



Анализ вариантов противовоспалительной терапии облитерирующего бронхоолита у детей

Н.Л. Потапова ✉, А.И. Марковская

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Чита

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: представить актуальную информацию о новых подходах к терапии облитерирующего бронхоолита у детей, основанную на данных зарубежных исследователей.

Основные положения. Облитерирующий бронхоолит является необратимым хроническим обструктивным заболеванием легких, сопровождающимся дыхательной недостаточностью, существенным снижением качества жизни, формированием стойких признаков инвалидности. Несмотря на значительный интерес к данной проблеме, остаются актуальными вопросы тактики ведения пациентов и подбора алгоритмов эффективной терапии. Риск развития побочных явлений при применении системных кортикостероидов обосновывает поиск альтернативных схем терапии. В обзоре представлена информация о комбинированном использовании ингаляционных кортикостероидов, азитромицина, монтелукаста и N-ацетилцистеина.

Заключение. Дальнейшая разработка альтернативных схем терапии хронического облитерирующего бронхоолита может помочь в достижении эффективного контроля над данным заболеванием.

Ключевые слова: облитерирующий бронхоолит, терапия, дети.

Для цитирования: Потапова Н.Л., Марковская А.И. Анализ вариантов противовоспалительной терапии облитерирующего бронхоолита у детей. Доктор.Ру. 2023;22(3):40–44. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-3-40-44



Analysis of Anti-Inflammatory Therapy Options for Bronchiolitis Obliterans in Children

N.L. Potapova ✉, A.I. Markovskaya

Chita State Medical Academy; 39a Gor'kogo Str., Chita, Russian Federation, 672000

ABSTRACT

Aim: To present the relevant information on the new approaches to the management of obliterating bronchiolitis in children, based on the data generated by foreign researchers.

Key Points. Obliterating bronchiolitis is a non-reversible chronic obstructive lung disease associated with respiratory insufficiency, significant deterioration in the quality of life, and steady signs of disability. Despite the fact that this topic is of high interest, the management of patients and efficient therapy algorithms are a burning issue. A risk of side effects from systemic corticosteroids necessitates the search for alternative therapies. This overview presents information on a combined use of inhaled corticosteroids, azithromycin, montelukast, and N-acetylcysteine.

Conclusion. Further development of alternative therapies for chronic obliterating bronchiolitis can help in achieving efficient control of this disease.

Keywords: obliterating bronchiolitis, therapy, children.

For citation: Potapova N.L., Markovskaya A.I. Analysis of anti-inflammatory therapy options for bronchiolitis obliterans in children. Doctor.Ru. 2023;22(3):40–44. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-3-40-44

ВВЕДЕНИЕ

Облитерирующий бронхоолит (ОБ) — это хроническое заболевание легких, клинически проявляющееся прогрессирующей, стойкой обструкцией. По данным эпидемиологических исследований, частота встречаемости ОБ среди детского населения составляет 0,2–0,4%, однако вероятность инвалидизации и неблагоприятного прогноза позволяют отнести эту нозологическую форму к наиболее актуальным в детской пульмонологии [1, 2].

Морфологической основой хронического бронхоолита является выраженная инфильтрация эпителия бронхоол с развитием перибронхолярного фиброза, облитерации и концентрическим сужением просвета мелких дыхательных путей [3]. Среди этиологических факторов чаще приводятся данные о значимости аденовируса, респираторно-синцитиального вируса, микоплазменной инфекции, гриппа, кори, а также их сочетаний [4–6]. Развитие воспаления нижних дыхательных путей и диссоциация между

✉ Потапова Наталья Леонидовна / Potapova, N.L. — E-mail: nataliapotap@yandex.ru

подавлением воспаления и пролиферацией грануляционной ткани является пусковым моментом в начальном изменении эпителия бронхиол. В развитии ОБ определенную роль может играть нейтрофильное воспаление в бронхиолах с повышением концентрации цитокинов. Провоспалительные цитокины — IL-1 β , IL-6, IL-8, TGF- β (transforming growth factor beta, трансформирующий фактор роста бета) — активируют миграцию фибробластов и миофибробластов, что запускает процесс образования внутрипросветной зернистой ткани, способствующей окклюзии дыхательных путей [7, 8].

