и тканей (костного мозга, комплекса легкие–сердце).

б. Не сочетающиеся с другими заболеваниями — криптогенный бронхиолит, криптогенная организующаяся пневмония, респираторный бронхиолит с интерстициальной болезнью легких.

5. Облитерирующие бронхиолиты ЕС вызываются ВИЧ-инфекцией, вирусом герпеса, цитомегаловирусом, аспергиллой, легионеллой, пневмоцистой, клебсиеллой

Бронхиолит может развиваться при экзогенных токсических и аллергических альвеолитах: в 9% случаев Ардистил-синдрома, «флокового легкого» [6], в 10–50% случаев экзогенного аллергического альвеолита [4,5].

При воздействии экзогенных факторов неорганической природы, как правило, развивается облитерирующий бронхиолит, который может возникать после острого повреждения легких высокой концентрацией вредных газов (диоксид азота, диоксид серы, фосген, аммиак и хлор и др.), парами кислот, органическими (зерновыми) и неорганическими пылями в результате утечки химических веществ или других аварийных ситуаций и при длительном контакте с едкими и раздражающими веществами в предельно допустимых концентрациях [7–11].

К экспозиционным факторам риска развития ингаляционного бронхиолита относятся как свойства экспозиционного фактора, так и продолжительность воздействия и общая кумулятивная доза.

На основании анализа публикаций за 2009–2012 гг. Kreiss K. (2013) указал на особенности профессионального бронхиолита, в виде выраженной одышки, отсутствия ответа на лечение бронходилататорами или кортикостероидами, разноплановые (нормальные, рестриктивные или обструктивные) изменения показателей внешнего дыхания, частое отсутствие изменений на высоко разрешающих компьютерных томограммах (ВРКТ) [12]. Так у 25 из 37 американских военнослужащих с гистологически подтвержденным констриктивным бронхиолитом ВРКТ была нормальной [13].

До настоящего времени нет единого мнения о терапевтической тактике при ингаляционных бронхиолитах. С одной стороны, при профессиональных бронхиолитах не рекомендуется применять иммуносупрессивную и цитотоксическую терапию и есть указания на неэффективность системных глюкокортикостероидов (ГКС) при лечении бронхиолита, вызванного диацетилом, серной горчицей, дезинфицирующими средствами с увлажнителями, а эффект системных ГКС при бронхиолите, ассоциированном с экзогенными альвеолитами, зависит от срока начала лечения. С другой стороны, нет убедительных доказательств в пользу применения бронходилататоров [6,14].

Цель исследования — оценить клинико-функциональные и компьютерно-томографические проявления ингаляционного бронхиолита (ИБ) и возможности терапии.

Были обследованы 11 пациентов с хроническим ИБ (3 мужчин, 8 женщин), наблюдавшихся в НИИ интерстици-

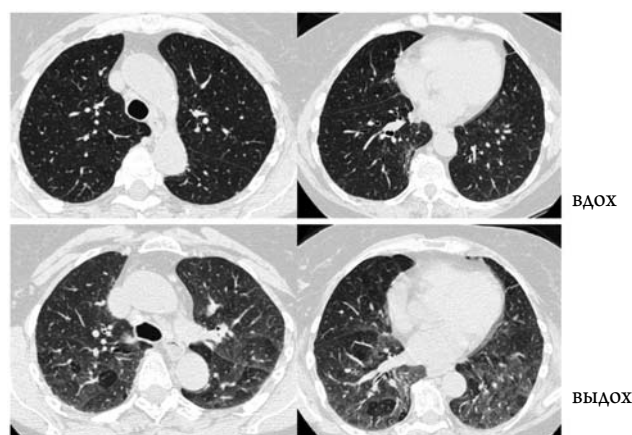


Рис. 1. КТ органов грудной клетки пациента О. Неравномерность воздушности легочной ткани и признак «воздушных ловушек» на выдохе.

Fig. 1. CT of the chest organs of patient O. Uneven airiness of the lung tissue and a sign of an "air trap" on exhalation.

