

Современные подходы к консервативной терапии взрослых пациентов с бронхоэктазами

С.Ю. Чикина¹, С.Н. Авдеев^{1,2}

1 – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

2 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; 115682, Москва, Ореховый бульвар, 28

Информация об авторах

Чикина Светлана Юрьевна — к. м. н., ассистент кафедры пульмонологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (916) 116-04-03; e-mail: svch@list.ru

Авдеев Сергей Николаевич — д. м. н., член-корр. Российской академии наук, профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), руководитель клинического отдела Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Резюме

Бронхоэктазы (БЭ) — достаточно распространенное хроническое бронхолегочное заболевание, однако в настоящее время в мире четкие клинические рекомендации по лечению этого заболевания не разработаны, а опубликованная информация не позволяет однозначно оценить эффективность используемых сегодня методов консервативной терапии БЭ. В то же время основной целью ведения пациентов с БЭ является предотвращение обострений, уменьшение выраженности симптомов, улучшение качества жизни и замедление прогрессирования заболевания. В данном обзоре проанализирована доступная информация об эффективности и целесообразности применения отдельных групп лекарственных препаратов у пациентов с БЭ, а также немедикаментозных методов улучшения бронхиального клиренса.

Ключевые слова: бронхоэктазы, немедикаментозные методы улучшения бронхиального клиренса, муколитические препараты, бронходилататоры, ингаляционные антибактериальные препараты, макролиды.

Для цитирования: Чикина С.Ю., Авдеев С.Н. Современные подходы к консервативной терапии взрослых пациентов с бронхоэктазами. *Пульмонология*. 2019; 29 (1): 71–86. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-71-86

Current approaches to pharmacological treatment of adult patients with bronchiectasis

Svetlana Yu. Chikina¹, Sergey N. Avdeev^{1,2}

1 – I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); Trubetskaya ul. 8, build 2, Moscow, 119991, Russia;

2 – Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia

Author information

Svetlana Yu. Chikina, Candidate of Medicine; Assistant Lecturer, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); tel.: (916) 116-04-03; e-mail: svch@list.ru

Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Pulmonology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); Deputy Director for Science, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Chief Pulmonologist, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Abstract

Bronchiectasis is a chronic airway disease. Currently, no evidence-based recommendations on pharmacological treatment of bronchiectasis have been developed in the world. Published data is not sufficient to clear assessment of efficacy of pharmacological and non-pharmacological treatment for those patients. The main goals of treatment of bronchiectasis are to prevent exacerbations, to control symptoms, to improve quality of life, and to slow down progression of the disease. This article is a review of published data on efficacy and a role of selected pharmacological therapies of bronchiectasis and bronchial clearance techniques in adult patients.

Key words: bronchiectasis, bronchial clearance, mucolytics, bronchodilators, inhaled antibiotics, macrolides.

For citation: Chikina S.Yu., Avdeev S.N. Current approaches to pharmacological treatment of adult patients with bronchiectasis. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (1): 71–86 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-71-86

Бронхоэктазы (БЭ) — это хроническое бронхолегочное заболевание, которое характеризуется кашлем, продукцией мокроты и рецидивирующей бронхиальной инфекцией, а также патологической дилатацией бронхов при рентгеновском исследовании.

БЭ могут сопровождать множество разнообразных заболеваний и патологических состояний. Дилатация бронхов может возникать при первичном структурном дефекте бронхиальной стенки, патологическом повышении давления внутри бронха или

повреждении эластической и хрящевой ткани в стенке бронха в результате воспалительного процесса. Воспалительный процесс в бронхиальной стенке может быть вызван респираторной инфекцией, ингаляционным поражением или эндогенными причинами (например, аутоиммунные заболевания). Легкие непрерывно подвергаются воздействию ингаляционных патогенов; при этом для связывания таких веществ и частиц и удаления их из дыхательных путей эволюционно выработался мощный механизм — в первую очередь это реснитчатый эпителий и подслизистые бокаловидные клетки, секретирующие слизь, которая образует наружный слой жидкости, выстилающей дыхательные пути. Под слоем слизи расположен слой перилимфарной жидкости, окутывающей реснички и обеспечивающей их нормальное функционирование. У здорового человека патогенные вещества и частицы захватываются слизью и транспортируются из дыхательных путей благодаря непрерывно движущимся ресничкам. Любой дефект в мукоцилиарном аппарате приводит к увеличению экспозиции патогенных веществ и частиц, что, в свою очередь, способствует прогрессированию инфекции, воспалению и может стать причиной формирования БЭ [1].

Причины развития БЭ подробно описаны в литературе [1] и включают многочисленные генетически детерминированные заболевания и синдромы — первичная цилиарная дискинезия, муковисцидоз (МВ), дефицит α_1 -антитрипсина, врожденные состояния (трахеобронхомаляция), хронические обструктивные заболевания легких (хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), бронхиальная астма (БА), первичные и вторичные иммунодефицитные состояния, острые и хронические инфекции дыхательных путей (туберкулез, нетуберкулезный микобактериоз (НТМ), пневмония, коклюш), системные заболевания (ревматические заболевания, воспалительные заболевания толстого кишечника). В 25–50 % случаев причина появления БЭ остается неизвестной (идиопатические БЭ) [1–3].

Современное понимание патогенеза БЭ основано на концепции «порочного круга», основными компонентами которой являются хроническая бронхиальная инфекция, воспаление, нарушение мукоцилиарного клиренса и структурные повреждения легких (рис. 1). Воспаление в БЭ носит преимущественно нейтрофильный характер, поскольку тесно связано с персистирующей бактериальной инфекцией. Хроническая инфекция дыхательных путей, чаще *Haemophilus influenzae* и *Pseudomonas aeruginosa*, реже *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* и *Enterobacteriaceae*, вызывает и поддерживает воспалительные процессы в бронхах. Перманентное обнаружение этих возбудителей в мокроте или бронхоальвеолярном смыве сопровождается нарастанием частоты обострений, снижением качества жизни (КЖ) и повышением летальности [4, 5]. Это особенно актуально для *P. aeruginosa*, при выявлении которой риск летального исхода повышается в 3 раза, а риск госпитализации — почти в 7 раз; при наличии



Рис. 1. Патогенез бронхоэктазов («порочный круг» воспаления)
Figure 1. The pathophysiology of bronchiectasis (“vicious circle” of inflammation)

указанной инфекции также добавляется примерно 1 обострение на 1 пациента в год [6].

Структурные изменения в бронхолегочной системе при БЭ представляют собой дилатацию бронхов, утолщение бронхиальной стенки и образование слизистых пробок; также могут поражаться мелкие дыхательные пути с развитием эмфиземы. Указанные изменения вкупе с гиперсекрецией и повышенной вязкостью мокроты приводят к ухудшению работы мукоцилиарного клиренса; > 70 % лиц с БЭ ежедневно откашливают мокроту, при этом лечение должно быть направлено на борьбу с застоем бронхиального секрета и образованием слизистых пробок в дыхательных путях, бронхиальной обструкцией и прогрессированием структурных изменений в бронхиальном дереве и окружающей легочной ткани [7].

Бронхиальная обструкция отмечается у > 50 % больных, но также возможны рестриктивные и смешанные нарушения легочной вентиляции, хотя у части пациентов с БЭ легочная функция не нарушена, при этом бронхиальная обструкция и нарушение диффузии газов в легких являются одной из причин одышки. Кроме того, одышка у лиц с БЭ обусловлена физической детренированностью и сопутствующими заболеваниями [8–11]. При одышке снижается повседневная толерантность к физическим нагрузкам (ТФН), что является одним из наиболее важных факторов при прогнозировании летального исхода [5, 12].

В литературе единое определение обострения БЭ отсутствует, однако обострения сопровождаются усилением клинической симптоматики, снижением КЖ, способствуют прогрессированию заболевания и являются основным источником затрат здравоохранения. При обострении усиливаются воспаление в дыхательных путях и системное воспаление [13], ускоряется прогрессирующее повреждение легких [14]. Помимо этого, более тяжелые и частые обострения связаны с более низким КЖ, выраженными повседневными симптомами [15], снижением легочной функции [16] и летальностью [12]. По данным Европейского регистра показано, что около 50 % пациентов с БЭ переносят как минимум 2 обострения в год, а 1/3 больных хотя бы 1 раз в год нуждаются в госпитализации по этому поводу [17].

Таким образом, целью ведения пациентов с БЭ является предотвращение обострений, уменьшение выраженности симптомов, улучшение КЖ и замедление прогрессирования заболевания. В данном обзоре литературы проанализированы современные подходы к консервативной терапии БЭ.

Помимо этиологии, больные с БЭ различаются по выраженности клинических проявлений, частоте обострений, степени нарушения легочной функции, колонизации различными микроорганизмами, что, с одной стороны, позволяет говорить о разных фенотипах БЭ, а с другой — является причиной значительной неоднородности результатов клинических исследований. В связи с этим стандартизированное лечение БЭ отсутствует, а доказательства эффективности применяемых сегодня методов, в т. ч. кинезиотерапии и длительной терапии макролидами, весьма ограничены.

J.D.Chalmers et al. (2015) предложен алгоритм лечения БЭ в зависимости от тяжести одышки и бронхиальной обструкции, вида и выраженности бактериальной колонизации, риска обострений и госпитализаций, распространенности БЭ при лучевом обследовании [3]. Принцип подбора терапии аналогичен пошаговому подходу, который используется в терапии ХОБЛ и БА (рис. 2).

Основные направления консервативной терапии БЭ включают методики, при которых улучшается бронхиальный клиренс, а также противовоспалительную терапию и длительную терапию антибактериальными препаратами (АБП) [3]. БЭ являются хроническим заболеванием, в связи с этим при их лечении во многом могут быть применены следующие общие принципы, используемые при терапии других хронических бронхолегочных заболеваний:

- отказ от курения: 7–18 % пациентов с БЭ являются активными курильщиками, поэтому, как и при любом хроническом бронхолегочном заболевании, курильщикам с БЭ следует настоятельно рекомендовать отказ от курения;
- при БЭ, как и при других хронических бронхолегочных заболеваниях, показана вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции, хотя конкретные данные о влиянии вакцинации на течение БЭ отсутствуют;
- терапия сопутствующих и фоновых заболеваний;
- легочная реабилитация, объем которой определяется тяжестью течения болезни и состоянием пациента.