ПАТОГЕНЕЗ

Среди проявлений нарушений легочной вентиляции следует отметить характерную «мозаичность» легочной ткани, обусловленную параллельно протекающими процессами гиперинфляции альвеол и гипоксической вазоконстрикции. Формирование очагов гипервоздушности обусловлено компенсаторным механизмом формирования коллатералей для обеспечения вентиляции. Следующим механизмом является перенаправленное шунтирование из гиповентилируемых участков в нормальные участки легкого, что создает картину более плотной ткани и формирует мозаичное легкое [9–11]. Гипоксическая вазоконстрикция при обширных облитерирующих процессах приводит к уплотнению здорового легкого, демонстрируя ослабление признаков «матового стекла». Таким образом, при визуальной оценке обширные поражения выглядят как более выраженная «мозаичность» легких [12, 13].

Для бронхиолита детского возраста чаще характерны констриктивные изменения с перибронхиальным фиброзом и разной степенью сужения просвета бронхиол, при этом фиброз не затрагивает альвеолы и альвеолярные ходы. В случае формирования пролиферативного варианта отмечается вовлечение в фиброз альвеолярной ткани. В этом случае с течением времени за счет неравномерного изменения просвета бронхиол развиваются бронхиолоэктазы [14]. Для цитологической картины хронического бронхиолита характерно преобладание нейтрофильного или смешанного компонентов, что усложняет подбор эффективной терапии [15].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

ОБ диагностируется по клиническим критериям, описывающим такие симптомы, как тахипноэ, кашель, свистящее дыхание, непереносимость физической нагрузки и гипоксемия, сохраняющаяся не менее 6 нед после тяжелого бронхиолита или пневмонии с дыхательной недостаточностью. Диагноз часто ассоциируется с хронической обструктивной болезнью легких после тяжелого вирусного заболевания в детском возрасте [9]. В случае наличия в анамнезе тяжелой респираторной инфекции у ранее здорового пациента физикальное обследование не очень помогает в диагностике ОБ. Существуют неспецифические признаки, указывающие на бронхиолит, такие как крепитация, хрипы при аускультации грудной клетки и гиперинфляция.

ДИАГНОСТИКА

О стойких обструктивных нарушениях свидетельствуют показатели легочной вентиляции больных хроническим бронхиолитом: низкие значения объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), плохой ответ на применение бронходилататоров — в среднем на 5–11% [16]. С возрастом отмечается нарастание данных параметров,

однако ФЖЕЛ нарастает более значительно, что приводит к сохранению низких значений соотношения ОФВ₁/ФЖЕЛ и позволяет предполагать дисанатический вариант развития легкого (несоответствие роста дыхательных путей и паренхимы легких) [17, 18]. В литературе приводятся данные о прогнозировании легочной функции при бронхиолите, которые свидетельствуют о более неблагоприятном прогнозе при низких исходных уровнях легочной вентиляции [19].

Q. Cheng и соавт. методом регрессионного анализа установили, что значимыми факторами, влияющими на формирование ОБ после перенесенной микоплазменной пневмонии, являются уровень лейкоцитоза, объем инфильтрации легочной ткани, превышающий 2/3 долей легкого, сроки и длительность приема препаратов макролидного ряда и глюкокортикостероидов [20].

На компьютерной томограмме при бронхиолите наблюдаются неоднородная непрозрачность матового стекла, задержка воздуха, утолщение бронхиальной стенки, бронхоэктазы, мозаичная перфузия и одностороннее гиперпрозрачное легкое. Синдром задержки воздуха обладает высочайшей чувствительностью и точностью в диагностике заболевания. Чувствительность синдрома задержки воздуха при компьютерной томографии составляет 91%, специфичность — 80%, точность — 86%.

Фаза выдоха дыхания важна для диагностики задержки воздуха, особенно в менее тяжелых случаях, когда можно пропустить или недооценить незначительные изменения легочной ткани по типу «матового стекла» [20, 21]. В клинической картине важно наличие стойких мелкопузырчатых хрипов, длительно сохраняющихся после перенесенной аденовирусной, микоплазменной, респираторно-синцитиальной и других респираторных инфекций [22].

ТЕРАПИЯ

Терапевтическая тактика при хроническом бронхиолите у детей неоднозначна. Основным направлением на начальном этапе является максимально возможное предотвращение облитерации бронхиол. В этом плане рассматриваются схемы использования системных глюкокортикостероидов (ГКС), пульс-терапия метилпреднизолона, рассчитанная на прием от нескольких дней до регулярных курсов в течение нескольких месяцев [19]. H. Zheng и соавт. отмечают, что непрерывные курсы ингаляционных ГКС в течение года обеспечивают более выраженный прирост вентиляционных показателей, чем прерывистый курс [23]. Высокий риск развития бактериального воспаления на фоне измененной структуры бронхиол в ряде случаев требует назначения антибактериальных препаратов [22]. Приводятся данные о следующих сочетаниях: пероральные и ингаляционные ГКС, комбинация флутиказона, азитромицина и монтелукаста, сочетание будесонида, азитромицина, монтелукаста и ацетилцистеина, комбинация системных кортикостероидов и бронходилататоров (в большинстве случаев отмечается недостаточный эффект бронхолитической терапии) [16, 23–25].