альных и орфанных заболеваний легких ПСПбГМУ им. И.П. Павлова в 2007–2019 гг. Средний возраст больных — $49,2 \pm 2,1$ года, 18% — курильщики. У 8 больных заболевание развивалось постепенно при длительном контакте ($15,6 \pm 4,4$ года) с вредным фактором (едкими и раздражающими веществами — 5 больных, ядохимикатами — 2 больных, красками и растворителями — 1 больной). У 3 больных заболевание развилось остро после контакта с высокими концентрациями едких и раздражающих веществ (аммиак, азотная кислота, двуокись хлора) в результате аварии на производстве. Диагноз бронхолита был установлен через $2,6 \pm 1,2$ года после появления первых признаков заболевания, что указывает на неэффективность периодических медицинских осмотров.

Больным проводилось общеклиническое обследование, спирометрия, бодиплетизмография, определение диффузионной способности легких для монооксида углерода (CO) методом однократного вдоха с задержкой дыхания (ДСЛсо-тест), ВРКТ.

Восемь больных получали небулайзерную терапию будесонидом (пульмикортом) 1000 мкг в день — две недели в месяц в сочетании с приемом ингаляционных ГКС (ИГКС), длительно действующих бета2-агонистов (ДДБА) и длительно действующих антихолинэргических препаратов (ДДАХ) в ультрадисперсных формах через дозированные ингаляторы (формотерола фумарата/беклометазона дипропионата 6/100 мкг/доза — 24/400 мкг/сутки (по 2 дозы 2 раза в день); тиотропия бромид — респимат 5 мкг/день. Трое больных не выполняли рекомендации и принимали бронхолитики по потребности.

Контрольное обследование проводилось через $1,7 \pm 0,4$ года (4–30 мес.).

На фоне проводимой терапии у больных наблюдалась стабилизация клинической картины (8/8), в то время как у больных без лечения усиливались одышка и кашель (1/3).

Прямыми ВРКТ признаками бронхолита являются мелкие разветвленные затенения («У»-образные структуры) или центрилобулярные узелки, отражающие перибронхиальные утолщения, слизистые пробки, бронхиолоэктазы, что создает картину так называемого «дерева в почках». К непрямой признакам бронхолита относят мозаичность плотности легочной ткани, с участками сохранения воздушности легочной ткани на выдохе («воздушные ловушки») при проведении исследования на вдохе и выдохе (рис. 1).

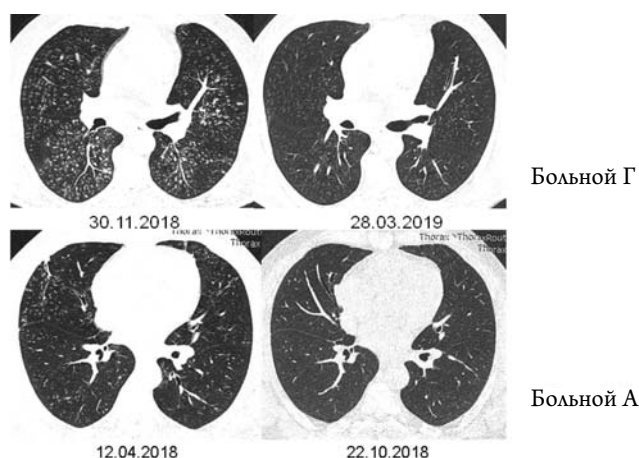


Рис. 2. КТ легких больных ИБ. Положительная динамика КТ изменений «дерево в почках».

Fig. 2. Chest CT of patients with IB. The mosaic attenuation and air trapping on exhalation.

При ВРКТ положительная динамика выявлялась в виде уменьшения неравномерности плотности легочной ткани и исчезновения картины «дерева в почках» у 5 больных (62%) (табл. 1, рис. 2.). У трех пациентов, не соблюдавших рекомендации, ВРКТ изменения сохранялись: мозаичность легочного рисунка и «воздушные ловушки» выявлялись — у 67% (2/3) больных, признаки «дерева в почках» — у одного больного — 33% (1/3).