При легком течении БЭ (отсутствие круглогодичных симптомов, редкие обострения) больные не нуждаются в ежедневной лекарственной терапии и использовании методик улучшения бронхиального клиренса; такая терапия необходима только во время обострения. При среднетяжелом течении БЭ (круглогодичные симптомы, легкая / среднетяжелая бронхиальная обструкция, обострения не чаще 2 раз в год, отсутствие госпитализаций по поводу обострения БЭ за предыдущие 2 года) пациент нуждается в ежедневном использовании методик улучшения бронхиального клиренса и ингаляционной терапии, а при частых обострениях возможна длительная антибактериальная терапия (АБТ). При тяжелом течении или сохранении симптомов (недостаточной эффективности терапии предыдущего уровня) к лечению добавляют ингаляционные АБП при персистирующей колонизации *P. aeruginosa*, по показаниям возможно хирургическое лечение, а при развитии хронической дыхательной недостаточности назначается длительная кислородо-

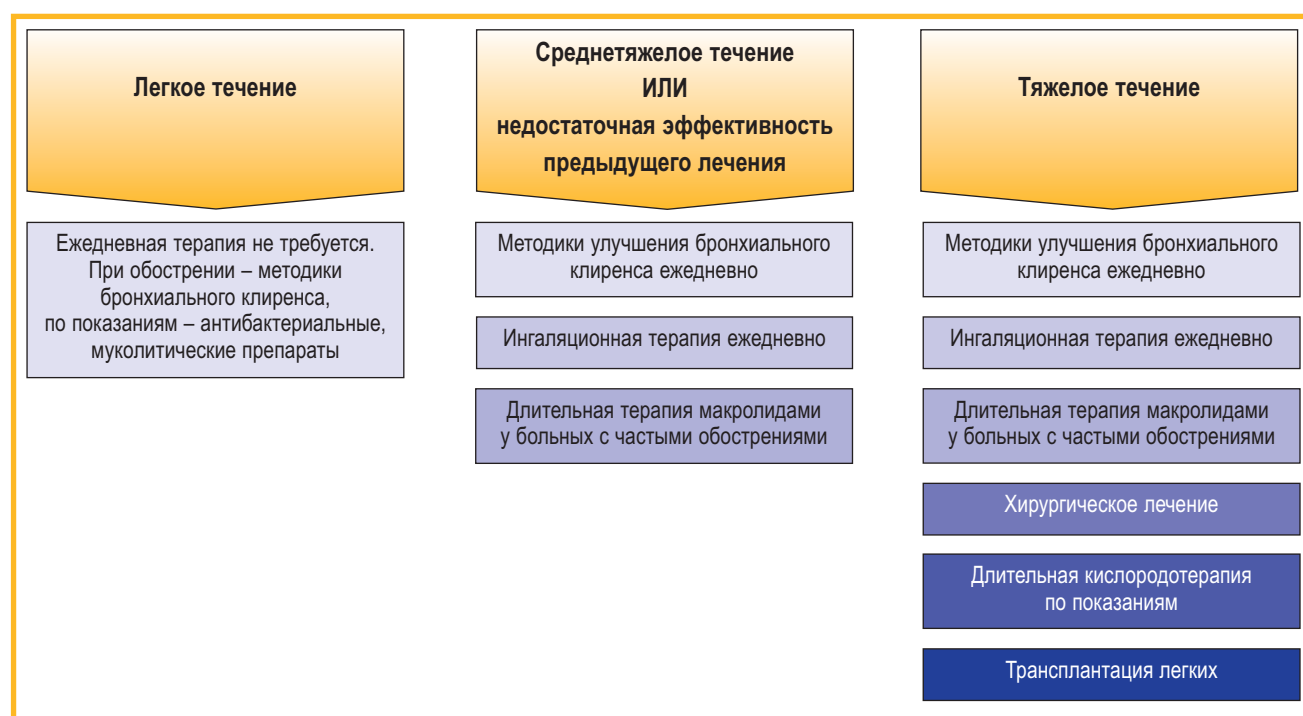


Рис. 2. Алгоритм пошаговой терапии бронхоэктазов (модифицировано из [17])
Figure 2. The algorithm of stepwise therapy of bronchiectasis (modified from [17])

терапия и обсуждается вопрос о трансплантации легких [3].

К сожалению, эффективность такого подхода в клинических исследованиях не изучалась, а в литературе доказательная информация о его целесообразности отсутствует; данный алгоритм разработан исключительно на клиническом опыте его авторов. Тем не менее указанный подход позволяет не только структурировать достаточно большой объем терапии, предлагаемой для лечения БЭ, но и снизить риск излишних назначений и необоснованного применения лекарственной терапии. Следует помнить, что назначение при БЭ необоснованно большого объема поддерживающей терапии сопряжено с неоправданными затратами времени и финансовых средств, что при отсутствии ощутимого улучшения неизбежно приведет к тому, что такие рекомендации не будут выполняться в полном объеме, а взаимопонимание между пациентом и врачом ухудшится.

Немедикаментозные методы улучшения бронхиального клиренса

Немедикаментозные методы, улучшающие бронхиальный клиренс (НМБК), направлены на улучшение эвакуации мокроты из бронхиального дерева с помощью нелекарственных средств. Существует немало подобных методов, включая дренажные положения тела, разнообразные дыхательные упражнения, аппараты, создающие положительное давление в дыхательных путях на выдохе, осцилляции и внешние воздействия на грудную стенку. Механизмы стимуляции мукоцилиарного клиренса при этом состоят в изменении легочных объемов, внутрилегочного давления и / или экспираторного потока, использовании гравитации либо в непосредственном воздействии компрессией или вибрацией на грудную стенку снаружи. При этих воздействиях меняются вязкоэластические свойства бронхиального секрета, могут усиливаться газожидкостное взаимодействие и частота биения ресничек бронхиального эпителия. В то же время клинические эффекты этих методов остаются неоднозначными. Проблемы в установлении эффективности подобных методов заключается в гетерогенности клинической картины и клинического течения БЭ у разных больных, включая разный объем мокроты и разную степень нарушения легочной вентиляции. Кроме того, эффективность лечения зависит от выраженности респираторных симптомов, степени воспаления и вида инфекции в дыхательных путях.

Эффективность различных НМБК проанализирована в систематическом обзоре библиотеки *Cochrane*. В обзор включены 7 параллельных и перекрестных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), по данным которых НМБК сравнивались с отсутствием такого лечения, имитацией НМБК или целенаправленным откашливанием у пациентов с БЭ ($n = 102$) в стабильном состоянии [18]. Длительность применения НМБК различалась — от однократного до более продолжи-

тельного (от 15–21 дней до 12 нед.). В исследованиях применялись и сравнивались в разных сочетаниях следующие НМБК:

- приборы, создающие положительное давление на выдохе (РЕР) и высокочастотные осцилляции в дыхательных путях («Флаттер», «Акапелла», «Аэробика» и т. п.). При таком воздействии у лиц с БЭ и гиперсекрецией снижается вязкость бронхиального секрета и облегчается его удаление из дыхательных путей;
- методика медленного выдоха при открытом надгортаннике (МВОН), которая состоит в выполнении МВОН от уровня функциональной остаточной емкости до уровня остаточного объема легких в положении больного лежа на боку на пораженной стороне. Механизм действия данной методики заключается в повышении сопротивления дыхательных путей и взаимодействии воздушного потока и жидкости (бронхиальной слизи). Бронхиальное сопротивление повышается за счет давления 2-го, расположенного выше легкого и средостения и, как результат, давления купола диафрагмы расположенной выше половины грудной клетки. В этих условиях МВОН позволяет избежать коллабирования дыхательных путей нижележащего пораженного легкого [19]. При дыхании пациент должен контролировать скорость выдоха, чтобы не допустить перекрытия дыхательных путей. В отличие от обычного дренажного положения, бронхиальный секрет не опускается вниз под действием гравитации, а наоборот, поднимается к проксимальным отделам дыхательных путей [20];
- высокочастотные осцилляции грудной стенки;
- дренажное положение тела.

Во всех исследованиях при использовании методов высокочастотной осцилляции грудной стенки, РЕР с осцилляциями, МВОН и других НМБК наблюдались уменьшение кашля и одышки, облегчение откашливания мокроты и значительное увеличение ее объема через 1–24 ч после сеанса. Об улучшении КЖ на фоне НМБК сообщается в большинстве работ. В то же время эти методики не повлияли на выраженность бронхиальной обструкции, хотя в некоторых исследованиях сообщается об уменьшении гиперинфляции легких (снижение функциональной остаточной и общей емкости легких, остаточного объема легких и соотношения инспираторной емкости и общей емкости легких). Все положительные эффекты НМБК быстро исчезали после прекращения лечения.

НМБК не оказывали влияния на газовый состав артериальной крови (парциальное напряжение кислорода и углекислого газа) и частоту обострений, однако наблюдение пациента в проанализированных исследованиях прекращалось сразу после завершения курса лечения; однако для оценки частоты обострений после курса НМБК его длительность была явно недостаточной.

О побочных эффектах НМБК не сообщается ни в одном исследовании.

К сожалению, малочисленность и неоднородность исследований по дизайну, продолжительности лечения, используемым приборам и конечным показателям не позволили суммировать полученные в них результаты и выработать единое заключение об эффективности НМБК в лечении БЭ.

В другом систематическом обзоре библиотеки *Cochrane* теми же авторами проанализировано влияние методик создания РЕР на КЖ, частоту обострений и госпитализаций у пациентов с БЭ по сравнению с другими НМБК [21]. В анализ вошли 9 рандомизированных параллельных или перекрестных исследований ($n = 213$). В исследованиях использовались РЕР с осцилляциями (приборы «Акапелла» или «Флаттер») либо без осцилляций. Используемые для сравнения в разных исследованиях НМБК различались.

Ежедневное использование РЕР в течение 4 нед. сопровождалось улучшением КЖ по сравнению с методикой активных циклов дыхания. Минимальное РЕР (3 занятия в течение 1 нед.) и РЕР с осцилляциями, используемые дважды в день в течение 4 нед., привели к такому же улучшению КЖ, связанному с кашлем, как и МВОН или аутогенный дренаж. Объем мокроты в исследованиях менялся по-разному — от значительного увеличения на фоне РЕР до сопоставимых количеств при использовании РЕР и других НМБК. Статические и динамические легочные объемы и параметры газообмена менялись одинаково на фоне использования РЕР и других НМБК. Опубликованные данные для установления влияния РЕР на частоту обострений и госпитализаций оказались недостаточными. Метаанализ не был выполнен из-за гетерогенности исследований. Сделан вывод, что влияние РЕР на КЖ, одышку, откашливание мокроты и легочную функцию аналогично другим НМБК, однако для выбора наиболее и наименее предпочтительных НМБК при БЭ существующей на сегодня информации недостаточно [21].

Опубликованы результаты плацебо-контролируемого РКИ (2018), посвященного методике МВОН при БЭ [19], отличительной особенностью которого являются его продолжительность (12 мес.) и использование только одной методики НМБК. У пациентов с БЭ ($n = 22$) в условиях стационара под наблюдением врача-реабилитолога 2 раза в день по 15 мин применялась методика МВОН. В случае двусторонних БЭ время занятий увеличивалось до 30 мин (по 15 мин для каждого легкого). Пациенты с БЭ, рандомизированные в группу плацебо ($n = 22$), 2 раза в день по 15 мин выполняли физические упражнения, направленные на растяжение мышц верхних конечностей и грудной клетки. При использовании методики МВОН в течение 1 года, начиная с 1-го дня лечения, наблюдалось увеличение объема мокроты, уменьшение выраженности кашля и, что особенно важно, снижение числа обострений с 2 (1–3,25) до 1 (0–2). В группе плацебо ($p = 0,042$) число обострений, наоборот, возросло с 1 (0,75–2,25) до 2 (1–3). Одновременно у лиц группы МВОН улуч-

шилось КЖ, оцененное по шкале респираторного вопросника Клиники Святого Георгия для больных ХОБЛ. Сообщается также о 80%-ной приверженности лечению в группе МВОН по сравнению с 75 % в группе плацебо ($p = 0,047$). Однако пока это единственное исследование такого дизайна и его результаты нуждаются в подтверждении.