Интенсивная и стойкая воспалительная реакция является ключом к возникновению и развитию ОБ, поэтому терапевтические вмешательства для предотвращения прогрессирования заболевания заключаются в постоянном подавлении воспалительных реакций на протяжении заболевания, чтобы предотвратить стойкое снижение функции легких и уменьшить тяжесть заболевания [23].

В последние годы рассматриваются следующие основные схемы лечения ОБ (табл. 1) [26–29]:

- ВАМА (Budesonide — будесонид, Azithromycin — азитромицин, Montelukast — монтелукаст, Acetylcysteine — ацетилцистеин);
- FAM (Fluticasone — флутиказон, Azithromycin — азитромицин, Montelukast — монтелукаст), этот вариант приводится для лечения бронхоолита после трансплантации стволовых клеток).

Исследование, посвященное изучению эффективности применения схемы ВАМА у детей с ОБ, имеет ряд особенностей [26]. В данной статье приводятся результаты комбинированного режима терапии, включающего, наряду с ВАМА, использование кортикостероидов парентерально и перорально. В это исследование были включены 75 пациентов с ОБ (медиана возраста 1,27 года) [26]. Учитывались следующие диагностические критерии: история острой и тяжелой инфекции нижних дыхательных путей у ранее здорового ребенка; повторяющийся или постоянный кашель, свистящее дыхание или одышка в течение 6 нед после острой инфекции со сниженной толерантностью к физической нагрузке и отсутствием реакции на бронходилататоры; признаки мозаичной перфузии, утолщение бронхиальной стенки, бронхоэктазы или ателектазы на компьютерной томограмме грудной клетки; обструктивная вентиляционная дисфункция

при оценке функции легких; отсутствие других обструктивных заболеваний легких, таких как астма, туберкулез легких, бронхолегочная дисплазия, муковисцидоз, иммунодефицит и дефицит α -1-антитрипсина.

В ходе исследования отмечено улучшение клинических и инструментальных показателей, по результатам компьютерной томографии у 82,8% пациентов сократилась мозаичность легких, отмечено уменьшение воспаления стенки бронхов у пациентов с бронхоэктазами (табл. 2). В результате использования схемы ВАМА наблюдалось сокращение числа состояний, требующих приема оральных кортикостероидов. При использовании схемы ВАМА 54% пациентов получали системные кортикостероиды менее 2 нед, у трети детей после применения препаратов ВАМА больше не возникала необходимость приема метилпреднизолона.

Таким образом, данные представленных исследований свидетельствуют о более существенном положительном влиянии непрерывного курса системных кортикостероидов на показатели легочной функции, а следовательно, и прогноз при ОБ. Исследователи, применявшие схемы ВАМ и ВАМА, использовали их не изолированно, а в сочетании с оральной кортикотерапией в течение от 3 мес до 1 года, выборки пациентов были небольшими, что не позволяет объективно оценить эффективность данных схем в долгосрочном прогнозе.

Таблица 1 / Table 1

Основные терапевтические эффекты схем ВАМА и FAM
Main therapeutic effects from ВАМА and FAM

Препарат	Терапевтический эффект
Будесонид	Менее липофильный будесонид легче проникает в дыхательные пути через серозный слой поверхности слизистой оболочки в дыхательных путях [29]
Флутиказон	<ul style="list-style-type: none"> – Более липофильный флутиказон лучше удерживается в просвете дыхательных путей и, следовательно, имеет больше шансов быть удаленным из дыхательных путей путем мукоцилиарного клиренса и кашля [30]; – при выраженной обструкции воздушного потока ингаляционные лекарственные средства откладываются более проксимально [16]; – доказано, что системное воздействие флутиказона в большей степени влияет на функцию легких, чем будесонид [18]
Азитромицин	<ul style="list-style-type: none"> – Противомикробный (частый этиологический фактор — микоплазма), иммуномодулирующий эффекты; – снижение нейтрофилии дыхательных путей; – предотвращение воспаления при бронхоэктазах [22, 31]
Монтелукаст	<ul style="list-style-type: none"> – Передача сигналов LTD4-CysLT1 усиливает выработку коллагена и миграцию фибробластов легких человека; – цистеиниловые лейкотриены увеличивают выработку трансформирующего фактора роста-β эпителиальными клетками дыхательных путей человека [32]
Ацетилцистеин	<ul style="list-style-type: none"> – Антиоксидантное, противовоспалительное действие; – улучшение функции легких; – ингибирование гипертрофии гладкой мускулатуры, уменьшение облитерации дыхательных путей; – N-ацетилцистеин обладает способностью препятствовать образованию биопленки, ингибируя размножение бактерий [33]

