

Современные подходы к ведению пациентов с бронхоэктазией

Э.Х.Анаев

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Информация об авторе

Анаев Эльдар Хусеевич – д. м. н., профессор кафедры пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (910) 434-76-92; e-mail: el_anaev@hotmail.com

Резюме

Бронхоэктазия (БЭ) – это хроническое гетерогенное заболевание легких, характеризующееся рецидивирующей инфекцией, воспалением, постоянным кашлем и отделением мокроты. Ранняя диагностика БЭ является одной из основных рекомендаций руководства Европейского респираторного общества (*European Respiratory Society* – ERS). Для этого необходимо выявление особенностей истории болезни и проведение мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки. Несмотря на комплексное обследование, у большей части пациентов классифицируется идиопатическая БЭ. В руководстве ERS для выявления причин БЭ предлагается минимальный набор анализов, включающий определение иммуноглобулинов сыворотки, тесты на аллергический бронхолегочный аспергиллез и общий анализ крови. Другие исследования рекомендуется проводить на основании анамнеза заболевания и рентгенологических особенностей, что указывает на важность распознавания врачами разных специальностей клинических фенотипов БЭ, при которых требуется проведение специальных исследований. В статье представлены алгоритмы первоначального обследования и ведения пациентов с БЭ, в частности МСКТ-семиотика и клинические особенности, при помощи которых можно установить конкретные причины.

Ключевые слова: бронхоэктазия, этиология, диагностика, мультиспиральная компьютерная томография, мукоактивная терапия, антибактериальные препараты, аллергический бронхолегочный аспергиллез, первичная цилиарная дискинезия.

Для цитирования: Анаев Э.Х. Современные подходы к ведению пациентов с бронхоэктазией. *Пульмонология*. 2020; 30 (1): 81–91. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-1-81-91

Modern approaches to the management of patients with bronchoectasia

El'dar Kh. Anaev

N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

Author information

El'dar Kh. Anaev, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pulmonology, N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (910) 434-76-92; e-mail: el_anaev@hotmail.com

Abstract

The bronchoectasia (BE) is a chronic heterogeneous lung disease characterized by recurrent infection, inflammation, persistent cough and sputum discharge. The early BE diagnosis is one of the main recommendations of the European Respiratory Society (ERS) guidelines, which requires medical history collection and multispiral computed tomography (MSCT) of thoracic organs. Despite the complex examination, in most patients BE is classified as idiopathic. The minimum set of tests, including serum immunoglobulins, allergic bronchopulmonary aspergillosis tests and hematology is proposed in ERS guideline for detection of BE causes. Other examinations are recommended to perform based on disease history and radiological characteristics, indicating the importance of BE clinical phenotype identification by different healthcare specialists, for which special examinations are required. Initial examination algorithms and management of patients with BE, in particular, MSCT-semiotics and clinical features, which could help to identify specific reasons are presented in the article.

Key words: bronchoectasia; etiology; diagnostics; multispiral computed tomography; mucoactive therapy; antimicrobial drugs; allergic bronchopulmonary aspergillosis; primary ciliary dyskinesia.

For citation: Anaev E.Kh. Modern approaches to the management of patients with bronchoectasia. *Russian Pulmonology*. 2020; 30 (1): 81–91 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-1-81-91

Бронхоэктазия (БЭ) – это хроническое прогрессирующее респираторное заболевание, характеризующееся необратимой дилатацией бронхов и связанное с такими клиническими проявлениями, как хронический кашель, постоянная продукция мокроты и рецидивирующие инфекции дыхательных путей (ДП) [1, 2]. Факторы риска развития БЭ связаны в основном с причиной заболевания. В свою очередь,

причины БЭ коррелируют с основными клиническими проявлениями и течением заболевания.

Распространенность БЭ связана с возрастом, при этом женщины старше 70 лет болеют несколько чаще, чем мужчины. Существуют некоторые географические различия в заболеваемости, распространенности и клинических особенностях [3, 4]. Заболеваемость БЭ растет и в настоящее время

составляет от 53 до 566 случаев на 100 000 жителей в зависимости от изучаемой популяции [5]. Статистические различия могут быть вызваны гиподиагностикой вследствие недостаточной осведомленности врачей общей практики. Следует ожидать, что случаи БЭ будут чаще встречаться в практике врачей разных специальностей.

БЭ – гетерогенное заболевание с многочисленными причинами. Состояния, наиболее часто приводящие к БЭ, основные клинические фенотипы и подходы к терапии приведены в таблице. Хотя при конечном клиническом синдроме существенных различий не отмечается, существует множество клинических и рентгенологических особенностей, которые дают представление об этиологии БЭ. Например, постинфекционная БЭ может сильно отличаться от таковой при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и бронхиальной астме (БА), а картина, полученная при проведении мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) посттуберкулезных БЭ, – от признаков, наблюдаемых при заболеваниях, вызванных нетуберкулезными микобактериями (НТМБ). Ключевой рекомендацией международного консенсуса является раннее определение основной причины БЭ, т. к. многие состояния поддаются лечению или имеют благоприятный прогноз [1].

Понимание патофизиологии БЭ ограничено. Центральной в понимании патогенеза БЭ остается т. н. гипотеза порочного цикла, впервые предложенная Коулом (1986) [4]. Ключевыми компонентами заболевания являются хроническое воспаление, нарушение мукоцилиарного клиренса, хроническая бронхиальная инфекция и повреждение эпителия бронхов. Хроническая инфекция ДП, чаще всего *Haemophilus influenzae* и *Pseudomonas aeruginosa*, стимулирует и поддерживает нейтрофильное воспаление в легких, характеризуется более высокой частотой обострений, ухудшением качества жизни и увеличением смертности [6]. Особенно это относится к *P. aeruginosa*, хроническая персистенция которой приводит к 3-кратному увеличению смертности и 7-кратному увеличению частоты госпитализаций [9].

Среди наиболее частых причин БЭ – перенесенная инфекция, первичная цилиарная дискинезия / синдром Картагенера, аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА), заболевания, вызванные НТМБ, иммунодефициты и системные заболевания соединительной ткани [10]. Однако несмотря на комплексное обследование, у 50 % пациентов выявить причину не удается, при этом выставляется диагноз идиопатическая БЭ [11].

В рекомендациях Европейского респираторного общества (*European Respiratory Society* – ERS) для диагностики БЭ у взрослых предлагается минимальный набор анализов – общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, определение общих иммуноглобулинов (Ig)-А, -М, -G, скрининг на АБЛА (общий и специфический IgE к *Aspergillus*, IgG

к *Aspergillus*, число эозинофилов). Дополнительные обследования показаны пациентам с атипичной клинической картиной или тяжелой / быстро прогрессирующей формой заболевания. Посев мокроты рекомендуется для мониторинга бактериальных инфекций и при подозрении на НТМБ [1, 12]. При использовании стандартизованных тестов выясняются основные причины БЭ, что приводит к изменению лечения в 7–37 % случаев [10–14].