Экспертами Европейского респираторного общества (*European Respiratory Society – ERS*) в последних клинических рекомендациях по ведению взрослых лиц с БЭ при хроническом продуктивном кашле или трудном откашливании мокроты рекомендуется использовать методики, улучшающие бронхиальный клиренс, с частотой занятий 1–2 раза ежедневно (*слабая рекомендация, низкое качество доказательств*). По мнению экспертов, взрослые с БЭ со сниженной ТФН должны вовлекаться в программы легочной реабилитации и регулярно заниматься физическими тренировками. Все мероприятия должны быть направлены на уменьшение симптомов и улучшение ТФН (*сильная рекомендация, высокое качество доказательств*) [22].

Учитывая широкий спектр НМБК, врач должен рекомендовать те из них, которые будут приемлемыми для данного пациента с учетом его пожеланий, образа жизни, стоимости оборудования, затрат времени и т. д.

Ингаляционная терапия

Ингаляционная терапия при БЭ используется прежде всего для облегчения откашливания мокроты. Наиболее широко с этой целью применяются ингаляции осмотических препаратов (изотонический (ИР) и гипертонический (ГР) растворы натрия хлорида (NaCl), маннитол) и некоторых муколитических препаратов (N-ацетилцистеин (НАС), дорназа альфа). Прием осмотических препаратов позволяет повысить гидратацию поверхности бронхиального эпителия и увеличить толщину слоя выстилающей ее жидкости, ускорив тем самым продвижение слизи по дыхательным путям. Воздействие ингаляционных муколитических препаратов направлено непосредственно на бронхиальный секрет, снижая его вязкость за счет химического взаимодействия с муцинами (НАС) или ДНК (дорназа альфа).

Гипертонический и изотонический растворы натрия хлорида

При ингаляции 3%-го ГР через небулайзер в течение 3 нед. влияния на частоту кашля не наблюдалось, однако установлено значительное облегчение откашливания мокроты [23]. В небольших исследованиях ($n = 68$) [23] на фоне ежедневных ингаляций ГР NaCl в течение 3 мес. показано достоверное уменьшение частоты обострений БЭ и госпитализаций по сравнению с плацебо, однако через 12 мес. эта разница нивелировалась.

Применение ИР NaCl изучалось в основном в сравнении с ГР NaCl. В систематический обзор *A. Hart et al.* включены 4 РКИ ($n = 113$). Длительность

лечения составляла от 7 дней до 12 мес. [24]. Увеличение объема откашливаемой мокроты и облегчение ее откашливания в меньшей степени наблюдалось в случае ингаляции ИР по сравнению с ГР. Тем не менее при ингаляции обоих растворов кашель уменьшался в одинаковой степени как через 3, так и через 12 мес. лечения [24].

В исследовании [25] отмечена меньшая частота обострений на фоне лечения ГР NaCl (2,14 обострения в год), чем на фоне лечения ИР (4,85 обострения в год), тогда как в исследовании [26] общее число обострений за 12 мес., число обострений, при которых требовалось назначение АБП, длительность обострений, а также число госпитализаций не различались между этими вариантами терапии.

По данным исследований также отмечены различия влияния ингаляций ГР и ИР NaCl на легочную функцию. В систематическом обзоре *B.J. Tarrant et al.* легочная функция через 3 мес. лечения на фоне ингаляций ГР значительно улучшилась по сравнению с ИР, но после исключения исследований с недостаточным числом больных этот эффект не наблюдался. В исследованиях, по данным которых показано улучшение легочной функции через 3 мес. ингаляций ГР, через 12 мес. лечения этот эффект также не определялся [23]. *F.Kellett et al.* и *C.H.Nicolson et al.* также не выявлено различий влияния ИР и ГР при БЭ на легочную функцию [26, 27], хотя работе *F.Kellett et al.* [25] через 3 мес. ингаляций ГР показатели форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) улучшились на 11,23 % (95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 8,6–13,9 %), а объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) – на 15,1 % (8,2–22,0 %).

Однозначное мнение о влиянии ИР и ГР на потребность в АБП также отсутствует. В исследовании *F.Kellett et al.* у пациентов с БЭ, получавших ингаляции ГР, потребность в АБП значительно снизилась по сравнению с группой больных, получавших ингаляции ИР (2,4 курса vs 5,4 курса в год; $p < 0,05$) [25], тогда как *C.H.Nicolson et al.* различий в потребности в АБП на фоне этих 2 вариантов лечения не выявлено [26].

Влияние ГР и ИР NaCl на бактериальную колонизацию бронхиального дерева оценивалось в единственном исследовании *C.H.Nicolson et al.* Через 12 мес. ингаляций 3%-го ГР либо ИР NaCl число образцов мокроты с колонизацией патогенными микроорганизмами уменьшилось с 55 и 60 % до 15 % в обеих группах соответственно [26].

Авторами всех систематических обзоров сделан вывод о том, что опубликованные исследования слишком малы, непродолжительны и неоднородны по дизайну и характеристикам пациентов, а результаты их неоднозначны, что не позволяет осуществить суммарный анализ влияния этих ингаляционных препаратов на частоту обострений и госпитализаций и потребность в АБП [23, 24].

Побочными эффектами ингаляционной терапии ГР NaCl были бронхоспазм, кашель, стеснение в груди и сердечно-сосудистые симптомы [23].

В связи с этим представляется целесообразным предлагать ингаляции ГР использованием бронходилатационных препаратов. При ингаляциях ИР никаких побочных эффектов не отмечено [23].

Совсем недавно опубликованы 2 исследования эффективности и безопасности применения ГР NaCl в сочетании с гиалуроновой кислотой (ГК) при БЭ. ГК – глюкозаминогликан, способный уменьшать индуцированный эластазой бронхоспазм и нормализовать водный баланс в дыхательных путях [28]. Терапия ингаляционными ИР, 7%-ным ГР NaCl и комбинацией 7%-го ГР NaCl с ГК (0,1%-ный раствор гиалуроната натрия) сравнивалась в рандомизированном двойном слепом перекрестном исследовании [28] у взрослых амбулаторных пациентов с БЭ ($n = 23$) в стабильном состоянии. Ингаляции проводились 1 раз в сутки в течение 4 дней; за 15 мин до ингаляций пациенты получали 200 мкг сальбутамола. При ингаляции ГР как в виде монотерапии, так и в сочетании с ГК отмечено значительное увеличение объема мокроты непосредственно во время ингаляций по сравнению с ИР, тогда как после ингаляций в течение всего дня объем мокроты в этих группах существенно уменьшался, особенно в группе монотерапии ГР. Выраженность кашля и легочная функция не изменялись ни в одной из групп. Переносимость комбинированных ингаляций ГР NaCl и ГК была несколько лучше по сравнению с таковой при получении только ГР; наиболее частыми побочными эффектами были раздражение в горле и кашель. Сделан вывод о сходной эффективности ингаляций ГР NaCl и его комбинации с ГК при более благоприятном профиле безопасности комбинированной терапии [28].

В наблюдательном открытом проспективном исследовании [29] сравнивалась безопасность применения 7%-го раствора NaCl и его комбинации с 0,1%-ным раствором ГК. Исследование с участием взрослых пациентов с БЭ ($n = 137$) в стабильном состоянии проводилось в условиях реальной клинической практики и продолжалось в течение 4 нед. Клинические эффекты лечения (объем мокроты, бактериальная колонизация и т. д.) не анализировались. Интересно, что из 45 пациентов с непереносимостью ингаляций 7%-го раствора NaCl закончить исследование смогли 57,8 %, которые получали ингаляции комбинацией 7%-го ГР и ГК, тогда как непереносимость 7%-го раствора NaCl достигала 68,9 %, несмотря на предварительную ингаляцию 200 мкг сальбутамола. В основном это были лица со сниженной легочной функцией. Точные механизмы, благодаря которым при приеме ГК уменьшается выраженность побочных эффектов ГР NaCl и улучшается его переносимость, пока не остаются неясными [29].

Маннитол при БЭ применяется в виде порошкового ингалятора. Благодаря осмотической активности он усиливает поступление воды в просвет дыхательных путей, за счет чего увеличивается толщина слоя жидкости, выстилающей поверхность бронхиального эпителия, и ускоряется транспорт бронхиального секрета. Кроме этого, предполагается, что

маннитол способен стимулировать высвобождение медиаторов, повышающих частоту биения ресничек бронхиального эпителия, а также разрывать водородные связи между молекулами муцинов [1].

В систематическом обзоре *B.J.Tarrant et al.* [23] при приеме маннитола через 52 нед. лечения число госпитализаций и обострений по сравнению с плацебо достоверно не изменилось; не наблюдалось также влияния на легочную функцию пациентов с БЭ ни через 12 нед., ни через 12 мес. (52 нед.) лечения, хотя в исследовании [30] на фоне лечения маннитолом число лиц, переносивших обострения в течение 1 года, уменьшилось с 31,3 до 21,9 % ($p = 0,027$); также со 124 до 165 дней увеличилось время до очередного обострения ($p = 0,021$). При ингаляциях маннитола у пациентов с БЭ в течение 12 нед. достоверно улучшилась ТФН (+ 22,3 мл в шаттл-тесте с возрастающей нагрузкой) по сравнению с плацебо и, хотя колонизация мокроты по сравнению с плацебо не изменилась, достоверно с 52,7 до 13,1 % уменьшилась частота обнаружения патогенных микроорганизмов [30].

Дорназа альфа, при приеме которой у больных МВ эффективно улучшается легочная функция и снижается частота обострений [31], при БЭ оказалась неэффективной. В исследовании *A.E.O'Donnell et al.* у лиц с немукосцидозными БЭ на фоне терапии дорназой альфа в дозе 2,5 мг в течение 24 нед. отмечено нарастание частоты обострений (относительный риск (*relative risk* — *RR*) — 1,35; 95%-ный ДИ — 1,01–1,79), снижение легочной функции, увеличение числа госпитализаций и потребности в АБП по сравнению с плацебо [32]. При увеличении дозы препарата до 5 мг в сутки показатели легочной функции, КЖ, вязкость мокроты и выраженность одышки также не различались в группах активного лечения и плацебо [33].

В систематическом обзоре *B.J.Tarrant et al.* через 24 нед. лечения дорназой альфа риск обострений в целом составил 0,95 vs 0,71 в группе плацебо (*RR* — 1,35), частота госпитализаций — 0,39 и 0,21 соответственно (*RR* — 1,85), а ОФВ₁ снизился на 1,8 % ($p < 0,05$) при отсутствии влияния на КЖ, мукоцилиарный клиренс и гнойный характер мокроты [23]. В связи с полученными результатами экспертами ERS применять рекомбинантную человеческую ДНКазу (дорназа альфа) у взрослых с немукосцидозными БЭ не рекомендуется (*сильная рекомендация, среднее качество доказательств*) [22].

Несмотря на широкое применение НАС в клинической практике, в доступной литературе исследования об использовании ингаляционного НАС при БЭ отсутствуют [3].