Сравнительная характеристика схем лечения
Comparative characteristic of the therapies

Показатели	Источник			
	Х. Chen и соавт., 2020 [29]	T. Weng и соавт., 2021 [26]	Н. Zheng и соавт., 2022 [23]	
Дизайн исследования	Ретроспективное	Проспективное	Ретроспективное	
Схема	ВАМ	ВАМА	Прерывистый курс ингаляционных ГКС	Непрерывный курс ингаляционных ГКС
Препараты	Будесонид, 1 мг 2 раза в день + монтелукаст, 4 мг 1 раз в день + азитромицин, 5 мг/кг 1 раз в день в течение 3 дней каждой недели	При ухудшении или отсутствии динамики дополнительно метилпреднизолон у 68,5% пациентов 2 нед — более 1 мес	Преднизолон, 1–2 мг/кг в сутки в течение 3–6 мес + азитромицин, 5 мг/кг 3 дня в неделю в течение 3 нед + будесонид, 0,5 мг 3 раза в сутки не менее 7 дней — после острого приступа, респираторной инфекции или при рецидиве кашля и хрипов	Преднизолон, 1–2 мг/кг в сутки в течение 3–6 мес с постепенной отменой + азитромицин, 5 мг/кг 3 дня в неделю в течение 3 нед + будесонид, 0,5 мг 2 раза в сутки постоянно
Число пациентов	33	75	14	20
Длительность терапии	3 мес	3 мес	1 год	1 год
Полученные результаты	В ходе терапии отмечено увеличение скоростных показателей легочной вентиляции	У 70,4% пациентов купированы персистирующие хрипы в легких, у 31,5% одышка, на 18% увеличилась ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, у 82,5% снизилась мозаичность легких	Отмечено снижение ОФВ ₁ на 1%, увеличение ФЖЕЛ на 5%, снижение ОФВ ₁ /ФЖЕЛ на 10%	Зафиксировано увеличение ОФВ ₁ на 13%, увеличение ФЖЕЛ на 15%, ОФВ ₁ /ФЖЕЛ осталось на одном уровне с исходными показателями

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ОБ — тяжелое хроническое заболевание легких, требующее оптимального лечения. Лучшее понимание и знание темы поможет специалистам в разработке эффективных стратегических мер по снижению заболеваемости, раннему вмешательству

и улучшению прогноза ОБ у детей. Представленные результаты позволяют по-новому взглянуть на проблему ОБ у детей и рассмотреть вопрос дальнейших исследований тактики ведения пациентов с позиции влияния альтернативных препаратов на патофизиологические процессы данного заболевания.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Потапова Н.Л. — разработка плана статьи, обзор публикаций по теме статьи, подбор материала, анализ, написание текста, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Марковская А.И. — обзор публикаций по теме статьи, подбор материала, обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных, написание текста рукописи.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Potapova, N.L. — development of the article plan, review of publications on the topic of the article, selection of material, analysis, writing of the text, verification of critical content, approval of the manuscript for publication; Markovskaya, A.I. — review of publications on the topic of the article, selection of material, processing, analysis and interpretation of data, statistical processing of data, writing the text of the manuscript.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interests.

Финансирование / Funding source


Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.
This study was not supported by any external sources of funding.