Трехлетнее наблюдение двух больных с тяжелым течением бронхолита показало разнонаправленную динамику. Больная С., 46 лет, химик, контактировала с кислотами, щелочами на протяжении 12 лет. Прогрессирующую одышку, затрудненный вдох на резкие запахи и холодный воздух больная стала отмечать после ингаляционного ожога верхних дыхательных путей парами соляной кислоты. Выявлялись резкие обструктивные нарушения внешнего дыхания при неизменном легочном рисунке и локальном фиброзе в S5 левого легкого на КТ органов грудной клетки от 03.06.2016. ВРКТ на вдохе и выдохе для уточнения наличия бронхолита больной не проводилась. Больная в течение трех лет получала курсы небулайзерных ингаляций с беродуалом, будесонидом 1000 мкг 1 раз в день 2 недели в месяц, Олодатерол/тиотропиум-респимат 5/5 мкг в сутки, беклометазона дипропионата беказон 1000 мкг/сутки.

Таблица 1 / Table 1

ВРКТ изменения при ИБ до и после лечения (n=8)
HRCT changes in IB prior to and after treatment (n=8)

ВРКТ изменения	1-е исследование	2-е исследование
Мозаичность легочного рисунка	75% (6/8)	50% (4/8)
Центриацинарные очаги, бронхиолоэктазы — «дерево в почках»	50% (4/8)	—
«Воздушные ловушки»	80% (4/5)	80% (4/5)

Функция внешнего дыхания изменялась по обструктивному типу (табл. 2). Следует отметить, что ОФВ₁ была в пределах нормы у 2 пациентов до лечения и у 4 — после. После лечения наблюдалась тенденция к уменьшению гиперинфляции — остаточный объем легких (ООЛ) снижался на 40,7%, хотя и оставался повышенным у 66,7% (4/6) больных. ДСЛсо увеличивалась на 6,6%, а у 2 пациентов — нормализовалась.

Таблица 2 / Table 2

Динамика функциональных показателей внешнего дыхания при ИБ до и после лечения**Dynamics of lung function test data in IB before and after treatment**

Показатель	До лечения, %	После лечения, %
ОЕЛ (n=6)	110±6,0	102,7±7,5
ЖЕЛ (n=8)	84,3±7,1	83,1±5,6
ООЛ (n=6)	169,9±12,3	139,2±13,8*
ООЛ/ОЕЛ (n=4)	153,3±11,6	142,4±13,4
ВГО (n=3)	127±18,2	125±18,5
ОФВ ₁ (n=8)	59,8±9,8	60,6±10,9
ДСЛсо (n=5)	65,8±5,8	72,4±7,6

Примечания: * $p<0,01$; ОЕЛ — общая емкость легких; ЖЕЛ — жизненная емкость легких; ООЛ — остаточный объем легких; ВГО — внутригрудной объем легких; ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за первую секунду; ДСЛсо — диффузионная способность легких

Notes: * $p<0.01$; TLC — total lung capacity; VLC — vital lung capacity; RLV-residual lung volume; ICLV — intra-chest lung volume; VFE1 — volume of forced exhalation for the first second; LDC — lung diffusion capacity

В течение трехлетнего наблюдения у больной отмечалось уменьшение одышки, редкие обострения заболевания (до 1 раза в год), стабилизация функциональных показателей с улучшением проходимости дыхательных путей (ОФВ₁+24%) на фоне проводимой терапии.

Вторая пациентка Ш. 60 лет, более 20 лет работала в контакте с ядохимикатами, инсектицидами. На фоне лечения после клинико-функциональной стабилизации в течение первого года терапии отмечалось прогрессирование обструктивных нарушений и через 3 года ООЛ повысился на 74%.

У двух больных, не получавших лечения, ООЛ увеличился на 1,5 л, 52% и у одного снизился до нормальных значений при исходном уровне 141% Д, что может быть обусловлено прекращением контакта с вредным фактором.

При хроническом течении бронхиолита ведущим симптомом является прогрессирующая одышка, непродуктивный кашель. При подозрении на экзогенный бронхиолит в первую очередь необходимо немедленно устранить предполагаемый этиологический фактор. После вывода рабочих из вредных условий интенсивность и частота возникновения кашля медленно снижается, однако одышка сохраняется. Значительное прогрессирование заболевания может наблюдаться даже через 16–28 месяцев после прекращения работы [2].