Бронхолитические препараты

Роль бронхолитических препаратов при лечении БЭ оценивалась всего в нескольких исследованиях. В исследовании *J.A.Hassan et al.* (1999) изучался острый бронходилатационный ответ на терапию короткодействующими β_2 -агонистами (КДБА) (фенотерол) и антихолинергическими препаратами

(ипратропия бромид) в разных дозах. Из пациентов с БЭ ($n = 24$) положительный бронходилатационный тест (прирост ОФВ₁ > 15 %) получен в 45,8 % случаев, при этом в 54,2 % из них отмечен положительный кожный тест с панелью из 9 аллергенов [34].

H.J.Jeong et al. выполнено ретроспективное исследование с участием взрослых пациентов с БЭ ($n = 166$), которые по назначению лечащих врачей в течение 3–12 мес. получали длительно действующие β -агонисты (ДДБА), длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХП) или ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС). Исходно положительный бронходилатационный тест был получен в 25,3 % случаев. Через 3–12 мес. лечения легочная функция достоверно улучшилась в 34,3 % случаев (прирост ОФВ₁ как минимум на 12 % и на 200 мл от исходного). Среди этих больных преобладали мужчины, бывшие или активные курильщики с исходно более низкой легочной функцией [35]. Сделан вывод, что при БЭ и положительном бронходилатационном тесте имеются прямые показания к назначению длительно действующих бронходилататоров, однако в случае отрицательного бронходилатационного теста и бронхиальной обструкции при приеме этих препаратов также может быть получен положительный эффект.

Эксперты ERS полагают, что длительно действующие бронходилататоры не должны назначаться взрослым больным с БЭ в обязательном порядке (*условная рекомендация, очень низкое качество доказательств*), но могут использоваться при выраженной одышке (*слабая рекомендация, очень низкое качество доказательств*). Доказательства целесообразности применения бронходилататоров у пациентов с БЭ, не испытывающих одышку, отсутствуют [22]. Кроме того, бронходилататоры могут применяться перед занятиями дыхательной гимнастикой, ингаляциями мукоактивных препаратов и АБП для улучшения переносимости терапии (*качественная клиническая практика, не прямые доказательства*). С другой стороны, если БЭ сопутствуют другим обструктивным заболеваниям легких (БА, ХОБЛ), их наличие не должно служить поводом для прекращения бронходилатационной терапии (*качественная клиническая практика, не прямые доказательства*) [22].

Ингаляционные глюкокортикостероиды

Несколько исследований последних лет были посвящены роли иГКС в терапии БЭ.

Первое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование выполнено *K.W.Tsang et al.* (1999). Пациенты с БЭ получали ингаляционный флутиказон 500 мкг 2 раза в день или плацебо в течение 4 нед. По окончании лечения у лиц, получавших флутиказон, достоверно снизилась концентрация интерлейкина (IL)-1, IL-8 и лейкотриена В₄ в мокроте и недостоверно — концентрация фактора некроза опухоли- α по сравнению с группой плацебо. В то же время число лейкоцитов и бактериальная нагрузка в мокроте, а также легочная функция не изменились [36]. Полученные

результаты отнесены на счет непродолжительного срока исследования; при этом в 2005 г. выполнено аналогичное исследование длительностью 12 мес. Через 12 мес. лечения ингаляционным флутиказоном в дозе 500 мкг в сутки у пациентов с БЭ ($n = 86$) достоверных различий между группами флутиказона и плацебо по частоте обострений, легочной функции и степени гнойности мокроты, включая лиц с инфекцией *P. aeruginosa*, снова не получено, хотя терапия флутиказоном привела к некоторому уменьшению кашля [36].

Эффективность применения разных доз иГКС (флутиказона пропионат 250 или 500 мкг 2 раза в день) в течение 6 мес. по сравнению с отсутствием лечения иГКС у пациентов с БЭ ($n = 93$) оценивалась М.А.Мартинез-Гарсия *et al.* [37]. За период лечения ни в одной из групп не наблюдалось достоверных изменений легочной функции, колонизации микроорганизмами в мокроте, частоты и тяжести обострений, хотя уже через 1 мес. лечения отмечено значительно уменьшение одышки, кашля, объема мокроты, потребности в КДБА и улучшения КЖ, причем эти эффекты были достоверно более выражены при приеме флутиказона в дозе 1 000 мкг в сутки по сравнению с 500 мкг в сутки. Эти улучшения сохранялись до конца исследования. Однако частота побочных эффектов была выше при более высокой дозе иГКС.

По данным систематического обзора библиотеки *Cochrane* (2018), включившего 7 РКИ с участием взрослых пациентов с БЭ ($n = 380$), в большинстве исследований влияния иГКС на легочную функцию и частоту обострений БЭ не получено. В то же время разные конечные показатели и продолжительность исследований, небольшие размеры выборок, высокий риск систематических ошибок, заложенный в дизайне некоторых исследований, и малочисленность самих исследований не позволили рекомендовать иГКС для повседневной терапии БЭ. При оценке по системе GRADE также отмечено низкое качество полученных результатов [38].

При проведении более поздних исследований в терапии БЭ использовались фиксированные комбинации иГКС / ДДБА и более дифференцированно анализировались результаты. Так, для участия в наблюдательном исследовании *P.Wei et al.* отбирались только лица с частыми обострениями (≥ 2 в год), при этом группы пациентов с разной тяжестью бронхиальной обструкции и наличием / отсутствием инфекции *P. aeruginosa* анализировались отдельно, аналогично принципам назначения иГКС при ХОБЛ [39]. Часть больных ($n = 60$) получали стандартную терапию и фиксированную комбинацию иГКС / ДДБА (флутиказон / сальметерол 250 мкг 2 раза в день) в течение 12 мес., остальные ($n = 60$) — только стандартную терапию. На фоне добавления комбинации иГКС / ДДБА к стандартной терапии достоверно уменьшилась частота обострений (1 (0–2) vs 2 (1–4) в контрольной группе; $p = 0,021$). Легочная функция улучшилась при исходно тяжелой бронхиальной обструкции (0,76 мл

vs –0,1 мл в контрольной группе; $p = 0,001$); аналогичная тенденция выявлена и в случаях с инфекцией *P. aeruginosa*. Достоверной динамики легочной функции при исходно более легкой бронхиальной обструкции не получено.

При добавлении иГКС / ДДБА к стандартной терапии БЭ наблюдалось уменьшение одышки, потребности в КДБА и улучшение КЖ. Терапия не оказала влияния на микробиологический спектр мокроты, в то же время роста грибковой инфекции на фоне терапии иГКС не отмечено. При добавлении иГКС / ДДБА к терапии БЭ установлено уменьшение клинических симптомов и снижение частоты обострений, а при хронической инфекции *P. aeruginosa* и тяжелой бронхиальной обструкции — замедление скорости снижения легочной функции [39].

Похожие результаты опубликованы в исследовании М.А.Мартинез-Гарсия *et al.* При сравнении эффективности и безопасности высоких доз иГКС (будесонид 1 600 мкг в сутки) с фиксированной комбинацией иГКС / ДДБА (будесонид / формотерол 18 / 640 мкг в сутки) через 12 мес. лечения в группе комбинированной терапии выявлено более выраженное уменьшение одышки, кашля и потребности в КДБА, аналогичным образом изменилось и КЖ. В исследовании доказана более высокая эффективность комбинированной терапии иГКС / ДДБА по сравнению с терапией только иГКС при одновременном снижении частоты побочных эффектов, связанных с терапией иГКС [40].

Таким образом, при добавлении к терапии больных БЭ без БА фиксированной комбинации иГКС / ДДБА, так же, как при ХОБЛ и тяжелой бронхиальной обструкции и частых обострениях (≥ 2 эпизодов в год), наблюдаются уменьшение выраженности симптомов, частоты обострений и замедление скорости снижения легочной функции.

Некоторыми исследователями высказываются опасения, что при любой ингаляционной терапии БЭ повышается риск кровохарканья. *J.K.Lee et al.* (2014) опубликованы результаты ретроспективного перекрестного исследования «случай–контроль» с участием пациентов с БЭ ($n = 192$; средний возраст — 68 лет), госпитализированных по поводу кровохарканья. Проанализированы случаи использования различных ингаляторов — фиксированных комбинаций иГКС / ДДБА (флутиказон / сальметерол и будесонид / формотерол), ДДАХП (тиотропия бромид) и КДБА (сальбутамол) и их влияние на риск развития кровохарканья [41]. Средний период от последнего назначения ингаляционной терапии до развития кровохарканья составил 53 дня. В период использования ингаляторов риск кровохарканья возрастал в 3,5 раза (отношение шансов (*odds ratio* — OR) — 3,51; 95%-ный ДИ — 1,96–6,28) по сравнению с контрольным периодом (180–210 дней до развития кровохарканья). Риск кровохарканья был сходным для комбинаций иГКС / ДДБА и КДБА (OR — 2,62; 95%-ный ДИ — 1,25–5,45) и 2,51; 95%-ный ДИ — 2,23–5,15 соответственно), тогда как прием тиотропия бромида не оказывал достоверного влияния на

риск кровохарканья (OR — 1,50; 95%-ный ДИ — 0,68–3,32).

Аналогичные результаты опубликованы *E.J.Jang et al.* (2015). В ретроспективном исследовании «случай–контроль» проанализированы данные пациентов с БЭ ($n = 62\ 530$), перенесших кровохарканье ($n = 6\ 180$), и тщательно подобранного контроля ($n = 27\ 486$). При использовании короткодействующих антихолинергических ингаляционных препаратов риск кровохарканья повышался в 1,6 раза (OR — 1,6; 95%-ный ДИ — 1,1–1,4), при приеме ДДАХП и КДБА — в 1,2 раза (OR — 1,2; 95%-ный ДИ — 1,1–1,2; OR — 1,2; 95%-ный ДИ — 1,1–1,2 соответственно) в прямой зависимости от дозы препарата [42]. Объяснения полученным результатам не найдено, однако сделано предположение, что причина кроется в вазодилатирующем влиянии β -агонистов. ДДАХП тоже оказывают вазодилатирующее воздействие, однако оно гораздо менее выражено, чем у β -агонистов [41]. Интересно, что такие факторы, как сопутствующая патология, выраженность бронхиальной обструкции и тяжесть БЭ не оказывали влияния на риск кровохарканья [41].

Данная информация может послужить поводом для новых исследований, но пока эксперты ERS считают, что ингаляционная терапия при БЭ достаточно безопасна, а риск осложнений низок. В то же время эксперты полагают, что ИГКС не являются обязательным компонентом терапии взрослых пациентов с БЭ (*условная рекомендация, низкое качество доказательств*), однако если эти препараты необходимы для лечения сопутствующих БА или ХОБЛ, наличие БЭ не должно рассматриваться как противопоказание к такой терапии (*совет качественной клинической практики, косвенные доказательства*) [22].

Ингаляционные антибактериальные препараты

При обострениях немуковисцидозных БЭ используются пероральные и внутривенные АБП. Плацебо-контролируемые РКИ эффективности АБТ как таковой при обострениях БЭ отсутствуют [43], хотя специалистами ERS и Британского торакального общества рекомендуется назначать АБП при обострении БЭ, которые сопровождаются нарастанием клинических симптомов (усиление кашля и гнойного характера мокроты, увеличение объема и ухудшение ее откашливания), присоединением хрипов, одышки, кровохарканья или без таковых, системных воспалительных реакций на фоне обострения [43]. Эксперты делают акцент на том, что наличие гнойной или слизисто-гнойной мокроты либо выделение в мокроте патогенных микроорганизмов в отсутствие других перечисленных признаков не является показанием к назначению АБТ [43]. Рекомендация длительность АБТ при обострении составляет 14 дней [22].