МСКТ-паттерн эффективен при выявлении основных причин БЭ. В настоящее время МСКТ органов грудной клетки (ОГК) является общепринятым стандартным методом диагностики БЭ [2, 4]. Обязательным условием является выявление дилатации ДП, которое рассматривается как увеличение соотношения между внутренним просветом бронха и сопровождающей его ветви легочной артерии. Отсутствие сужения бронха к периферии легкого, закупорка слизи, узелки, утолщение стенки бронха, симптом «дерево в почках», уменьшение объема легкого и мозаичный рисунок являются дополнительными МСКТ-признаками БЭ. Кроме того, все эти признаки имеют характерную локализацию и могут помочь в выявлении причины БЭ [15].

Поскольку по данным руководства ERS рекомендуется выполнить небольшой перечень анализов, важно знание врачами всех причин и фенотипов, указанных в таблице. В статье представлены примеры клинических фенотипов, связь анамнеза и особенностей МСКТ-картины с целью демонстрации основных причин БЭ и ключевых подходов к ведению пациентов.

Клиническое наблюдение № 1

Пациентка 69 лет в 1977 г. дважды переносила пневмонию в нижней доле левого легкого, в дальнейшем из-за рецидивирующих инфекций ДП ежегодно получала антибактериальные препараты (АБП). В 2005 г. диагностирована БА, длительно получает будесонид + формотерол, сальбутамол. Отмечена поливалентная лекарственная непереносимость (АБП, ацетилсалициловая кислота, йод, препараты, содержащие лимонную кислоту), что затрудняет лечение, в т. ч. мукоактивную терапию. В посевах мокроты выделены *Streptococcus pneumoniae*, *H. influenzae*, дважды – *P. aeruginosa*. При исследовании легочной функции выявлены нарушения вентиляции по обструктивному типу легкой степени. При МСКТ ОГК выявлены варикозные и кистозные БЭ в нижней доле левого легкого (рис. 1). Последние 3 года беспокоят кашель с отделением обильной вязкой мокроты, усиливающийся в положении на правом боку, одышка при умеренной физической нагрузке, потливость, слабость. На фоне проводимой терапии (будесонид + формотерол, тиотропия бромид, бронхомунал, эрадикационная терапия *P. aeruginosa* (ципрофлоксацин, амикацин), методов поддержания клиренса ДП (постуральный дренаж, тре-



Рис. 1. Варикозные и кистозные бронхоэктазии в нижней доле левого легкого
Figure 1. Varicose and cystic bronchoectasia in the inferior lobe of the left lung

Таблица
 Этиология бронхоэктазий (адаптировано из [6–8])
 Table
 Etiology of bronchoectases (adapted from [6–8])

Категория	Частота, %	Причина / примечания	Клинический фенотип	Специфическое лечение
Постинфекционные	20–42	Вирусные, бактериальные, грибковые, микобактериальные (обычно классифицируются отдельно)	Тяжелая инфекция в анамнезе; классически – БЭ в 1 доле; женщины среднего или пожилого возраста с низким ИМТ; кистозные БЭ средней доли и язычковых сегментов; кавитация; «дерево в почках»	Специфическое лечение отсутствует
НТМБ		Чаще всего – <i>Mycobacterium avium</i> , <i>Mycobacterium abscessus</i>	Женщины среднего или пожилого возраста с низким ИМТ; кистозные БЭ средней доли и язычковых сегментов; кавитация; «дерево в почках»	АБТ
Посттуберкулезные		<i>M. tuberculosis</i>	Чаще всего поражается верхняя доля	Специфическое лечение отсутствует
Иммунодефицитные состояния	1,1–16	Первичные: общий переменный иммунодефицит, агаммаглобулинемия, гипер-IgE-синдром. Вторичные: химиотерапия, иммуносупрессивная терапия, злокачественные новообразования, ВИЧ / СПИД	Различная клиническая картина в зависимости от причины; у пациента в анамнезе могут быть нереспираторные инфекции	Заместительная терапия Ig, АБП профилактически, лечение основного заболевания, устранение ятрогенной иммуносупрессии
ХОБЛ	3–11	Курение, экспозиция различных агентов	Фиксированная обструкция бронхов; курение в анамнезе; нижние доли; цилиндрические БЭ	Специфическое лечение отсутствует
БА	3–10	Нет общепринятой причины БЭ	Длительный анамнез БА; частые обострения; нейтрофильное воспаление ДП	Ингаляционные ГКС, моноклональные антитела к IgE и IL-5
Аллергический бронхолегочный аспергиллез	1–10	Гиперчувствительность к <i>Aspergillus fumigatus</i>	БА в анамнезе (не у всех); густая мокрота; <i>Saphylococcus aureus</i> в мокроте; центральные БЭ; летучие инфильтраты	ГКС ± противогрибковые средства
Механическая обструкция	0–1	Доброкачественные опухоли, инородное тело, увеличенные лимфатические узлы	БЭ в 1 доле	Устранение обструкции с помощью бронхоскопии или торакальной хирургии
Аспирация / ингаляция	0,2–11,3	Аспирация инородного тела, аспирация желудочного содержимого, ингаляция едких веществ	БЭ в нижних долях	Логотерапия, фундопликация, отмена препаратов, вызывающих ухудшение
Системные воспалительные заболевания	1,8–31,1	Ревматоидный артрит, саркоидоз, системная красная волчанка, синдром Шегрена	Различная клиническая картина, часто быстро прогрессирующее течение	Специфическое лечение отсутствует
Воспалительные заболевания кишечника	1–3	Язвенный колит, синдром Крона, целиакия	Различная клиническая картина, часто обильная мокрота и чувствительность к ГКС	Ингаляционные и системные ГКС, лечение основного заболевания
Муковисцидоз у взрослых	1–18	Мутация гена <i>CFTR</i>	БЭ верхней доли; <i>P. aeruginosa</i> или <i>S. aureus</i> в мокроте; внелегочные проявления	Специализированная мультидисциплинарная помощь в центрах муковисцидоза взрослых, распознавание и лечение внелегочных проявлений, генная терапия
Первичная цилиарная дискинезия / синдром Картагенера	2,0–10,3	Наследственность	БЭ средней и нижней доли; риносинусит; инфекции среднего уха; транспозиция внутренних органов (<i>situs inversus</i>) в некоторых случаях	Выявление и лечение сопутствующих проблем (включая риносинусит, средний отит, бесплодие, внематочная беременность), генетическое консультирование, постоянный клиренс ДП
Врожденные дефекты крупных ДП	0,2–0,6	Синдромы Марфана, Мунье–Куна, Уильямса–Кэмпбелла	Специфические особенности в зависимости от патологии	Зависит от основного расстройства
Дефицит α ₁ -антитрипсина	0,6–11,3	Свободная протеазная активность	Сочетание эмфиземы и БЭ	Заместительная терапия в некоторых странах
Синдром «желтых ногтей»	1–3	Лимфатическая обструкция	Дистрофические изменения ногтей, плевральные выпоты, риносинусит	Лечение ногтей, например, витамин Е, лечение лимфедемы
Синдром Юнга	1–3	Причина неизвестна	БЭ, риносинусит и бесплодие	Нарушение структуры и функции подвижных ресничек
Диффузный панбронхиолит	1–3	Идиопатические воспалительные заболевания	В основном пациенты дальневосточной этнической группы	Макролиды
Идиопатические	26–53	Известные причины исключены	Различная клиническая картина	Специфическое лечение отсутствует

Примечание: НТМБ – нетуберкулезные микобактерии; БЭ – бронхоэктазия; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита; АБТ – антибактериальная терапия; АБП – антибактериальные препараты; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; БА – бронхиальная астма; *CFTR* – *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*; Ig – иммуноглобулин; ДП – дыхательные пути; IL – интерлейкин; ИМТ – индекс массы тела; ГКС – глюкокортикостероиды.