Поздняя диагностика ИБ обусловлена неинформативностью спирометрии и флюорографии, используемых при периодических медицинских осмотрах, так как в ряде случаев спирометрические показатели оказываются в пределах нормы, и отсутствуют изменения на рентгенограммах органов грудной клетки [12]. Из 15 больных с гистологически подтвержденным бронхиолитом, вызванным горчиным газом, в 13 случаях показатели спирометрии были в пределах нормы, в 1 случае выявлялись рестриктивные и в 1 — обструктивные нарушения [15]. Рентгенологические изменения в легких выявляются в 50% случаев бронхиолита — определяются признаки гиперинфляции, усиление легочного рисунка в нижних отделах и в области корней легких. [1] Наличие в анамнезе контакта

с вредными факторами, прогрессирующая одышка, непродуктивный кашель при нормальных показателях спирометрии и отсутствии изменений на флюорограммах органов грудной клетки, отсутствие значимого эффекта от бронхолитических препаратов, являются показаниями для углубленного обследования с проведением бодиплетизмографии, ДСЛсо-теста и ВРКТ. Проведенное исследование показало, что наиболее часто выявляются признаки гиперинфляции (повышение ООЛ, ООЛ/ОЕЛ, ВГО) и снижение ДСЛсо. Это согласуется с данными о раннем снижении ДСЛсо при бронхиолите, которое может выявляться даже при отсутствии обструктивных нарушений [7,8]. ВРКТ признаки бронхиолита выявляются при проведении исследования на вдохе и выдохе, что подтверждено данными нашего исследования.

До настоящего времени нет убедительных, основанных на рандомизированных клинических исследованиях, доказательств эффективности бронхолитической и ИГКС терапии при бронхиолитах у взрослых [16]. По данным литературы облитерирующий бронхиолит, вызванный ингаляционным воздействием токсических веществ, плохо поддается ГКС и бронхолитической терапии [12,17].

Имеются единичные работы по применению этих препаратов при облитерирующем бронхиолите. Кокрановский обзор 2010 г. показал, что бронходилататоры не влияют на сатурацию кислорода, на сокращение времени госпитализации, на потребность в госпитализации или на продолжительность болезни дома [18]. Calabrese C. et al. (2016) указывал на уменьшение обструкции дыхательных путей у одного больного после ингаляционной терапии фиксированной комбинацией кортикостероидов/β₂-агонистов с холинолитиками длительного действия. После прекращения терапии нарушения проходимости дыхательных путей у больного вновь выросли [19]. Maraqa N.F. (2018) предлагает продолжать использовать бронходилататоры только у пациентов, у которых отмечалось клиническое улучшение после первоначального применения этих препаратов [20].

Известно, что в патогенезе обструктивных нарушений у больных бронхиолитами важную роль играет воспаление. Ответ на ГКС терапию и прогноз заболевания в значительной степени зависят от типа бронхиолита. Проллиферативный бронхиолит ассоциируется, как правило, с интерстициальными заболеваниями легких, экзогенным аллергическим и токсическим альвеолитом и хорошо поддается лечению системными ГКС препаратами [5]. При ингаляционных бронхиолитах не рекомендуется применять иммуносупрессивную и цитотоксическую терапию, которая эффективна при вторичных бронхиолитах, ассоциированных с аутоиммунными посттрансплантационными реакциями, болезнями соединительной ткани, лимфопролиферативными заболеваниями [14]. Krishna R. и Bhimji S.S. (2017) считают, что у пациентов с бронхиолитами от воздействия экзогенных факторов патогенетическая терапия должна включать ИГКС и симптоматическое лечение — противокашлевые препараты, двойную бронходилатацию ингаляционными препаратами, а при выраженной дыхательной недостаточности — длительную кислородотерапию [14].

Проведенное исследование показало эффективность комбинированной терапии ИГКС, бета₂-агонистами и холинолитиками при сочетании различных систем доставки (через небулайзер и дозированный ингалятор с ультрамелкодисперсными аэрозолями). Длительная тройная терапия приводила к стабилизации/уменьшению одышки, снижению уровня гиперинфляции, уменьшению КТ признаков бронхиолита.