Разработаны также стратегии долговременной АБТ при БЭ, прежде всего, с целью эрадикации *P. aeruginosa* и метициллин-резистентного *S. aureus* либо снижения хронической бактериальной коло-

низации и уменьшения выраженности клинических симптомов и частоты обострений [44]. В стратегии долговременной АБТ предпочтение отдается ингаляционным АБП, которые позволяют создать высокую концентрацию препарата в дыхательных путях при снижении системной абсорбции и уменьшении риска системных побочных эффектов. В то же время хроническое воспаление в дыхательных путях может вызывать бронхоконстрикцию, которая наряду с образованием слизистых пробок в бронхах может затруднить поступление ингаляционных АБП в бронхиальное дерево [44].

Первоначально для ингаляционной терапии использовались внутривенные лекарственные формы АБП, что было не вполне правильно, т. к. растворы для ингаляций не должны содержать консервантов, должны быть апиrogenными и иметь определенную pH, приближенную к нейтральной, а также определенную осмолярность для минимизации негативных реакций дыхательных путей (кашель, бронхоспазм) и улучшения поступления препарата в дистальные отделы бронхиального дерева [45]. В настоящее время существуют специальные ингаляционные лекарственные формы тобрамицина, гентамицина, амикацина, колистиметата (колистина), азтреонама и ципрофлоксацина. Тобрамицин, колистин и ципрофлоксацин используются в виде порошковых ингаляторов или растворов для небулайзера, гентамицин, амикацин и азтреонам — в виде растворов для небулайзера.

В систематический обзор и метаанализ *A.M. Brodt et al.* вошли 12 РКИ с участием взрослых пациентов с немуковисцидозными БЭ ($n = 1\ 264$) в клинически стабильном состоянии, но с признаками хронической инфекции дыхательных путей, которые получали ингаляционные амикацин, азтреонам, ципрофлоксацин, колистин, гентамицин или тобрамицин. Длительность лечения составила от 4 нед. до 12 мес. Получена достоверная разница степени снижения бактериальной нагрузки в мокроте на фоне лечения этими АБП (RR — 4,2; 95%-ный ДИ — 1,62–10,64; $p = 0,003$) по сравнению с лечением в контрольных группах с максимальным эффектом от ципрофлоксацина и минимальным — от колистина; аминогликозиды занимали промежуточное положение. Этот эффект не зависел от вида колонизирующего микроорганизма и был одинаковым при инфицировании как *P. aeruginosa*, так и другими патогенными возбудителями [46]. Однако серьезной проблемой ингаляционной АБТ является возврат плотности бактериальной нагрузки *P. aeruginosa* в мокроте к исходным значениям спустя короткое время (от нескольких дней до 3 мес.) после завершения курса эффективной терапии [47].

В России эффективность ингаляционных АБП у взрослых лиц с немуковисцидозными БЭ изучалась в единичных исследованиях. Описана серия из 3 клинических случаев (2011) лечения взрослых пациентов с немуковисцидозными БЭ, инфицированных *P. aeruginosa*, небулизированным тобрамицином в течение 14 дней, при этом наблюдение про-

должалось еще в течение 2,5 мес. после завершения АБТ [48]. В результате у 1 из 3 пациентов удалось эрадикаровать *P. aeruginosa*, однако к концу наблюдения этот возбудитель снова определялся в мокроте; в 2 случаях бактериальная нагрузка в мокроте уменьшилась. Ингаляционный тобрамицин привел к клиническому улучшению (уменьшение объема мокроты в 2–3 раза) и снижению уровня С-реактивного белка (СРБ) в крови.

Комбинированный препарат тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат представляет собой сочетание муколитического препарата НАС и АБП тиамфеникола и предназначен не просто для муколитической терапии, а непосредственно для лечения острой инфекции верхних и нижних дыхательных путей. У взрослых с БЭ препарат мало использовался в клинических исследованиях, поэтому о его эффективности можно судить лишь по отдельным результатам, к сожалению, невысокого доказательного уровня. Российские ученые С.И.Овчаренко и В.А.Капустина применяли тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат в терапии взрослых лиц с обострением немуковисцидозных БЭ в течение 6 дней [49]. Исследование было открытым нерандомизированным, больные с БЭ ($n = 10$) составляли одну из групп. На фоне терапии уменьшилась клиническая симптоматика, оцененная в баллах, достоверно снизился уровень СРБ в крови и лейкоцитоз мокроты, достигнута эрадикация *Streptococcus pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*. Отмечены хорошая переносимость ингаляций и отсутствие не только негативного влияния на легочную функцию, но и клинических проявлений бронхоспазма.

Эрадикация *P. aeruginosa* возможна только в случае недавнего инфицирования. При хронической инфекции эрадикаровать *P. aeruginosa* крайне сложно, поэтому в такой ситуации АБТ проводится с целью снижения бактериальной нагрузки в мокроте, уменьшения воспаления в дыхательных путях и предотвращения обострения [45]. При использовании практически всех ингаляционных АБП при немуковисцидозных БЭ значительно уменьшался риск обострений по сравнению с контрольными группами (RR – 0,72; 95%-ный ДИ – 0,55–0,94; $p = 0,02$) [46]. Время до развития очередного обострения составило 168 дней при лечении колистинном vs 103 дней в группах плацебо ($p = 0,038$) [50] и 120 дней vs 61,5 дня при лечении гентамицином или плацебо соответственно ($p = 0,02$) [51].

Опубликованы результаты 2 рандомизированных плацебо-контролируемых двойных слепых международных исследований III фазы в параллельных группах RESPIRE-1 и RESPIRE-2 (2018), по результатам которых в течение 48 нед. оценивалось влияние порошкового ингалятора ципрофлоксацина на обострения у лиц с немуковисцидозными БЭ, перенесшими ≥ 2 обострений за предшествующие 12 мес. При включении в исследование высевались как *P. aeruginosa*, так и непсевдомонадные микроорганизмы (*H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia*

cepacia). Ингаляционный ципрофлоксацин назначался 2 раза в день 14-дневными курсами с интервалами в 14 дней либо 28-дневными курсами с интервалами в 28 дней [52, 53]. По данным исследования RESPIRE-1, при использовании ингаляционного ципрофлоксацина в режиме дозирования «14 дней через 14 дней» частота обострений достоверно снизилась на 39 % по сравнению с плацебо и увеличилось время до развития очередного обострения (> 336 дней vs 186 дней в группе плацебо (риск обострений (*hazard ratio*) – 0,53; 97,5%-ный ДИ – 0,36–0,80; $p = 0,0005$), однако при режиме дозирования «28 дней через 28 дней» достоверных отличий от группы плацебо по этим показателям не получено [52]. В исследовании RESPIRE-2 с тем же дизайном, но при наборе пациентов в других странах, в основном в Азии и Восточной Европе, и другой статистической обработкой результатов достоверных отличий от плацебо ни при одном из режимов терапии не получено [53]. Несовпадение результатов объясняется значительной этнической, географической и эндофенотипической гетерогенностью заболевания [54].

В последние годы разработаны новые лекарственные формы для некоторых ингаляционных АБП – препараты с двойным высвобождением, которые представляют собой комбинацию липосомальной (инкапсулированной) и обычной (свободной) форм АБП. Свободный компонент начинает действовать сразу после ингаляции, а липосомальный высвобождается медленно, в течение 24 ч. Это повышает удобство лечения, т. к. позволяет назначать препарат 1 раз в сутки вместо 2–3 ежедневных ингаляций, а также достичь стабильной концентрации АБП в дыхательных путях при минимизации местных и системных побочных эффектов [55]. В настоящее время опубликованы результаты клинических исследований с применением ципрофлоксацина с двойным высвобождением.

В РКИ II фазы ORBIT-2 больные получали препарат в течение 3 циклов «28 дней через 28 дней». Препарат проявил мощную антипсевдомонадную активность – через 28 дней лечения плотность *P. aeruginosa* в мокроте снизилась в среднем на $-4,2 \pm 3,7 \log_{10}$ КОЕ / г по сравнению с $-0,08 \log_{10}$ КОЕ / г в группе плацебо ($p = 0,002$), при этом время до развития очередного обострения увеличилось на 76 дней ($p = 0,046$ по сравнению с плацебо). Частота побочных эффектов в группах при лечении ципрофлоксацином с двойным высвобождением и плацебо была одинаковой [56].

Недавно завершены еще 2 двойных слепых плацебо-контролируемых РКИ III фазы ORBIT-3 и ORBIT-4 с участием пациентов с немуковисцидозными БЭ и инфекцией *P. aeruginosa*. В отличие от предыдущих исследований, продолжительность этих РКИ была больше предыдущих – 48 нед., или 6 циклов лечения «28 дней через 28 дней». Кроме того, комплаенс пациентов повышался благодаря возможности использования ингаляционного ципрофлоксацина с двойным высвобождением 1 раз в сутки.

Основным конечными показателями также явились время до развития очередного обострения и частота всех обострений и отдельно — тяжелых обострений, при которых требовались госпитализация или назначение внутривенных АБП. Согласно суммарным результатам этих исследований продемонстрировано, что при использовании ципрофлоксацина с двойным высвобождением значительно увеличивается время до развития очередного обострения и сокращается число обострений в целом и тяжелых обострений в частности, при этом антипсевдомонадная активность ципрофлоксацина и минимальная ингибирующая концентрация для *P. aeruginosa* сохранялись в течение всего периода исследований. По данным этих исследований также подтверждена безопасность препарата [57], а при дальнейших исследованиях в этой области должны быть установлены оптимальные режимы ингаляционной АБТ при разных фенотипах и вариантах течения БЭ.

Ни один из ингаляционных АБП — колистин, ципрофлоксацин, гентамицин и тобрамицин — не влиял на легочную функцию и газовый состав артериальной крови [47].

Использование ингаляционных АБП широко изучалось у больных МВ и в гораздо меньшей степени — при немукковисцидозных БЭ. В связи с этим в настоящее время для выработки четких показаний к их назначению при немукковисцидозных БЭ доказательной информации недостаточно и во многих случаях ингаляционные АБП применяются на основании клинического опыта, полученного для больных МВ. Однако в последние годы, когда в мире

стали разворачиваться крупные РКИ с участием лиц с немукковисцидозными БЭ, выявлено, что переносимость и эффективность ингаляционных АБП у больных этих категорий может серьезно различаться. Так, лечение ингаляционным азтреонамом при немукковисцидозных БЭ в интермиттирующем режиме («28 дней через 28 дней») сопровождалось высокой частотой побочных эффектов, в первую очередь — нарастанием одышки и кашля, что явилось причиной досрочного прекращения лечения в 20 % случаев по сравнению с 3 % — в группе плацебо, при этом положительного влияния ни на частоту обострений, ни на КЖ не достигнуто. В связи с получением такого результата дальнейшие исследования эффективности этого ингаляционного АБП при немукковисцидозных БЭ были приостановлены [58]. Аналогичная ситуация сложилась и с ингаляционным тобрамицином, при терапии которым у больных БЭ, инфицированных *P. aeruginosa*, значительно снижалась бактериальная нагрузка в мокроте. Однако прием тобрамицина не оказал влияния на частоту обострений [59, 60], но при этом отмечено существенное усиление кашля (41 % vs 24 % в группе плацебо; $p = 0,1$) и одышки (32 % vs 8 % соответственно; $p = 0,001$), а также появление боли в грудной клетке (19 % vs 0 % соответственно; $p = 0,01$) и хрипов (16 % vs 0 %; $p = 0,01$) [60].