2256

нажер Акапелла, ингаляции 7%-го раствора натрия хлорида + 0,1%-ный раствор гиалуроната натрия) состояние больной значительно улучшилось, уменьшились объем и вязкость отделяемой мокроты, повысилась толерантность к физической нагрузке.

Постинфекционная бронхоэктазия

Инфекционная природа является ведущим фактором риска в развитии БЭ. Постинфекционная БЭ развивается в результате перенесенных инфекционных заболеваний нижнего отдела ДП, в т. ч. пневмонии, кори и коклюша, преимущественно в детском возрасте. Другие причины включают гранулематозные заболевания легких инфекционной природы, некротизирующую пневмонию у взрослых, другие инфекционные заболевания ДП [4].

Термин «постинфекционная БЭ» в литературе дискутируется. В некоторых случаях рассматривается 1 серьезная перенесенная инфекция, в других — рецидивирующие респираторные инфекции. Чаще всего этот термин используется у пациентов с множеством симптомов после перенесенной тяжелой инфекции ДП в детстве. Очевидно, что инфекция является причиной БЭ у пациента, перенесшего несколько инфекций (коклюш, острый аденовирусный бронхолит или инфицирование другими контактирующими микроорганизмами). Следует отметить, что многие случаи идиопатических БЭ могут быть постинфекционными, возможно, на фоне генетической предрасположенности [16].

Клиническое наблюдение № 2

Пациент 49 лет, юрист по профессии. С детства страдает аллергическим ринитом и БА, хорошо контролируемой на протяжении длительного времени, отмечено 2 обострения, при которых госпитализация не потребовалась. За последние 2 года отмечено снижение толерантности к физической нагрузке и усиление кашля с отделением гнойной мокроты с твердыми сгустками. Весной и осенью наблюдались 3 значимых респираторных обострения при плохом ответе на стандартное лечение глюкокортикостероидами (ГКС) и АБП. Во время этих эпизодов на рентгенограмме ОГК выявлены легочные инфильтраты. Однократно потребовалась экстренная госпитализация из-за дыхательной недостаточности, в течение 1 нед. получал системные и ингаляционные ГКС. Однако состояние значительно улучшилось лишь после откашливания густой желтоватой мокроты с твердыми сгустками. При исследовании легочной функции выявлены обструктивные нарушения легкой степени. По данным МСКТ ОГК выявлены центральные БЭ в верхних долях (рис. 2). В анализах крови обнаружена гиперэозинофилия, после чего проведены серологические тесты на *Aspergillus*. Общий IgE >1100 МЕ / мл, специфические IgE к *A. fumigatus* — 75 кМЕ / л, IgG-антитела к *A. fumigatus* — 220 мг / л. Установлен диагноз АБЛА, рекомендованы преднизолон в дозе 40 мг в сутки и итраконазол.



Рис. 2. Центральные цилиндрические бронхоэктазии в верхних долях легких
Figure 2. Central cylindrical bronchoectasias in superior lung lobes

Аллергический бронхолегочный аспергиллез

АБЛА — это воспалительное заболевание, вызванное гиперчувствительностью к повсеместно распространенному грибку *A. fumigatus* [17]. АБЛА чаще всего встречается у пациентов с БА [18] и муковисцидозом [19]. АБЛА является причиной 1–10 % случаев БЭ [11, 20], но также может осложнять ранее существовавшую БЭ. Большинство случаев АБЛА встречаются в возрасте 20–40 лет независимо от половой принадлежности.

Клинически у пациентов, страдающих АБЛА, могут наблюдаться такие симптомы, как недомогание, повторные ознобы, субфебрильная температура, потеря массы тела, кашель, гнойная мокрота, содержащая коричневатые-темные слизистые пробки, плевральные боли и кровохарканье [21].

Одиночного теста или универсально признанного набора критериев для диагностики АБЛА не существует. С этой целью используется оценка анамнеза болезни, клинических, рентгенологических и серологических особенностей. При подозрении на АБЛА следует проводить общий анализ крови с подсчетом эозинофилов, анализы на общий IgE, специфические IgE к *Aspergillus*, преципитирующие IgG-антитела к *Aspergillus*, кожный *prick*-тест к антигену *Aspergillus* [1, 22]. Высокий уровень общего IgE сыворотки (> 1 000 МЕ / мл) является отличительной чертой АБЛА, а его динамика — наиболее полезный тест для оценки прогноза при последующем наблюдении [21]. Рекомендуется соблюдать осторожность при интерпретации уровня общего IgE у пациентов, недавно получавших пероральные ГКС, т. к. это может приводить к его снижению. Концентрация специфических IgE к *A. fumigatus* также повышена и более чувствительна, чем кожный *prick*-тест к антигену *Aspergillus* [22]. Диагноз АБЛА также подтверждается при эозинофилии периферической крови и повышении уровня IgG-антител против *Aspergillus* [21].

МСКТ особенно полезна при диагностике АБЛА, т. к. центральные БЭ являются классическим проявлением болезни даже при наличии периферических. Наиболее часто поражаются верхние доли, хотя БЭ могут обнаруживаться во всех долях [23]. Дополнительными МСКТ-признаками являются слизистые пробки с появлением «пальца в перчатке», транзиторная консолидация, центрилобулярные узелки, связанные с симптомом «дерево в почках», ателектаз, мозаичная картина из-за «воздушных ловушек» при выдохе и фиброз — при терминальной стадии заболевания [21]. В некоторых случаях АБЛА можно выявить без БЭ. Отличия между АБЛА, диагностированным серологически, и АБЛА с центральной БЭ может иметь прогностическое значение — серологически диагностированный АБЛА относится к доброкачественному фенотипу, хотя большинство экспертов считают его предшественником АБЛА с центральной БЭ [24].

Клиническое течение АБЛА варьируемо. Существует 5 общепризнанных стадий болезни:

- I – впервые диагностированный активный АБЛА;
- II – клиническая и серологическая ремиссия;
- III – рецидивирующий активный АБЛА;
- IV – хронический ГКС-зависимый АБЛА;
- V – терминальная стадия заболевания с фиброзно-полостными поражениями [25].

АБЛА важно выявлять в ранней стадии, поскольку после начала лечения прогрессирующее повреждение легких наблюдается редко [24].

При лечении АБЛА апробированы лекарственные препараты разных групп – системные и ингаляционные ГКС (с целью уменьшения воспалительного ответа), противогрибковые препараты (для снижения антигенной нагрузки и повторной иммунной реакции) и омализумаб – гуманизованное моноклональное антитело против IgE [26]. Лечение АБЛА обычно начинается с высоких доз пероральных ГКС (например, 40 или 50 мг преднизолона в сутки) со снижением дозы в течение нескольких месяцев и мониторингом уровня общего IgE и клинических симптомов [2].

При ремиссии АБЛА наблюдается улучшение клинических симптомов, снижение уровня общего IgE в сыворотке, разрешение инфильтратов на рентгенограмме и улучшение функции легких [26]. При отсутствии ответа на лечение следует рассмотреть коморбидные состояния или альтернативные диагнозы. Инфекционные обострения БЭ связаны с кашлем, одышкой и закупоркой слизи, поэтому определить причину продукции мокроты сложно – бактериальная инфекция или аллергическая реакция.