Заключение. Для диагностики ИБ рекомендуется проводить бодиплетизмографию, ДЛсо-тест и ВРКТ. КТ картина бронхиолита характеризуется мозаичностью легочного рисунка, центриацинарными очагами и «воздушными ловушками» при выдохе. Наиболее постоянным КТ признаком ИБ являются «воздушные ловушки». Длительная ингаляционная тройная терапия ИБ с использованием ДАИ с ультрамелкодисперстной респирабельной фракцией в сочетании с курсами небулайзерного введения ИГКС приводит к клинической стабилизации, а в 62% случаев (5/8) к уменьшению функциональных и КТ проявлений. Для контроля течения бронхиолита целесообразно мониторировать ООЛ и ДЛсо, ВРКТ картину с проведением исследования на вдохе и выдохе.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Чучалин А.Г., Чернышев А.А. Бронхиолиты. *ПМЖ*. 2003; 4: 156–9.
2. Akpınar-Elci M., Travis W.D., Lynch D.A., Kreiss K. Bronchiolitis obliterans syndrome in popcorn production plant workers. *Eur Respir J*. 2004; 24: 298–302.
3. King T.E.Y. Bronchiolitis. In: Oliveri D., de Bois R.M. eds. *Interstitial Lung disease. ER monograph 44*. 2000; 5: 244–66.
4. Burch P.R. Small airways diseases, excluding asthma and COPD: an overview. *Eur Respir Rev*. 2013; 22: 128, 131–47. DOI: 10.1183/09059180.00001313
5. Alvarado A., Arce I. Bronchiolitis in adult: A review. *Clin Res Trials*. 2017; 3(2): 1–7. DOI: 10.15761/CRT.1000170
6. Cummings K.J., Kreiss K. Occupational and Environmental Bronchiolar Disorders. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015; 36(3): 366–78. DOI: 10.1055/s-0035-1549452.
7. Romero S., Hernandez L., Gil J. et al. Organizing pneumonia in textile printing workers: a clinical description. *Eur. Respir. J*. 1998; 11: 265–71.
8. Kern D.G., Kuhn III C., Ely E.W. et al. Flock Worker's Lung. *Ches*. 2000; 117(1): 251–59.
9. van Rooy FBGJ et al. Bronchiolitis obliterans syndrome in chemical workers producing diacetyl for food flavourings. *AJRC-CM*. 2007; 176: 498–504.
10. Kamangar N., Chen L. Silo Filler's disease. <http://emedicine.medscape.com/article/302133-overview>
11. Peterson J.S., Miller S.M., Cairns C.B. Nitrous dioxide toxicity. <http://emedicinemedscape.com/article/820431-overview>
12. Kreiss K. Occupational causes of constrictive bronchiolitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2013; 13(2): 167–72. DOI: 10.1097/ACI.0b013e32835e0282.
13. King M.S., Eisenberg R., Newman J.H., et al. Constrictive bronchiolitis in soldiers returning from Iraq and Afghanistan. *N Engl J Med*. 2011; 365: 222–30. PubMed: 21774710
14. Krishna R., Bhimji S.S. Bronchiolitis Obliterans (Obliterative Bronchiolitis, Constrictive Bronchiolitis). Bookshelf ID: NBK441865 PMID: 28722895, Last Update: October 6, 2017.
15. Ghanei M, Tazelaar HD, Chilosi M, et al. An international collaborative pathologic study of surgical lung biopsies from mustard gas-exposed patients. *Respir. Med*. 2008; 102: 825–830.
16. Kellner JD, Ohlsson A, Gadomski AM, Wang EE. Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2000; CD001266. DOI: 10.1002/14651858.CD001266
17. Verleden G.M., Vos R., Dupont L. et al. Are we near to an effective drug treatment for bronchiolitis obliterans? *Expert Opin. Pharmacother*. 2014; 15(15): 2117–20. DOI: 10.1517/14656566.2014.94549
18. Gadomski A.M., Brower M. Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 8: CD001266. DOI: 10.1002/14651858.CD001266.pub2.
19. Calabrese C., Corcione N., Rea G. et al. Impact of long-term treatment with inhaled corticosteroids and bronchodilators on lung function in a patient with post-infectious bronchiolitis obliterans. *J Bras Pneumol*. 2016; 42(3): 228–231. DOI: 10.1590/S1806-37562016000000043
20. Maraqa N.F. Bronchiolitis Treatment & Management. Updated: Mar 25, 2018 <https://emedicine.medscape.com/article/961963-overview>