Значительно лучше переносится больными с немукковисцидозными БЭ ингаляционный гентамицин. В исследовании *M.P. Murray et al.* плохая переносимость терапии послужила причиной досрочного прекращения исследования всего в 2 случаях из 32

Таблица
Эффекты ингаляционных антибактериальных препаратов и длительной терапии макролидами у взрослых больных с немукковисцидозными бронхоэктазами [44–47, 55]

Table
Effects of inhaled antibiotics and long-term treatment with macrolides in adult patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis [44–47, 55]

Показатель	Тобрамицин	Гентамицин	Ципрофлоксацин	Колистин	Ципрофлоксацин с двойным высвобождением	Макролиды
Снижение бактериальной нагрузки в мокроте	+	+	+	+		
Снижение нагрузки <i>P. aeruginosa</i> в мокроте	+	+	+	+	+	
Уменьшение объема и густоты мокроты	+	–	+	–		
Снижение уровня системных маркеров воспаления (С-реактивного белка)	+	+	+			–
Уменьшение частоты обострений	–	+	–		+	+
Увеличение времени до очередного обострения		+	±	+	+	+
Снижение частоты госпитализаций	+		+			+
Повышение качества жизни	–	+		+	–	±
Улучшение легочной функции	–	–	–	–	–	±

Примечание: + — наличие эффекта; – — отсутствие эффекта; ± — в разных исследованиях эффект непостоянный.

Note. +, the treatment is effective; –, the treatment is not effective; ±, the effect is not consistent in different studies.

при отсутствии таких пациентов в группе плацебо, однако в 21,9 % случаев ингаляции гентамицина вызывали бронхоспазм по сравнению с 6 % ингалировавших физиологический раствор в качестве плацебо. Терапия ингаляционным гентамицином ежедневно 2 раза в день в течение 12 мес. не вызвала ни одного случая ото- или нефротоксичности [51].

Основные эффекты ингаляционных АБП и длительной терапии макролидами у взрослых лиц с немуковисцидозными БЭ приведены в таблице.

Длительная ингаляционная АБТ может оказывать негативное влияние на легочную функцию, приводя к небольшому, но статистически значимому снижению ОФВ₁ [46]. Бронхоспазм был наиболее частым побочным эффектом ингаляционной АБТ при немуковисцидозных БЭ (RR — 2,96; 95%-ный ДИ — 1,30–6,73; $p = 0,01$), прежде всего при лечении ингаляционным гентамицином и реже — ингаляционным ципрофлоксацином и колистином [46].

В последние годы опубликованы результаты первых клинических исследований применения ингаляционного колистина в виде порошкового ингалятора, небулизированного раствора левофлоксацина и небулизированного раствора фосфомидина / тобрамицина при МВ, но пока нет данных об их использовании при немуковисцидозных БЭ [45].

На сегодняшний день ни один ингаляционный АБП не имеет официального разрешения к применению при немуковисцидозных БЭ ни в США, ни в странах Европы [47].

Эксперты ERS полагают, что длительная терапия ингаляционными АБП может назначаться взрослым больным с БЭ и хронической инфекцией *P. aeruginosa* (условная рекомендация, среднее качество доказательств), а также пациентам, не инфицированным *P. aeruginosa*, при противопоказаниях, непереносимости или неэффективности пероральных АБП (условная рекомендация, низкое качество доказательств) [22].

При назначении пациентам с БЭ нескольких препаратов для ингаляции следует обратить внимание на очередность ингаляций, которая рекомендуется экспертами ERS [22]:

- бронходилататоры;
- муколитические препараты;
- использование методик бронхиального клиренса для эффективного откашливания мокроты;
- ингаляционные АБП.

К сожалению, пока в России современные АБП для ингаляционного использования практически недоступны, и врачи вынуждены при необходимости рекомендовать ингаляции растворов для внутривенного введения, что не совсем правильно, поскольку эти растворы, как правило, содержат консерванты, а их рН и осмолярность неприемлемы для ингаляционного введения, что может ухудшить переносимость такой терапии. Остается надеяться, что в ближайшие годы на российском фармацевтическом рынке будут зарегистрированы специальные ингаляционные формы гентамицина, ципрофлоксацина и других АБП.

Макролиды

Среди множества АБП макролиды занимают особое место, т. к. в низких дозах и при длительном применении они проявляют иммуномодулирующие и противовоспалительные свойства [61]. Возможность применения указанных свойств макролидов при БЭ изучалась с 1990-х годов, однако полученные результаты неоднозначны. К сегодняшнему дню опубликованы 11 хорошо спланированных РКИ, перекрестных или в параллельных группах, в которых оценивалась эффективность длительной терапии макролидами у взрослых лиц с БЭ ($n = 690$) по сравнению либо с плацебо, либо с отсутствием АБТ. Продолжительность исследований составляла от 8 нед. до 24 мес. В большинстве исследований использовался азитромицин в дозах 750–1 750 мг в неделю, реже — рокситромицин в дозах 1 050–2 100 мг в неделю или эритромицин в дозе 3 500 мг в неделю, частота приема составляла от 2 раз в сутки до 1 раза в неделю. Результаты этих исследований суммированы в систематическом обзоре и метаанализе C. Kelly et al. [62].

В исследовании EMBRACE при терапии азитромицином 500 мг 3 раза в неделю в течение 6 мес. частота обострений, при которых требовалась АБТ, снизилась почти на $\frac{2}{3}$ (0,59 эпизода на 1 больного в группе азитромицина и 1,57 — в группе плацебо). Эффект азитромицина сохранялся в течение 6 мес. после завершения терапии [63]. В исследовании BAT через 12 мес. терапии азитромицином в дозе 250 мг в сутки число больных, перенесших хотя бы 1 обострение, составило 46,5 % vs 80 % в группе плацебо, что соответствовало снижению риска обострений на 34 % [64]. В исследовании BLESS больные с БЭ получали эритромицин 400 мг 2 раза в день в течение 12 мес. К концу исследования частота обострений составила 1,29 эпизода на 1 больного в группе эритромицина и 1,97 — в группе плацебо (отношение шансов — 0,57; $p = 0,003$) [65]. По данным метаанализа базы данных Cochrane показано, что при длительной терапии макролидами в целом достоверно снижалась частота обострений по сравнению с плацебо (доказательства среднего качества), однако наиболее эффективным оказался азитромицин (OR — 0,23; 95%-ный ДИ — 0,13–0,40), тогда как эффект эритромицина не отличался от плацебо. При приеме азитромицина также увеличивалось время до развития очередного обострения [64].

В систематическом анализе [66] с использованием статических методов непрямого корректированного сравнения двух видов лечения также получено достоверное снижение частоты (RR — 0,45; 95%-ный ДИ — 0,36 — 0,55) и числа обострений за период исследования (RR — 0,64; 95%-ный ДИ — 0,54–0,76) на фоне длительной терапии макролидами; однако отмечена значительная неоднородность в результатах исследований, обусловленная, вероятно, разными режимами терапии. При анализе частоты обострений эффекты азитромицина и эритромицина были сходными, данные для рокситромицина отсут-

ствовали; при анализе числа обострений на 1 больного за период исследований эффект эритромицина и рокситромицина был статистически недостоверным (RR — 0,87; 95%-ный ДИ — 0,68–1,11 и 0,66; 95%-ный ДИ — 0,41–1,06 соответственно) в отличие от азитромицина (RR — 0,52; 95%-ный ДИ — 0,4–0,67). Это позволило сделать вывод о том, что, хотя при терапии всеми макролидами частота обострений БЭ и снижается, азитромицин может быть более эффективным. В то же время следует учесть, что эффективность рокситромицина изучалась в единственном исследовании, однако в будущем эти результаты могут быть пересмотрены.

Несмотря на положительное влияние на обострения БЭ, частота госпитализаций по поводу обострений БЭ на фоне длительной терапии макролидами не отличалась от таковой в группах плацебо (доказательства низкого качества), однако эти результаты следует интерпретировать с осторожностью, поскольку в исследуемых группах частота госпитализаций до начала терапии макролидами уже была низкой [62].

По результатам большинства опубликованных исследований [63, 67, 68] и данных метаанализа базы данных *Cochrane* [62], при терапии макролидами длительностью от 8 нед. до 6 мес. влияния на легочную функцию не установлено. В отдельных исследованиях получено достоверное увеличение ОФВ₁ через 6–12 мес. лечения азитромицином [64, 69], однако включить эти результаты в метаанализ не позволило отсутствие достаточно подробных данных [62].

В случае длительной терапии макролидами при БЭ влияния на ТФН и уровень сывороточных маркеров системного воспаления, в частности СРБ, не показано. В то же время в большинстве исследований установлено достоверное улучшение КЖ на фоне длительной терапии макролидами [62].

Частота серьезных побочных эффектов (пневмонии, респираторные и нереспираторные инфекции, кровохарканье, желудочно-кишечные симптомы, застойная сердечная недостаточность, инсульт) на фоне длительной терапии макролидами, летальных исходов, а также число пациентов, испытывавших серьезные побочные эффекты, достоверно не отличались от аналогичных показателей в группах плацебо. Переносимость разных представителей макролидов также была сходной. Однако по данным систематического обзора [62], в целом у участников исследований наблюдалась низкая частота серьезных побочных эффектов. В других популяциях показано повышение риска фатальных сердечно-сосудистых осложнений на фоне терапии макролидами, а ограниченный объем информации не позволяет убедительно исключить подобный риск при БЭ, поэтому назначать эти препараты на длительный период следует с осторожностью [62]. У пациентов с ХОБЛ при длительной терапии макролидами описано снижение слуха, однако в исследованиях с участием лиц с БЭ этот эффект не упоминается [70].

Другая проблема, вызывающая возражения против длительной терапии макролидами — развитие

бактериальной резистентности к этим АБП. В одном из наиболее крупных на сегодняшний день исследований BLESS при терапии эритромицином 3 500 мг в сутки в течение 48 нед. доля лиц с появлением макролид-резистентных штаммов орофарингеального стрептококка была на 25,5 % выше в группе получавших эритромицин, чем в группе плацебо ($p = 0,0001$) [65]. В других работах появления резистентных штаммов респираторных возбудителей на фоне длительной терапии азитромицином и рокситромицином не отмечено [64, 71].

Перед началом терапии макролидами необходимо исключить инфекцию НТМ, т. к. в последние годы возросло число публикаций о выявлении НТМ при хронических бронхолегочных заболеваниях, включая БЭ. По разным данным, НТМ обнаруживаются у 50 % пациентов с БЭ, что не всегда сопровождается специфической клинической и рентгенологической симптоматикой. При НТМ макролиды рассматриваются в качестве терапии 1-й линии, а при неадекватном режиме АБТ НТМ достаточно быстро вырабатывают резистентность к этим АБП [72].