Роль противогрибкового лечения при АБЛА противоречива. Ранее по данным двойного слепого рандомизированного контролируемого исследования продемонстрировано, что ответ на лечение, определяемого по снижению дозы ГКС > 50 %, был более быстрым у пациентов, принимающих комбинацию ГКС и итраконазола по сравнению с приемом только ГКС. Предполагается, что итраконазол может быть использован в качестве ГКС-спаринг-агента [27]. Многие клиницисты используют итраконазол в комбинации с ГКС при начальной терапии АБЛА, однако доказательств эффективности этой комбинации недостаточно.

По результатам недавно проведенного рандомизированного контролируемого исследования выяв-

лен сходный ответ по уровню общего IgE и частоте обострений при начальной монотерапии преднизолоном по сравнению с итраконазолом. Таким образом, уменьшение грибковой нагрузки играет важную роль наряду с уменьшением активности воспаления [28]. В настоящее время нет убедительных данных по монотерапии противогрибковыми препаратами, которые обладают такими побочными эффектами, как гепатотоксичность и фоточувствительность, а также сложными лекарственными взаимодействиями. В частности, пациентам, получающим итраконазол, не следует назначать ингибиторы протонной помпы, поскольку для абсорбции итраконазола необходима кислая среда.

Клиническое наблюдение № 3

Пациент 29 лет. С самого рождения наблюдались респираторные проблемы, на 1-м году жизни в выявлены декстрокардия и полная транспозиция внутренних органов, диагностирован синдром Картагенера; 2 раза в год проходил стационарное лечение, получал АБП и мукоактивную терапию, санационные бронхоскопии. В 2012 и 2014 гг. перенес двухстороннюю пневмонию. С 2015 г. наблюдается в клинике Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. При исследовании легочной функции выявлены резковыраженные обструктивные нарушения, «воздушные ловушки», снижение диффузионной способности легкой степени. При МСКТ ОГК выявлены множественные цилиндрические бронхоэктазы, бронхиолоэктазы в обоих легких (рис. 3). При МСКТ придаточных пазух носа – аплазия лобных пазух, искривление носовой перегородки. В культуре мокроты выделены *H. influenzae* и *P. aeruginosa*; получал ципрофлоксацин, колестиметат натрия (ингаляционно). В 2016 г. проведена вакцинация против пневмококковой инфекции. В 2017 г. по поводу обильного кровохарканья в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы» проводилась эмболизация бронхиальных артерий. В 2018 г. перенес пневмонию слева. Постоянно получает комбинированные препараты (симпатомиметические препараты длительного действия + ингаляционные ГКС), М-холинолитическую, мукоактивную терапию, курсы антибактериальной терапии (АБТ), регулярно – респираторную физиотерапию, легочную реабилитацию. На этом фоне состояние пациента стабилизировалось.

Цилиарная дисфункция (первичная цилиарная дискинезия, синдром Картагенера)

Первичная цилиарная дискинезия (ПЦД), ранее известная как синдром неподвижных ресничек, пред-

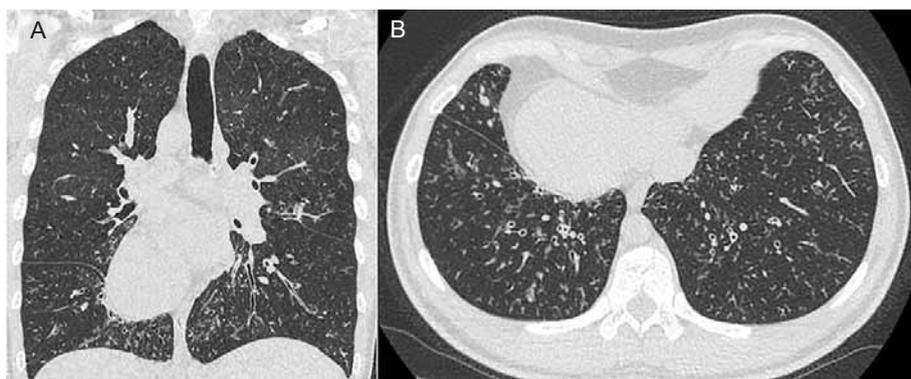


Рис. 3. Мультиспиральная компьютерная томограмма органов грудной клетки: А – декстрокардия; В – цилиндрические бронхоэктазии и бронхиолоэктазы в нижних долях обоих легких
Figure 3. The multispiral computed tomography of thoracic organs: dextrocardia (A); cylindrical bronchoectasias and bronchiolectasias in the lower lobes of both lungs (B)

ставляет собой нарушение структуры и функции подвижных ресничек, которое приводит к хроническому отосинусно-пульмональному заболеванию. ПЦД проявляется респираторными расстройствами, постоянным кашлем и заложенностью носа с раннего детского возраста. *M. Kartagener* в 1933 г. впервые описал клинический синдром, включающий триаду (хронический синусит, БЭ и *situs viscerum inversus*), а *P. Camner* в качестве причины этого синдрома впервые в 1975 г. предположил цилиарную дискинезию [29].

ПЦД – редкое генетическое заболевание с распространенностью приблизительно 1 : 15 000 новорожденных [29]. ПЦД вызывается аутосомно-рецессивными или X-сцепленными мутациями в 1 из более чем 35 генов, которые приводят к функциональным и / или структурным дефектам ресничек [30]. Подвижные реснички представляют собой специализированные структуры, присутствующие во многих тканях, поэтому их неподвижность или неэффективное биение приводит к системному заболеванию с гетерогенными признаками. В верхних и нижних ДП недостаточная подвижность ресничек приводит к ухудшению мукоцилиарного клиренса, который запускает «порочный круг» воспаления и инфекции, что приводит к хроническому риносинуситу и среднему отиту, прогрессирующей обструкции ДП, БЭ и, в конечном итоге, – дыхательной недостаточности [31]. Поскольку эмбриональные узловые реснички также могут быть недоразвитыми, примерно у 50 % пациентов наблюдается *situs viscerum inversus* (полная транспозиция внутренних органов) и гетеротаксия. При синдроме Картагенера *situs inversus* сопровождается хроническим синуситом и БЭ [31]. Жгутики сперматозоидов и реснички фаллопиевых труб имеют общие аксонемные структуры, поэтому большая часть мужчин и женщин, страдающих ПЦД, бесплодны [32].

Диагностика ПЦД является сложной, некоторые диагностические тесты достаточно дорогие или требуют высокого уровня знаний, выполняются только в специализированных центрах. Согласно рекомендациям ERS, диагностика ПЦД включает измерение NO в назальном воздухе (nNO) и исследование частоты и паттерна биения ресничек соскоба со слизистой оболочки носа с помощью высокоскоростного видеонализа [1]. Для подтверждения диагноза используется оценка ультраструктурных дефектов ресничек с помощью трансмиссионной электронной микроскопии или генетического тестирования, которые позволяют обнаружить ПЦД со специфичностью 80 и 70 % соответственно. В последнее время также используется обнаружение цилиарных белков на ресниччатых клетках респираторного эпителия с помощью иммунофлуоресценции [33]. В руководстве ERS тестирование на ПЦД ограничивается лицами с такими клиническими признаками, как постоянный продуктивный кашель с детства, хронический риносинусит, патология среднего уха с потерей слуха или без таковой, *situs inversus*, врожденные пороки сердца и неонатальный респираторный

дистресс-синдром [1]. Все эти клинические проявления включены в предиктивную шкалу выявления ПЦД (PICADAR) – метод диагностики ПЦД у пациентов с подходящими симптомами [34]. Шкала PICADAR и анализ nNO являются простыми для выполнения тестами в пульмонологических отделениях, в то время как дальнейшее обследование должно проводиться в специализированных центрах с опытом ведения таких пациентов. Важно отметить, что уровень nNO часто используется в качестве скринингового теста ПЦД, хотя в некоторых случаях он может быть нормальным.