Об авторах / About the authors

Потапова Наталья Леонидовна / Potarova, N.L. — д. м. н., доцент, заведующая кафедрой поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России. 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39а. eLIBRARY.RU SPIN: 7460-4199. <http://orcid.org/0000-0002-9670-9211>. E-mail: nataliapotap@yandex.ru

Марковская Анжелика Игоревна / Markovskaya, A.I. — к. м. н., ассистент кафедры педиатрии ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России. 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39а. eLIBRARY.RU SPIN: 5284-6383. <http://orcid.org/0000-0002-1796-2711>. E-mail: anzhelika_petrova_1992@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kavaliunaite E., Aurora P. Diagnosing and managing bronchiolitis obliterans in children. *Expert Rev. Respir. Med.* 2019;13(5):481–488. DOI: 10.1080/17476348.2019
- Fischer G.B., Sarría E.E., Mattiello R. et al. Post infectious bronchiolitis obliterans in children. *Paediatr. Respir. Rev.* 2010;11(4):233–239. DOI: 10.1016/j.prrv.2010.07.005
- Бойцова Е.В., Овсянников Д.Ю. Постинфекционный облитерирующий бронхолит у детей. *Детские инфекции.* 2014;(2):24–28. Boitsova E.V., Ovsyannikov D.Yu. Postinfectious obliterans bronchiolitis in children. *Childhood infections.* 2014;(2):24–28. (in Russian)
- Li Y.N., Liu L., Qiao H.M. et al. Post-infectious bronchiolitis obliterans in children: a review of 42 cases. *BMC Pediatr.* 2014;14:238. DOI: 10.1186/1471-2431-14-238
- Yu X., Ma Y., Gao Y., You H. Epidemiology of adenovirus pneumonia and risk factors for bronchiolitis obliterans in children during an outbreak in Jilin, China. *Front. Pediatr.* 2021;9:722885. DOI: 10.3389/fped.2021.722885
- Бочкарева Л.С., Миromanova Н.А. Клинические особенности острого вирусного бронхолита у детей с предикторами тяжести. *Забайкальский медицинский вестник.* 2022;(1):71–80. Bochkareva L.S., Miromanova N.A. Clinical features of acute viral bronchiolitis in children with predictors of severity. 2022;(1):71–80. (in Russian). DOI: 10.52485/19986173_2022_1_71
- Duecker R.P., De Mir Messa I., Jerkic S.P. et al. Epigenetic regulation of inflammation by microRNAs in post-infectious bronchiolitis obliterans. *Clin. Transl. Immunol.* 2022;11(2):e1376. DOI: 10.1002/cti2.1376
- Kang M.J., Ahn H.S., Lee S.Y. et al. TGFβ1 and POSTN as biomarkers of postinfectious bronchiolitis obliterans and asthma in children. *Pediatr. Pulmonol.* 2022;57(12):3161–3164. DOI: 10.1002/ppul.26139
- Jerkic S.P., Brinkmann F., Calder A. et al. Postinfectious bronchiolitis obliterans in children: diagnostic workup and therapeutic options: a workshop report. *Can. Respir. J.* 2020;2020:5852827. DOI: 10.1155/2020/5852827
- Colom A.J., Teper A.M. Post-infectious bronchiolitis obliterans. *Pediatr. Pulmonol.* 2019;54(2):212–219. DOI: 10.1002/ppul.24221
- Спичак Т.В. Облитерирующий бронхолит в детском возрасте — это болезнь или синдром? *Педиатрия.* 2016;95(4):124–130. Spichak T.V. Bronchiolitis obliterans in childhood — a disease or a syndrome? *Pediatrics.* 2016;95(4):124–130. (in Russian)
- Lee G.M., Carroll M.B., Galvin J.R., Walker C.M. Mosaic attenuation pattern: a guide to analysis with HRCT. *Radiol. Clin. North. Am.* 2022;60(6):963–978. DOI: 10.1016/j.rcl.2022.06.009
- Mauad T., Dolhnikoff M., São Paulo Bronchiolitis Obliterans Study Group. Histology of childhood bronchiolitis obliterans. *Pediatr. Pulmonol.* 2002;33(6):466–474. DOI: 10.1002/ppul.10097
- Chen I.C., Hsu J.S., Chen Y.W. et al. Post-infectious bronchiolitis obliterans: HRCT, DECT, pulmonary scintigraphy images, and clinical follow-up in eight children. *Front. Pediatr.* 2020;8:622065. DOI: 10.3389/fped.2020.622065
- Maia S.A., Eli D., Cunha R. et al. Clinical, functional, and cytological evaluation of sputum in postinfectious bronchiolitis obliterans: a possible overlap with asthma? *J. Bras. Pneumol.* 2019;45(5):e20190060. DOI: 10.1590/1806-3713/e20190060