Нерешенными вопросами длительной терапии макролидами при БЭ остаются, во-первых, показания к ее назначению. Очевидно, что при длительном применении макролидов снижается частота обострений БЭ, поэтому в первую очередь они должны назначаться при частых обострениях. В то же время по данным опубликованных исследований показано, что при терапии макролидами частота госпитализаций, связанных с обострениями, не снижается. Во-вторых, остается неясным, одинаково ли эффективны макролиды при разных фенотипах БЭ (БЭ на фоне ХОБЛ, идиопатические БЭ, БЭ с потребностью в терапии ИГКС и т. д.). Также остается открытым вопрос о наиболее оптимальном режиме терапии макролидами (дозы, кратность, длительность периодичность), т. к. в опубликованных исследованиях эти параметры существенно различались.

Таким образом, у взрослых лиц с БЭ при длительной АБТ, как ингаляционной, так и пероральной, уменьшается число обострений, увеличивается время до очередного обострения, уменьшается гнойность мокроты и одышка, однако она также сопровождается нарастанием побочных эффектов и антибактериальной резистентности; эти неблагоприятные последствия должны соотноситься с ожидаемой потенциальной пользой от лечения при выборе этого варианта терапии.

Эксперты ERS полагают, что длительная терапия макролидами может назначаться взрослым пациентам с БЭ, инфицированными или не инфицированными *P. aeruginosa*, при частых обострениях (≥ 3 обострений в год), а также в случае противопоказаний, плохой переносимости, недоступности или недостаточной эффективности ингаляционных АБП (*условная рекомендация, низкое качество доказательств*), хронической инфекции *P. aeruginosa* вместо или в дополнение к ингаляционным АБП, если на их фоне сохраняется высокая частота обострений (*условная рекомендация, низкое качество доказательств*) [22].

Пероральные мукоактивные препараты

К сегодняшнему дню опубликовано немного исследований эффективности пероральной муколитической терапии у взрослых лиц с БЭ. Эффективность перорального бромгексина оценивалась у пациентов ($n = 88$) с обострением БЭ в плацебо-контролируемом РКИ. Суточная доза бромгексина составила 90 мг. Через 10–16 дней лечения у больных уменьшились затруднения при откашливании мокроты по сравнению с плацебо, значительно уменьшился кашель и улучшилось КЖ [73], однако при оценке полученных доказательств по системе GRADE качество доказательств было низким [74]. Несмотря на клиническое улучшение, легочная функция на фоне лечения бромгексином не изменилась [73].

В пилотном открытом проспективном в параллельных группах исследовании у взрослых лиц ($n = 30$) с БЭ оценивалась эффективность эрдостеина при приеме в течение 15 дней. К концу исследования различий между группами эрдостеина и контроля по вязкости и объему мокроты не выявлено, хотя гнойность ее в группе эрдостеина уменьшилась к 15-му дню лечения. Кроме того, на фоне терапии эрдостеином в течение 15 дней улучшилась легочная функция (ФЖЕЛ и ОФВ₁ в абсолютных величинах, но не в процентах от должных значений) [75]. В связи с тем, что данные результаты получены в единственном исследовании невысокого доказательного уровня, качество доказательств признано низким [74].

Несмотря на широкое применение НАС и карбоцистеина в практической медицине, исследования по использованию этих муколитических препаратов при БЭ отсутствуют. В последних клинических рекомендациях ERS сделан вывод, что существующие сегодня данные не позволяют широко рекомендовать длительную терапию пероральными мукоактивными препаратами взрослым пациентам с БЭ. Длительная (≥ 3 мес.) терапия пероральными муколитическими препаратами может назначаться при затрудненном откашливании мокроты, негативно влияющем на КЖ, а также при недостаточной эффективности стандартных методов воздействия на мукоцилиарный клиренс (*слабая рекомендация, низкое качество доказательств*) [22].

Заключение

Современная лекарственная терапия БЭ недостаточно стандартизована, однако больные нередко получают необоснованно большой объем лечения; следовательно, задачей врача является выбор минимально необходимого объема поддерживающей терапии; при этом нефармакологическим методом улучшения бронхиального дренажа уделяется недостаточно внимания российских врачей. Как показывает европейский опыт, указанные методы могут стать эффективным дополнением, а иногда и заменой муколитической терапии. При их использовании значительно уменьшается выраженность клинических симпто-

мов болезни, улучшается КЖ и снижается частота обострений, а возможно – и потребность в АБП.

Таким образом, на сегодняшний день при терапии немукковисцидозных БЭ у взрослых требуется дифференцированный подход с учетом возможных побочных эффектов и ожидаемой пользы от лечения. Сегодня остается немало вопросов в этой области; вполне вероятно, что после проведения новых клинических исследований подходы к консервативному лечению этого заболевания будут пересмотрены.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература / References

1. Bilton D., Jones A.L. Bronchiectasis: epidemiology and causes. In: Floto R.A., Haworth C.S., eds. *Bronchiectasis. Eur. Respir. Monograph.* 2011; 52: 239–247. DOI: 10.1183/1025448x.erm5210.
2. Vendrell M., de Gracia J., Oliveira C. et al. [Diagnosis and treatment of bronchiectasis. Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery]. *Arch. Bronconeumol.* 2008; 44 (11): 629–640 (in Spanish).
3. Chalmers J.D., Aliberti S., Blasi F. Management of bronchiectasis in adults. *Eur. Respir. J.* 2015; 45: 1446–1462. DOI: 10.1183/09031936.00119114.
4. Loebinger M.R., Wells A.U., Hansell D.M. et al. Mortality in bronchiectasis: a long-term study assessing the factors influencing survival. *Eur. Respir. J.* 2009; 34: (4): 843–849. DOI: 10.1183/09031936.00003709.
5. McDonnell M.J., Aliberti S., Goeminne P.C. et al. Multi-dimensional severity assessment in bronchiectasis: an analysis of seven European cohorts. *Thorax.* 2016; 71 (12): 1110–1118. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2016-208481.
6. Finch S., McDonnell M.J., Abo-Leyah H. et al. A comprehensive analysis of the impact of *Pseudomonas aeruginosa* colonization on prognosis in adult bronchiectasis. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2015; 12 (11): 1602–1611. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201506-333OC.
7. Snijders D., Fernandez Dominguez B., Calgaro S. et al. Mucociliary clearance techniques for treating non-cystic fibrosis bronchiectasis: Is there evidence? *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2015; 28 (2): 150–159. DOI: 10.1177/0394632015584724.
8. McDonnell M.J., Aliberti S., Goeminne P.C. et al. Comorbidities and the risk of mortality in patients with bronchiectasis: an international multicentre cohort study. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (12): 969–979. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30320-4.
9. Du Q., Jin J., Liu X., Sun Y. Bronchiectasis as a comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2016; 11 (3): e0150532. DOI: 10.1371/journal.pone.0150532.
10. Navaratnam V., Muirhead C.R., Hubbard R.B., De Souza A. Critical care admission trends and outcomes in individuals with bronchiectasis in the UK. *QJM.* 2016; 109 (8): 523–526. DOI: 10.1093/qjmed/hcv206.
11. Navaratnam V., Millett E.R., Hurst J.R. et al. Bronchiectasis and the risk of cardiovascular disease: a population-based study. *Thorax.* 2017; 72 (2): 161–166. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-208188.
12. Chalmers J.D., Goeminne P., Aliberti S. et al. The bronchiectasis severity index. An international derivation and validation study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 189 (5): 576–585. DOI: 10.1164/rccm.201309-1575OC.