У больных с подозрением на ПЦД при проведении МСКТ выявляется БЭ преимущественно в средней доле, язычковых сегментах и нижних долях легких с характерным центральным или диффузным распространением. Как следует из патофизиологии заболевания, тяжесть БЭ увеличивается с возрастом, хотя данные о корреляции между МСКТ-данными и функцией легких противоречивы. Помимо изменений в паренхиме легких, подозрение на ПЦД вызывают *situs inversus*, гетеротаксия и врожденные пороки сердца. Воронкообразная деформация грудной клетки встречается в 9 % случаев [35].

Диагностика ПЦД является сложной задачей, т. к. при этом мультисистемном заболевании требуется специфический и междисциплинарный командный подход, включая генетическое и репродуктивное консультирование в специализированных центрах [2, 29]. При лечении больных ПЦД и БЭ особенно важен клиренс ДП. Значимость ранней постановки диагноза подчеркивается данными, свидетельствующими об ухудшении легочной функции и высокой обсемененностью ДП *P. aeruginosa* у пациентов старших возрастных групп [36, 37].

Клиническое наблюдение № 4

Пациентка 76 лет с установленной идиопатической БЭ. Несмотря на ежедневно проводимые процедуры по улучшению клиренса ДП, отмечались 3–4 обострения в год в течение последних 3 лет. Анализы на коллаgenoзы, НТМБ, АБЛА и другие инфекции – отрицательно, в посевах мокроты обнаружена персистирующая инфекция *P. aeruginosa*. Несмотря на активные методы трахеобронхиального клиренса и удаления секрета, у нее сохранялась продукция мокроты в большом объеме. Это одно из основных проявлений БЭ, прежде всего при обострениях болезни, а *P. aeruginosa* – наиболее частый возбудитель при тяжелой БЭ в мире.

На рис. 4 приведены различные МСКТ-фенотипы БЭ. Цилиндрические БЭ – наиболее распространенный морфологический паттерн, обнаруживаемый при МСКТ [38], распознается по аномальной дилатации бронхов с равномерным калибром и отсутствием сужения на периферии (симптом «трамвайные рельсы») (см. рис. 4А). Варикозная (веретенообразная) БЭ диагностируется только в продольной плоскости, характеризуется чередованием участков расширенного и суженного просвета бронхов (см. рис. 4В), тогда как кистозная (мешотчатая) БЭ представляет собой мешотчатую дилатацию просвета бронхов, которую можно проследить почти до поверхности плевры (см. рис. 4С).

Локализация и распространение также являются ключевыми признаками при оценке БЭ. Локализованная БЭ, особенно в 1 доле, выявляется при обструктивных нарушениях и после перенесенной легочной инфекции (рис. 5А). Также можно обнаружить полости, особенно после перенесенного тубер-



Figure 4. Bronchoectasia phenotypes identified by multispiral computed tomography scan: cylindrical bronchoectasia in the inferior lung lobes (A); varicose bronchoectasia in the inferior lung lobes (B); cystic bronchoectasia in the inferior lobe of right lung (C)

Рис. 4. Фенотипы бронхоэктазий, выявленные при проведении мультиспиральной компьютерной томографии: А — цилиндрические бронхоэктазии в нижних долях легких; В — варикозные бронхоэктазии в нижних долях легких; С — кистозные бронхоэктазии в нижней доле правого легкого

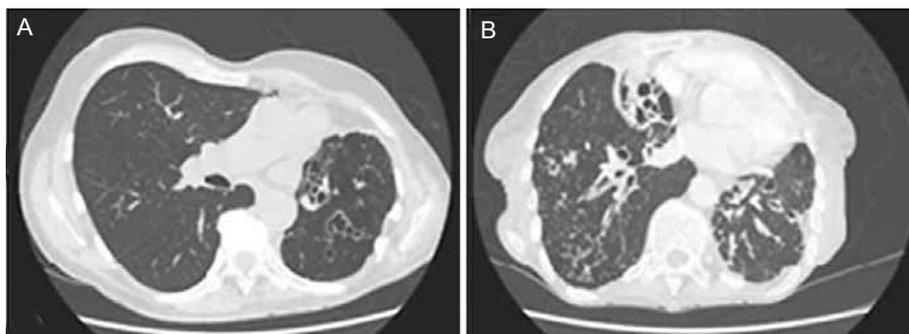


Рис. 5. Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки: А — локализованная бронхоэктазия; В — полости, слизистые пробки и симптом «дерево в почках»
Figure 5. The multispiral computed tomography of thoracic organs: localized bronchoectasia (A); cavities, mucous plugs and the tree in bud symptom (B)

кулеза и при НТМБ легких. Другой частой находкой является наличие слизистых пробок в периферических ДП, которые могут создавать V- и Y-затемнения (симптом «дерево в почках») (см. рис. 5В).

Тактика ведения пациентов с частыми обострениями бронхоэктазий

Частые обострения должны побуждать к пересмотру всех методов лечения и легочной реабилитации, включая проводимые методы улучшения клиренса ДП, повторную микробиологию мокроты, анализы на НТМБ, АБЛА и обеспечение выявления всех возможных причин и сопутствующих заболеваний. Усиление лечения должно охватывать все компоненты порочного круга Коула, включая борьбу с бронхолегочной инфекцией, клиренс секрета и повреждение ДП. В контролируемых и наблюдательных исследованиях показано, что методы, при которых уменьшается частота обострений и улучшается качество жизни, включают макролиды [39, 40], ингаляционные АБП [41–43], мукоактивные препараты (например, небулизированные солевые растворы, маннитол, гипертонический раствор хлорида натрия ± гиалуроновая кислота) [44–46], клиренс ДП [47, 48] и легочную реабилитацию [49, 50]. Все эти принципы лечения БЭ рассматриваются в руководстве ERS [1]. Рекомендация 1-й линии при БЭ с персистенцией *P. aeruginosa* с частыми обострениями — ингаляционные АБП [1, 43], и пациентке с идиопатической БЭ, представленной в клиническом наблюдении № 4, начата терапия колистиметатом натрия 2 раза в день. С целью повышения мукоцилиарного клиренса к лечению добавлены ежедневные ингаляции 7%-го гипертонического раствора + 0,1%-ный

раствор гиалуроновой кислоты. Эти вмешательства привели к снижению частоты обострений и улучшению качества жизни.