REFERENCES

1. Chuchalin A.G., Chernyaev A.L. Bronchiolitis. *PMJ*. 2003; №4: 156–9 (in Russian).
2. Akpınar-Elci M., Travis W.D., Lynch D.A., Kreiss K. Bronchiolitis obliterans syndrome in popcorn production plant workers. *Eur Respir J*. 2004; 24: 298–302.
3. King T.E.Y. Bronchiolitis. In: Oliveri D., de Bois R.M. eds. *Interstitial Lung disease. ER monograph 44*. 2000; 5: 244–66.
4. Burch P.R. Small airways diseases, excluding asthma and COPD: an overview. *Eur Respir Rev*. 2013; 22: 128, 131–47. DOI: 10.1183/09059180.00001313
5. Alvarado A., Arce I. Bronchiolitis in adult: A review. *Clin Res Trials*. 2017; 3(2): 1–7. DOI: 10.15761/CRT.1000170
6. Cummings K.J., Kreiss K. Occupational and Environmental Bronchiolar Disorders. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015; 36(3): 366–78. DOI: 10.1055/s-0035-1549452.
7. Romero S., Hernandez L., Gil J. et al. Organizing pneumonia in textile printing workers: a clinical description. *Eur. Respir. J*. 1998; 11: 265–71.
8. Kern D.G., Kuhn III C., Ely E.W. et al. Flock Worker's Lung. *Ches*. 2000; 117(1): 251–59.
9. van Rooy FBGJ et al. Bronchiolitis obliterans syndrome in chemical workers producing diacetyl for food flavourings. *AJRC-CM*. 2007; 176: 498–504.
10. Kamangar N., Chen L. Silo Filler's disease. <http://emedicine.medscape.com/article/302133-overview>
11. Peterson J.S., Miller S.M., Cairns C.B. Nitrous dioxide toxicity. <http://emedicinemedscape.com/article/820431-overview>
12. Kreiss K. Occupational causes of constrictive bronchiolitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2013; 13(2): 167–72. DOI: 10.1097/ACI.0b013e32835e0282.
13. King M.S., Eisenberg R., Newman J.H., et al. Constrictive bronchiolitis in soldiers returning from Iraq and Afghanistan. *N Engl J Med*. 2011; 365: 222–30. PubMed: 21774710
14. Krishna R., Bhimji S.S. Bronchiolitis Obliterans (Obliterative Bronchiolitis, Constrictive Bronchiolitis). Bookshelf ID: NBK441865 PMID: 28722895, Last Update: October 6, 2017.
15. Ghanei M, Tazelaar HD, Chilosi M, et al. An international collaborative pathologic study of surgical lung biopsies from mustard gas-exposed patients. *Respir. Med*. 2008; 102: 825–830.
16. Kellner JD, Ohlsson A, Gadomski AM, Wang EE. Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2000; CD001266. DOI: 10.1002/14651858.CD001266
17. Verleden G.M., Vos R., Dupont L. et al. Are we near to an effective drug treatment for bronchiolitis obliterans? *Expert Opin. Pharmacother*. 2014; 15(15): 2117–20. DOI: 10.1517/14656566.2014.94549
18. Gadomski A.M., Brower M. Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 8: CD001266. DOI: 10.1002/14651858.CD001266.pub2.
19. Calabrese C., Corcione N., Rea G. et al. Impact of long-term treatment with inhaled corticosteroids and bronchodilators on lung function in a patient with post-infectious bronchiolitis obliterans. *J Bras Pneumol*. 2016; 42(3): 228–231. DOI: 10.1590/S1806-37562016000000043
20. Maraqa N.F. Bronchiolitis Treatment & Management. Updated: Mar 25, 2018 <https://emedicine.medscape.com/article/961963-overview>