13. Chalmers J.D., Smith M.P., McHugh B.J. et al. Short- and long-term antibiotic treatment reduces airway and systemic inflammation in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186 (7): 657–665. DOI: 10.1164/rccm.201203-0487OC.
14. Sheehan R.E., Wells A.U., Copley S.J. et al. A comparison of serial computed tomography and functional change in bronchiectasis. *Eur. Respir. J.* 2002; 20 (3): 581–587. DOI: 10.1183/09031936.02.00284602.
15. Aliberti S., Lonni S., Dore S. et al. Clinical phenotypes in adult patients with bronchiectasis. *Eur. Respir. J.* 2016; 47 (4): 1113–1122. DOI: 10.1183/13993003.01899-2015.
16. Kapur N., Masters I.B., Chang A.B. Longitudinal growth and lung function in pediatric non-cystic fibrosis bronchiectasis: What influences lung function stability? *Chest.* 2010; 138: 158–164.
17. Chalmers J.D., Aliberti S., Polverino E. et al. The EMBARC European Bronchiectasis Registry: protocol for an international observational study. *ERJ Open Res.* 2016; 2: 00081-2015.
18. Lee A.L., Burge A.T., Holland A.E. Airway clearance techniques for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; (11): CD008351. DOI: 10.1002/14651858.CD008351.pub3.
19. Muñoz G., de Gracia J., Buxó M. et al. Long-term benefits of airway clearance in bronchiectasis: a randomised placebo-controlled trial. *Eur. Respir. J.* 2018; 51 (1): pii: 1701926. DOI: 10.1183/13993003.01926-2017.
20. Wong C., Sullivan C., Jayaram L. ELTGOL airway clearance in bronchiectasis: laying the bricks of evidence. *Eur. Respir. J.* 2018; 51 (1): pii: 1702232. DOI: 10.1183/13993003.02232-2017.
21. Lee A.L., Burge A.T., Holland A.E. Positive expiratory pressure therapy versus other airway clearance techniques for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017; (9): CD011699. DOI: 10.1002/14651858.CD011699.pub2.
22. Polverino E., Goeminne P.C., McDonnell M.J. et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur. Respir. J.* 2017; 50: 1700629. DOI: 10.1183/13993003.00629-2017.
23. Tarrant B. J., Le Maitre C., Romero L. et al. Mucoactive agents for chronic, non-cystic fibrosis lung disease: A systematic review and meta-analysis. *Respirology.* 2017; 22: 1084–1092. DOI: 10.1111/resp.13047.
24. Hart A., Sugumar K., Milan S.J. et al. Inhaled hyperosmolar agents for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; (5): CD002996. DOI: 10.1002/14651858.CD002996.pub3.
25. Kellett F., Robert N.M. Nebulised 7% hypertonic saline improves lung function and quality of life in bronchiectasis. *Respir. Med.* 2011; 105 (12): 1831–1835. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.07.019.
26. Nicolson C.H., Stirling R.G., Borg B.M. et al. The long term effect of inhaled hypertonic saline 6% in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respir. Med.* 2012; 106: 661–667.
27. Kellett F., Redfern J., Niven R.M. Evaluation of nebulised hypertonic saline (7%) as an adjunct to physiotherapy in patients with stable bronchiectasis. *Respir. Med.* 2005; 99 (1): 27–31.
28. Herrero-Cortina B., Alcaraz V., Vilaró J. et al. Impact of hypertonic saline solutions on sputum expectoration and their safety profile in patients with bronchiectasis: a randomized crossover trial. *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* 2018; 31 (5). DOI: 10.1089/jamp.2017.1443.
29. Máiz L., Girón R.M., Prats E. et al. Addition of hyaluronic acid improves tolerance to 7% hypertonic saline solution in bronchiectasis patients. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2018; 12: 1753466618787385. DOI: 10.1177/1753466618787385.
30. Bilton D., Tino G., Barker A.F. et al. Inhaled mannitol for non-cystic fibrosis bronchiectasis: a randomised, controlled trial. *Thorax.* 2014; 69: 1073–1079.
31. Yang C., Chilvers M., Montgomery M., Nolan S.J. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; (4): CD001127. DOI: 10.1002/14651858.CD001127.pub3.
32. O'Donnell A.E., Barker A.F., Ilowite J.S., Fick R.B. Treatment of idiopathic bronchiectasis with aerosolized recombinant human DNase I. rhDNase Study Group. *Chest.* 1998; 113 (5): 1329–1334.
33. Wills P.J., Wodehouse T., Corkery K. et al. Short-term recombinant human DNase in bronchiectasis. Effect on clinical state and in vitro sputum transportability. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154 (2): 413–417. DOI: 10.1164/ajrccm.154.2.8756815.
34. Hassan J.A., Saadiah S., Roslan H., Zainudin B.M. Bronchodilator response to inhaled beta-2 agonist and anticholinergic drugs in patients with bronchiectasis. *Respirology.* 1999; 4 (4): 423–426.
35. Jeong H.J., Lee H., Carriere K.C. et al. Effects of long-term bronchodilators in bronchiectasis patients with airflow limitation based on bronchodilator response at baseline. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016; 11: 2757–2764.
36. Tsang K.W., Ho P.L., Lam W.K. et al. Inhaled fluticasone reduces sputum inflammatory indices in severe bronchiectasis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158 (3): 723–727.
37. Martínez-García M.A., Perpiñá-Tordera M., Román-Sánchez P., Soler-Cataluña J.J. Inhaled steroids improve quality of life in patients with steady-state bronchiectasis. *Respir. Med.* 2006; 100 (9): 1623–1632.
38. Kapur N., Petsky H.L., Bell S. et al. Inhaled corticosteroids for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018; (5): CD000996. DOI: 10.1002/14651858.CD000996.pub3.
39. Wei P., Yang J.W., Lu H.W. et al. Combined inhaled corticosteroid and long-acting β_2 -adrenergic agonist therapy for noncystic fibrosis bronchiectasis with airflow limitation: An observational study. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95 (42): e5116.
40. Martínez-García M.Á., Soler-Cataluña J.J., Catalán-Serra P. et al. Clinical efficacy and safety of budesonide-formoterol in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Chest.* 2012; 141 (2): 461–468. DOI: 10.1378/chest.11-0180.
41. Lee J.K., Lee J., Park S.S. et al. Effect of inhalers on the development of haemoptysis in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2014; 18 (3): 363–370. DOI: 10.5588/ijtld.13.0255.
42. Jang E.J., Lee C.H., Yoon H.I. et al. Association between inhaler use and risk of haemoptysis in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respirology.* 2015; 20 (8): 1213–1221. DOI: 10.1111/resp.12618.
43. Pasteur M.C., Bilton D., Hill A.T. et al. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax.* 2010; 65 (Suppl. 1): i1–58. DOI: 10.1136/thx.2010.136119.
44. McShane P.J., Naureckas E.T., Tino G., Strek M.E. Non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188 (6): 647–656. DOI: 10.1164/rccm.201303-0411CI.
45. Dhand R. The rationale and evidence for use of inhaled antibiotics to control pseudomonas aeruginosa infection in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* 2018; 31 (3): 121–138. DOI: 10.1089/jamp.2017.1415.
46. Brodt A.M., Stovold E., Zhang L. Inhaled antibiotics for stable non-cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (2): 382–393. DOI: 10.1183/09031936.00018414.
47. Paredes Aller S., Quittner A.L., Salathe M.A., Schmid A. Assessing effects of inhaled antibiotics in adults with non-cystic fibrosis bronchiectasis—experiences from recent clinical trials. *Expert. Rev. Respir. Med.* 2018; 3: 1–14. DOI: 10.1080/17476348.2018.1503540.

48. Авдеев С.Н., Карчевская Н.А. Первый опыт использования небулизированного тобрамицина при обострении бронхоэктазов. *Пульмонология*. 2011; (4): 133–138. / Avdeev S.N., Karchevskaya N.A. [The first experience of treatment with nebulized tobramycin in patients with exacerbation of bronchiectasis]. *Pul'monologiya*. 2011; (4): 133–138 (in Russian).
49. Овчаренко С.И., Капустина В.А. Эффективность и безопасность небулизированного тиаμφеникола глицината ацетилцистеината в лечении хронических заболеваний органов дыхания. *Практическая медицина*. 2013; 5 (74): 102–105. / Ovcharenko S.I., Kapustina V.A. [Efficacy and safety of nebulized tiamphenicol glycyne acetylcysteinate in therapy of chronic respiratory diseases]. *Prakticheskaya meditsina*. 2013; 5 (74): 102–105 (in Russian).
50. Haworth C.S., Foweraker J.E., Wilkinson P. et al. Inhaled colistin in patients with bronchiectasis and chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2014; 189 (8): 975–982. DOI: 10.1164/rccm.201312-2208OC.
51. Murray M.P., Govan J.R., Doherty C.J. et al. A randomized controlled trial of nebulized gentamicin in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2011; 183 (4): 491–499. DOI: 10.1164/rccm.201005-0756OC.
52. De Soyza A., Aksamit T., Bandel T.J. et al. RESPIRE 1: a phase III placebo-controlled randomised trial of ciprofloxacin dry powder for inhalation in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Eur. Respir. J.* 2018; 51 (1): pii: 1702052. DOI: 10.1183/13993003.02052-2017.
53. Aksamit T., De Soyza A., Bandel T.J. et al. RESPIRE 2: a phase III placebo-controlled randomised trial of ciprofloxacin dry powder for inhalation in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Eur. Respir. J.* 2018; 51 (1): pii: 1702053. DOI: 10.1183/13993003.02053-2017.
54. Chotirmall S.H., Chalmers J.D. RESPIRE: breathing new life into bronchiectasis. *Eur. Respir. J.* 2018; 51 (1): pii: 1702444. DOI: 10.1183/13993003.02444-2017.
55. Bilton D., Serisier D.J., De Soyza A.T. et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study (ORBIT 1) to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of once daily ciprofloxacin for inhalation in the management of *Pseudomonas aeruginosa* infections in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Eur. Respir. J.* 2011; 38: 1925.
56. Serisier D.J., Bilton D., De Soyza A. et al. Inhaled, dual release liposomal ciprofloxacin in non-cystic fibrosis bronchiectasis (ORBIT-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Thorax*. 2013; 68 (9): 812–817. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2013-203207.
57. Haworth C., Wanner A., Froehlich J. et al. Inhaled liposomal ciprofloxacin in patients with bronchiectasis and chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection: Results from two parallel phase III trials (ORBIT-3 and -4). *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2017; 195: A7604.
58. Barker A.F., O'Donnell A.E., Flume P. et al. Aztreonam for inhalation solution in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis (AIR-BX1 and AIR-BX2): two randomised double-blind, placebo-controlled phase 3 trials. *Lancet Respir. Med*. 2014; 2 (9): 738–749. DOI: 10.1016/S2213-2600(14) 70165-1.
59. Drobnic M.E., Suñé P., Montoro J.B. et al. Inhaled tobramycin in non-cystic fibrosis patients with bronchiectasis and chronic bronchial infection with *Pseudomonas aeruginosa*. *Ann. Pharmacother*. 2005; 39: 39–44.
60. Barker A.F., Couch L., Fiel S.B. et al. Tobramycin solution for inhalation reduces sputum *Pseudomonas aeruginosa* density in bronchiectasis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2000; 162: 481–485.
61. Zimmermann P., Ziesenitz V.C., Curtis N., Ritz N. The immunomodulatory effects of macrolides – a systematic review of the underlying mechanisms. *Front. Immunol*. 2018; 9: 302. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00302.
62. Kelly C., Chalmers J.D., Crossingham I. et al. Macrolide antibiotics for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2018; (3): CD012406. DOI: 10.1002/14651858.CD012406.pub2.
63. Wong C., Jayaram L., Karalus N. et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in non-cystic fibrosis bronchiectasis (EMBRACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012; 380 (9842): 660–667. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60953-2.
64. Altenburg J., de Graaff C.S., Stienstra Y. et al. Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BAT randomized controlled trial. *JAMA*. 2013; 309 (12): 1251–1259. DOI: 10.1001/jama.2013.1937.
65. Serisier D.J., Martin M.L., McGuckin M.A. et al. Effect of long-term, low-dose erythromycin on pulmonary exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BLESS randomized controlled trial. *JAMA*. 2013; 309 (12): 1260–1267. DOI: 10.1001/jama.2013.2290.
66. Li W., Qin Z., Gao J. et al. Azithromycin or erythromycin? Macrolides for non-cystic fibrosis bronchiectasis in adults: A systematic review and adjusted indirect treatment comparison. *Chron. Respir. Dis*. 2018; 12: 1479972318790269. DOI: 10.1177/1479972318790269.
67. Asintam P., Kiranantawat N., Juthong S. Can roxithromycin improve quality of life in bronchiectatic patients? *Eur. Respir. J.* 2012; 40: P2168.
68. Lourdesamy A., Muthukumar U. Efficacy of azithromycin in the treatment of bronchiectasis. *Respirology*. 2014; 19 (8): 1178–1182. DOI: 10.1111/resp.12375.
69. Sadigov A.S., Mammadov G.T. Azithromycin for prevention of exacerbations in non-cystic fibrosis bronchiectasis: how we can improve the clinical features of severe disease? *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2013; 187: A3512.
70. Haworth C.S., Bilton D., Elborn J.S. Long-term macrolide maintenance therapy in non-CF bronchiectasis: evidence and questions. *Respir. Med*. 2014; 108 (10): 1397–1408. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.09.005.
71. Juthong S., Eiamsa-ard S. Late-breaking abstract: The effects of roxithromycin as anti-inflammatory agent on clinical outcomes in patient with bronchiectasis: A double blinded randomized controlled study. *Eur. Respir. J.* 2011; 38 (Suppl. 55): 4496.
72. Bonaiti G., Pesci A., Marruchella A. et al. Nontuberculous Mycobacteria in Noncystic Fibrosis Bronchiectasis. *Biomed. Res. Int*. 2015; 2015: 197950. DOI: 10.1155/2015/197950.
73. Olivieri D., Ciaccia A., Marangio E. et al. Role of bromhexine in exacerbations of bronchiectasis. Double-blind randomized multicenter study versus placebo. *Respiration*. 1991; 58 (3–4): 117–121.
74. Wilkinson M., Sugumar K., Milan S.J. et al. Mucolytics for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2014; (5): CD 001289. DOI: 10.1002/14651858.CD001289.pub2.
75. Crisafulli E., Coletti O., Costi S. et al. Effectiveness of erdosteine in elderly patients with bronchiectasis and hypersecretion: a 15-day, prospective, parallel, open-label, pilot study. *Clin. Ther*. 2007; 29 (9): 2001–2009.

Поступила 04.09.18
Received September 04, 2018