- Mattiello R., Vidal P.C., Sarría E.E. et al. Evaluating bronchodilator response in pediatric patients with post-infectious bronchiolitis obliterans: use of different criteria for identifying airway reversibility. *J. Bras. Pneumol.* 2016;42(3):174–178. DOI: 10.1590/S1806-37562015000000065
- Yu X., Wei J., Li Y. et al. Longitudinal assessment of pulmonary function and bronchodilator response in pediatric patients with post-infectious bronchiolitis obliterans. *Front. Pediatr.* 2021;9:674310. DOI: 10.3389/fped.2021.674310
- Mosquera R.A., Hashmi S.S., Pacheco S.E. et al. Dysanaptic growth of lung and airway in children with post-infectious bronchiolitis obliterans. *Clin. Respir. J.* 2014;8(1):63–71. DOI: 10.1111/crj.12037
- Jung J.H., Kim G.E., Min I.K. et al. Prediction of postinfectious bronchiolitis obliterans prognosis in children. *Pediatr. Pulmonol.* 2021;56(5):1069–1076. DOI: 10.1002/ppul.25220
- Cheng Q., Zhang H., Shang Y. et al. Clinical features and risk factors analysis of bronchitis obliterans due to refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children: a nomogram prediction model. *BMC Infect. Dis.* 2021;21(1):1085. DOI: 10.1186/s12879-021-06783-4
- Chen D.H., Lin Y.N., Lan S.L. et al. Clinical characteristics of bronchiolitis obliterans in pediatric patients. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2012;50(2):98–102.
- Wang X., Liu C., Wang M. et al. Clinical features of post-infectious bronchiolitis obliterans in children undergoing long-term azithromycin treatment. *Exp. Ther. Med.* 2015;9(6):2379–2383. DOI: 10.3892/etm.2015.2418
- Zheng H., Yu X., Chen Y. et al. Effects of inhaled corticosteroids on lung function in children with post-infectious bronchiolitis obliterans in remission. *Front. Pediatr.* 2022;10:827508. DOI: 10.3389/fped.2022.827508
- Jimenez A., De Jesús-Rojas W. *Mycoplasma pneumoniae* and Bronchiolitis obliterans: how a common organism leads to a rare pulmonary disease in pediatrics. *Cureus.* 2021;13(8):e17193. DOI: 10.7759/cureus.17193
- Lee E., Park S., Yang H.J. Pulmonary function in post-infectious bronchiolitis obliterans in children: a systematic review and meta-analysis. *pathogens.* 2022;11(12):1538. DOI: 10.3390/pathogens11121538
- Weng T., Lin X., Wang L. et al. Follow-up on the therapeutic effects of a budesonide, azithromycin, montelukast, and acetylcysteine (BAMA) regimen in children with post-infectious bronchiolitis obliterans. *J. Thorac. Dis.* 2021;13(8):4775–4784. DOI: 10.21037/jtd-20-3195
- Sun J., Li Y. Long-term, low-dose macrolide antibiotic treatment in pediatric chronic airway diseases. *Pediatr. Res.* 2022;91(5):1036–1042. DOI: 10.1038/s41390-021-01613-4
- Williams K.M., Cheng G.S., Pusic I. et al. Fluticasone, azithromycin, and montelukast treatment for new-onset bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2016;22(4):710–716. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.10.009
- Chen X., Shu J.H., Huang Y. et al. Therapeutic effect of budesonide, montelukast and azithromycin on post-infectious bronchiolitis obliterans in children. *Exp. Ther. Med.* 2020;20(3):2649–2656. DOI: 10.3892/etm.2020.8983
- Dalby C., Polanowski T., Larsson T. et al. The bioavailability and airway clearance of the steroid component of budesonide/formoterol and salmeterol/fluticasone after inhaled administration in patients with COPD and healthy subjects: a randomized controlled trial. *Respir. Res.* 2009;10(1):104. DOI: 10.1186/1465-9921-10-104
- Jerkic S.P., Koc-Günel S., Herrmann E. et al. Long-term course of bronchial inflammation and pulmonary function testing in children with postinfectious bronchiolitis obliterans. *Pediatr. Pulmonol.* 2021;56(9):2966–2972. DOI: 10.1002/ppul.25547
- Okunishi K., Peters-Golden M. Leukotrienes and airway inflammation. *Biochim. Biophys. Acta.* 2011;1810(11):1096–1102. DOI: 10.1016/j.bbagen.2011.02.005
- Blasi F., Page C., Rossolini G.M. et al. The effect of N-acetylcysteine on biofilms: Implications for the treatment of respiratory tract infections. *Respir. Med.* 2016;117:190–197. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.06.015 

Поступила / Received: 02.02.2023

Принята к публикации / Accepted: 04.03.2023