Важной проблемой при лечении ингаляционными АБП является риск возникновения бронхоспазма, развивающегося примерно в 10 % случаев [41], и ежедневная небулайзерная терапия, которая занимает некоторое время. Развитие резистентности к АБП также представляет собой теоретический риск при любом длительном противомикробном лечении. При небулайзерной терапии несколькими препаратами и постоянном использовании методов улучшения клиренса ДП лечение утяжеляется, увеличивается риск несоблюдения пациентами лечебных рекомендаций. Макролиды являются разумной альтернативой, хорошо переносятся, но имеют меньше доказательств при лечении персистирующей инфекции *P. aeruginosa* [39, 40]. Кроме того, до начала терапии макролидами важно исключить заболевания, вызванные НТМБ, во избежание возникновения резистентности. Подробное обсуждение лечения БЭ выходит за рамки данного обзора.

Заключение

В последние годы отмечается растущий интерес к БЭ как в научных кругах, так и у практикующих врачей разных специальностей. Методы гигиены ДП и АБТ при обострениях остаются «краеугольным камнем» лечения БЭ. Выявление этиологии БЭ может существенно повлиять на лечение и прогноз, замедлить прогрессирование заболевания. По данным современных руководств, в связи с отсутствием информации об экономической эффективности рутинных обследований при установлении причин

БЭ для выявления таких заболеваний, как муковисцидоз, ПЦД, НТМБ и др. рекомендуется использовать клиническое суждение и распознавание фенотипов пациентов. В целях повышения эффективности лечения врачам следует хорошо ориентироваться в клинических проявлениях и МСКТ-особенностях БЭ, которые могут оказать существенную помощь при подозрении и выявлении конкретной причины заболевания.

Конфликт интересов.

Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Литература

- 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 (3): pii: 1700629. DOI: 10.1183/13993003.00629-2017.
- Pasteur M.C., Bilton D., Hill A.T. British Thoracic Society guidelines for non-CF bronchiectasis. *Thorax.* 2010; 65 (Suppl. 1): i1–58. DOI: 10.1136/thx.2010.136119.
- Chandrasekaran R., Mac Aogáin M., Chalmers J.D. et al. Geographic variation in the aetiology, epidemiology and microbiology of bronchiectasis. *BMC. Pulm. Med.* 2018; 18 (1): 83. DOI: 10.1186/s12890-018-0638-0.
- Чучалин А.Г., ред. Респираторная медицина: руководство в 3 т. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Литтерра; 2017. Т. 1.
- Quint J.K., Millett E.R., Joshi M. et al. Changes in the incidence, prevalence and mortality of bronchiectasis in the UK from 2004 to 2013: a population-based cohort study. *Eur. Respir. J.* 2016; 47 (1): 186–193. DOI: 10.1183/13993003.01033-2015.
- Contarini M., Finch S., Chalmers J.D. Bronchiectasis: a case-based approach to investigation and management. *Eur. Respir. Rev.* 2018; 27 (149): 180016. DOI: 10.1183/16000617.0016-2018.
- Altenburg J., Wortel K., van der Werf T.S., Boersma W.G. Non-cystic fibrosis bronchiectasis: clinical presentation, diagnosis and treatment, illustrated by data from a Dutch Teaching Hospital. *Neth. J. Med.* 2015; 73 (4): 147–154.
- Smith M.P. Diagnosis and management of bronchiectasis. *CMAJ.* 2017; 189 (24): E828–835. DOI: 10.1503/cmaj.160830.
- 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.
- Shoemark A., Ozerovitch L., Wilson R. Aetiology in adult patients with bronchiectasis. *Respir. Med.* 2007; 101 (6): 1163–1170.
- Pasteur M.C., Helliwell S.M., Houghton S.J. et al. An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2000; 162 (4, Pt 1): 1277–1284. DOI: 10.1164/ajrccm.162.4.9906120.
- Зими́на В.Н., Дегтярева С.Ю., Белобородова Е.Н. и др. Микобактериозы: современное состояние проблемы. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2017; 19 (4): 276–282. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/mikobakteriozy-sovremennoe-sostoyanie-problemy/viewer>
- Anwar G.A., McDonnell M.J., Worthy S.A. et al. Phenotyping adults with non-cystic fibrosis bronchiectasis: a prospective observational cohort study. *Respir. Med.* 2013; 107 (7): 1001–1007. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.04.013.
- Lonni S., Chalmers J.D., Goeminne P.C. et al. Etiology of non-cystic fibrosis bronchiectasis in adults and its correlation to disease severity. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2015; 12 (12): 1764–1770. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201507-472OC.
- Cartier Y., Kavanagh P.V., Johkoh T. et al. Bronchiectasis: accuracy of high-resolution CT in the differentiation of specific diseases. *Am. J. Roentgenol.* 1999; 173: 47–52.
- Bush A., Floto R.A. Pathophysiology, causes and genetics of paediatric and adult bronchiectasis. *Respirology.* 2019; 24 (11): 1053–1062. DOI: 10.1111/resp.13509.
- Kousha M., Tadi R., Soubani A.O. Pulmonary aspergillosis: a clinical review. *Eur. Respir. Rev.* 2011; 20 (121): 156–174. DOI: 10.1183/09059180.00001011.
- Eaton T., Garrett J., Milne D. et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in the asthma clinic. A prospective evaluation of CT in the diagnostic algorithm. *Chest.* 2000; 118 (1): 66–72. DOI: 10.1378/chest.118.1.66.
- Stevens D.A., Moss R.B., Kurup V.P. et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis – state of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. *Clin. Infect. Dis.* 2003; 37 (Suppl. 3): S225–264. DOI: 10.1086/376525.
- Kelly M.G., Murphy S., Elborn J.S. Bronchiectasis in secondary care: a comprehensive profile of a neglected disease. *Eur. J. Intern. Med.* 2003; 14 (8): 488–492. DOI: 10.1016/j.ejim.2003.10.002.
- Patterson K., Strek M.E. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2010; 7 (3): 237–244. DOI: 10.1513/pats.200908-086AL.
- Patterson K.C., Strek M.E. Diagnosis and treatment of pulmonary aspergillosis syndromes. *Chest.* 2014; 146 (5): 1358–1368. DOI: 10.1378/chest.14-0917.
- Mitchell T.A., Hamilos D.L., Lynch D.A., Newell J.D. Distribution and severity of bronchiectasis in allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA). *J. Asthma.* 2000; 37 (1): 65–72. DOI: 10.3109/02770900009055429.
- Greenberger P.A., Miller T.P., Roberts M., Smith L.L. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with and without evidence of bronchiectasis. *Ann. Allergy.* 1993; 70 (4): 333–338.
- Patterson R., Greenberger P.A., Radin R.C., Roberts M. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: staging as an aid to management. *Ann. Intern. Med.* 1982; 96 (3): 286–291. DOI: 10.7326/0003-4819-96-3-286.
- Agarwal R. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Chest.* 2009; 135 (3): 805–826. DOI: 10.1378/chest.08-2586.
- Stevens D.A., Schwartz H.J., Lee J.Y. et al. A randomized trial of itraconazole in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342 (11): 756–762. DOI: 10.1056/NEJM200003163421102.
- Agarwal R., Dhooria S., Singh Sehgal I. et al. A randomized trial of itraconazole vs prednisolone in acute-stage allergic bronchopulmonary aspergillosis complicating asthma. *Chest.* 2018; 153 (3): 656–664. DOI: 10.1016/j.chest.2018.01.005.
- Stern B.M., Sharma G. Ciliary Dysfunction (Kartagener Syndrome, Primary Ciliary Dyskinesia). StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2019.
- Barbato A., Frischer T., Kuehni C.E. et al. Primary ciliary dyskinesia: a consensus statement on diagnosis and treat-

- ment approaches in children. *Eur. Respir. J.* 2009; 34 (6): 1264–1276. DOI: 10.1183/09031936.00176608.
31. Noone P.G., Leigh M.W., Sannuti A. et al. Primary ciliary dyskinesia: diagnostic and phenotypic features. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2004; 169 (4): 459–467. DOI: 10.1164/rccm.200303-365OC.
 32. Vanaken G.J., Bassinet L., Boon M. et al. Infertility in an adult cohort with primary ciliary dyskinesia: phenotype–gene association. *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (5): pii: 1700314. DOI: 10.1183/13993003.00314-2017.
 33. Lucas J.S., Barbato A., Collins S.A. et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (1): pii: 1601090. DOI: 10.1183/13993003.01090-2016.
 34. Behan L., Dimitrov B.D., Kuehni C.E. et al. PICADAR: a diagnostic predictive tool for primary ciliary dyskinesia. *Eur. Respir. J.* 2016; 47 (4): 1103–1112. DOI: 10.1183/13993003.01551-2015.
 35. Kennedy M.P., Noone P.G., Leigh M.W. et al. High-resolution CT of patients with primary ciliary dyskinesia. *Am. J. Roentgenol.* 2007; 188 (5): 1232–1238. DOI: 10.2214/AJR.06.0965.
 36. Shah A., Shoemark A., MacNeill S.J. et al. A longitudinal study characterizing a large adult primary ciliary dyskinesia population. *Eur. Respir. J.* 2016; 48 (2): 441–450. DOI: 10.1183/13993003.00209-2016.
 37. Shapiro A.J., Zariwala M.A., Ferkol T. et al. Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations based on state of the art review. *Pediatr. Pulmonol.* 2016; 51 (2): 115–132. DOI: 10.1002/ppul.23304.
 38. Reiff D.B., Wells A.U., Carr D.H. et al. CT findings in bronchiectasis: limited value in distinguishing between idiopathic and specific types. *Am. J. Roentgenol.* 1995; 165 (2): 261–267. DOI: 10.2214/ajr.165.2.7618537.
 39. Wong C., Jayaram L., Karalus N. et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in non-cystic fibrosis bronchiectasis (EMBRACE): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2012; 380 (9842): 660–667. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60953-2.
 40. 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.
 41. 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.
 42. Serisier D.J., Bilton D., De Soyza A. et al. Inhaled, dual release liposomal ciprofloxacin in non-cystic fibrosis bronchiectasis (ORBIT-2): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Thorax.* 2013; 68 (9): 812–817. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2013-203207.
 43. Анаев Э.Х. Современные подходы к лечению бронхоэктазии у взрослых. *Практическая пульмонология.* 2017; (4): 30–38.
 44. 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.
 45. Bilton D., Tino G., Barker A.F. et al. Inhaled mannitol for non-cystic fibrosis bronchiectasis: a randomized, controlled trial. *Thorax.* 2014; 69 (12): 1073–1079. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-205587.
 46. Herrero-Cortina B., Alcaraz V., Vilaro 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): 281–289. DOI: 10.1089/jamp.2017.1443.
 47. Murray M.P., Pentland J.L., Hill A.T. A randomized crossover trial of chest physiotherapy in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Eur. Respir. J.* 2009; 34 (5): 1086–1092. DOI: 10.1183/09031936.00055509.
 48. Nicolini A., Cardini F., Landucci N. et al. Effectiveness of treatment with high-frequency chest wall oscillation in patients with bronchiectasis. *BMC. Pulm. Med.* 2013; 13: 21. DOI: 10.1186/1471-2466-13-21.
 49. Lee A.L., Hill C.J., Cecins N. et al. Minimal important difference in field walking tests in non-cystic fibrosis bronchiectasis following exercise training. *Respir. Med.* 2014; 108 (9): 1303–1309. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.07.006.
 50. Zanini A., Aiello M., Adamo D. et al. Effects of pulmonary rehabilitation in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: a retrospective analysis of clinical and functional predictors of efficacy. *Respiration.* 2015; 89 (6): 525–533. DOI: 10.1159/000380771.

Поступила 22.05.19

References

1. 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 (3): pii: 1700629. DOI: 10.1183/13993003.00629-2017.
2. Pasteur M.C., Bilton D., Hill A.T. British Thoracic Society guidelines for non-CF bronchiectasis. *Thorax.* 2010; 65 (Suppl. 1): i1–58. DOI: 10.1136/thx.2010.136119.
3. Chandrasekaran R., Mac Aogáin M., Chalmers J.D. et al. Geographic variation in the aetiology, epidemiology and microbiology of bronchiectasis. *BMC. Pulm. Med.* 2018; 18 (1): 83. DOI: 10.1186/s12890-018-0638-0.
4. Chuchalin A.G., ed. [Respiratory medicine: Guidance in 3 vol. The 2nd ed., updated and revised]. Moscow: Litterra; 2017. Vol. 1 (in Russian).
5. Quint J.K., Millett E.R., Joshi M. et al. Changes in the incidence, prevalence and mortality of bronchiectasis in the UK from 2004 to 2013: a population-based cohort study. *Eur. Respir. J.* 2016; 47 (1): 186–193. DOI: 10.1183/13993003.01033-2015.
6. Contarini M., Finch S., Chalmers J.D. Bronchiectasis: a case-based approach to investigation and management. *Eur. Respir. Rev.* 2018; 27 (149): 180016. DOI: 10.1183/16000617.0016-2018.
7. Altenburg J., Wortel K., van der Werf T.S., Boersma W.G. Non-cystic fibrosis bronchiectasis: clinical presentation, diagnosis and treatment, illustrated by data from a Dutch Teaching Hospital. *Neth. J. Med.* 2015; 73 (4): 147–154.
8. Smith M.P. Diagnosis and management of bronchiectasis. *CMAJ.* 2017; 189 (24): E828–835. DOI: 10.1503/cmaj.160830.
9. 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.
10. Shoemark A., Ozerovitch L., Wilson R. Aetiology in adult patients with bronchiectasis. *Respir. Med.* 2007; 101 (6): 1163–1170.

11. Pasteur M.C., Helliwell S.M., Houghton S.J. et al. An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2000; 162 (4, Pt 1): 1277–1284. DOI: 10.1164/ajrccm.162.4.9906120.
12. Zimina V.N., Degtyareva S.Yu., Beloborodova E.N. et al. [Mycobacterioses: modern state of the problem]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2017; 19 (4): 276–282. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/mikobakteriozy-sovremennoe-sostoyanie-problemy/viwer> (in Russian).
13. Anwar G.A., McDonnell M.J., Worthy S.A. et al. Phenotyping adults with non-cystic fibrosis bronchiectasis: a prospective observational cohort study. *Respir. Med.* 2013; 107 (7): 1001–1007. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.04.013.
14. Lonni S., Chalmers J.D., Goeminne P.C. et al. Etiology of non-cystic fibrosis bronchiectasis in adults and its correlation to disease severity. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2015; 12 (12): 1764–1770. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201507-472OC.
15. Cartier Y., Kavanagh P.V., Johkoh T. et al. Bronchiectasis: accuracy of high-resolution CT in the differentiation of specific diseases. *Am. J. Roentgenol.* 1999; 173: 47–52.
16. Bush A., Floto R.A. Pathophysiology, causes and genetics of paediatric and adult bronchiectasis. *Respirology.* 2019; 24 (11): 1053–1062. DOI: 10.1111/resp.13509.
17. Kousha M., Tadi R., Soubani A.O. Pulmonary aspergillosis: a clinical review. *Eur. Respir. Rev.* 2011; 20 (121): 156–174. DOI: 10.1183/09059180.00001011.
18. Eaton T., Garrett J., Milne D. et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in the asthma clinic. A prospective evaluation of CT in the diagnostic algorithm. *Chest.* 2000; 118 (1): 66–72. DOI: 10.1378/chest.118.1.66.
19. Stevens D.A., Moss R.B., Kurup V.P. et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis – state of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. *Clin. Infect. Dis.* 2003; 37 (Suppl. 3): S225–264. DOI: 10.1086/376525.
20. Kelly M.G., Murphy S., Elborn J.S. Bronchiectasis in secondary care: a comprehensive profile of a neglected disease. *Eur. J. Intern. Med.* 2003; 14 (8): 488–492. DOI: 10.1016/j.ejim.2003.10.002.
21. Patterson K., Strek M.E. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2010; 7 (3): 237–244. DOI: 10.1513/pats.200908-086AL.
22. Patterson K.C., Strek M.E. Diagnosis and treatment of pulmonary aspergillosis syndromes. *Chest.* 2014; 146 (5): 1358–1368. DOI: 10.1378/chest.14-0917.
23. Mitchell T.A., Hamilos D.L., Lynch D.A., Newell J.D. Distribution and severity of bronchiectasis in allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA). *J. Asthma.* 2000; 37 (1): 65–72. DOI: 10.3109/02770900009055429.
24. Greenberger P.A., Miller T.P., Roberts M., Smith L.L. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with and without evidence of bronchiectasis. *Ann. Allergy.* 1993; 70 (4): 333–338.
25. Patterson R., Greenberger P.A., Radin R.C., Roberts M. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: staging as an aid to management. *Ann. Intern. Med.* 1982; 96 (3): 286–291. DOI: 10.7326/0003-4819-96-3-286.
26. Agarwal R. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Chest.* 2009; 135 (3): 805–826. DOI: 10.1378/chest.08-2586.
27. Stevens D.A., Schwartz H.J., Lee J.Y. et al. A randomized trial of itraconazole in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342 (11): 756–762. DOI: 10.1056/NEJM200003163421102.
28. Agarwal R., Dhooria S., Singh Sehgal I. et al. A randomized trial of itraconazole vs prednisolone in acute-stage allergic bronchopulmonary aspergillosis complicating asthma. *Chest.* 2018; 153 (3): 656–664. DOI: 10.1016/j.chest.2018.01.005.
29. Stern B.M., Sharma G. Ciliary Dysfunction (Kartagener Syndrome, Primary Ciliary Dyskinesia). StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2019.
30. Barbato A., Frischer T., Kuehni C.E. et al. Primary ciliary dyskinesia: a consensus statement on diagnostic and treatment approaches in children. *Eur. Respir. J.* 2009; 34 (6): 1264–1276. DOI: 10.1183/09031936.00176608.
31. Noone P.G., Leigh M.W., Sannuti A. et al. Primary ciliary dyskinesia: diagnostic and phenotypic features. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2004; 169 (4): 459–467. DOI: 10.1164/rccm.200303-365OC.
32. Vanaken G.J., Bassinet L., Boon M. et al. Infertility in an adult cohort with primary ciliary dyskinesia: phenotype–gene association. *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (5): pii: 1700314. DOI: 10.1183/13993003.00314-2017.
33. Lucas J.S., Barbato A., Collins S.A. et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (1): pii: 1601090. DOI: 10.1183/13993003.01090-2016.
34. Behan L., Dimitrov B.D., Kuehni C.E. et al. PICADAR: a diagnostic predictive tool for primary ciliary dyskinesia. *Eur. Respir. J.* 2016; 47 (4): 1103–1112. DOI: 10.1183/13993003.01551-2015.
35. Kennedy M.P., Noone P.G., Leigh M.W. et al. High-resolution CT of patients with primary ciliary dyskinesia. *Am. J. Roentgenol.* 2007; 188 (5): 1232–1238. DOI: 10.2214/AJR.06.0965.
36. Shah A., Shoemark A., MacNeill S.J. et al. A longitudinal study characterizing a large adult primary ciliary dyskinesia population. *Eur. Respir. J.* 2016; 48 (2): 441–450. DOI: 10.1183/13993003.00209-2016.
37. Shapiro A.J., Zariwala M.A., Ferkol T. et al. Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations based on state of the art review. *Pediatr. Pulmonol.* 2016; 51 (2): 115–132. DOI: 10.1002/ppul.23304.
38. Reiff D.B., Wells A.U., Carr D.H. et al. CT findings in bronchiectasis: limited value in distinguishing between idiopathic and specific types. *Am. J. Roentgenol.* 1995; 165 (2): 261–267. DOI: 10.2214/ajr.165.2.7618537.
39. Wong C., Jayaram L., Karalus N. et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in non-cystic fibrosis bronchiectasis (EMBRACE): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2012; 380 (9842): 660–667. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60953-2.
40. 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.
41. 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.
42. Serisier D.J., Bilton D., De Soyza A. et al. Inhaled, dual release liposomal ciprofloxacin in non-cystic fibrosis bronchiectasis (ORBIT-2): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Thorax.* 2013; 68 (9): 812–817. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2013-203207.

43. Анаев Э.Х. Современные подходы к лечению бронхоэктазии у взрослых. *Практическая пульмонология*. 2017; (4): 30–38.
44. 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.
45. Bilton D., Tino G., Barker A.F. et al. Inhaled mannitol for non-cystic fibrosis bronchiectasis: a randomized, controlled trial. *Thorax*. 2014; 69 (12): 1073–1079. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-205587.
46. Herrero-Cortina B., Alcaraz V., Vilaro 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): 281–289. DOI: 10.1089/jamp.2017.1443.
47. Murray M.P., Pentland J.L., Hill A.T. A randomized crossover trial of chest physiotherapy in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Eur. Respir. J.* 2009; 34 (5): 1086–1092. DOI: 10.1183/09031936.00055509.
48. Nicolini A., Cardini F., Landucci N. et al. Effectiveness of treatment with high-frequency chest wall oscillation in patients with bronchiectasis. *BMC. Pulm. Med.* 2013; 13: 21. DOI: 10.1186/1471-2466-13-21.
49. Lee A.L., Hill C.J., Cecins N. et al. Minimal important difference in field walking tests in non-cystic fibrosis bronchiectasis following exercise training. *Respir. Med.* 2014; 108 (9): 1303–1309. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.07.006.
50. Zanini A., Aiello M., Adamo D. et al. Effects of pulmonary rehabilitation in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: a retrospective analysis of clinical and functional predictors of efficacy. *Respiration*. 2015; 89 (6): 525–533. DOI: 10.1159/000380771.

Received: May 22, 2019