

М.Вендрелл, Дж. де Грасиа, К.Олвейра, М.А.Мартинез, Р.Гирон, Л.Мейз, Р.Кантон, Р.Колл, А.Эскрибано, А.Соле

Диагностика и лечение бронхоэктазов. Рекомендации Испанского общества пульмонологов и торакальных хирургов (SEPAR)

M.Vendrell, J. de Gracia, C.Oliveira, M.A.Martínez, R.Girón, L.Maíz, R.Cantón, R.Coll, A.Escribano, A.Solé

Diagnosis and treatment of bronchiectasis. Recommendations of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery

Источник: Arch. Bronconeumol. 2008; 44 (11): 629–640.

Бронхоэктазы представляют собой патологическое необратимое расширение бронхов, сопровождающееся изменениями бронхиального реснитчатого эпителия. Сами по себе бронхоэктазы не являются заболеванием, а, скорее, результатом различных процессов с некоторыми сходными аспектами лечения. В то же время традиционно различают бронхоэктазы при муковисцидозе и без муковисцидоза. Больные муковисцидозом — это особая популяция больных, у которых респираторная инфекция является главным фактором прогноза летальности, а лечение осуществляют специально подготовленные врачи. Бронхоэктазы при муковисцидозе хорошо изучены, и эксперты разработали консенсус по ведению этих больных [1–4]. Однако этот вариант составляет лишь небольшой процент от всех случаев бронхоэктазов [5]. С другой стороны, бронхоэктазы, не связанные с муковисцидозом, поражают гетерогенную популяцию больных, и их этиология разнообразна. К этой группе также относят случаи с невыясненной этиологией. Больные с бронхоэктазами нередко лечатся в неспециализированных учреждениях, они меньше вовлекаются в клинические исследования, представляют меньший интерес для медицинской промышленности, и консенсусов по их ведению не разработано. Распространенность бронхоэктазов неизвестна и, вероятно, меняется в зависимости от популяции; установлено, что в США их частота составляет 523 случая на 100 000 взрослого населения, средние ежегодные затраты на 1 больного — 13 244 доллара США [6]. Распространенность бронхоэктазов несколько выше, чем хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ); на 25 % больных с бронхоэктазами приходится 80 % общих затрат.

Независимо от причины бронхоэктазов они повышают восприимчивость больного к бронхиальной инфекции и склонность к воспалительным реакциям, что ведет к прогрессированию легочной патологии. Учитывая хроническую прогрессирующую природу этого заболевания, важно разработать наиболее эффективную стратегию ведения таких больных с насколько возможно более ранним началом лечения. Причиной появления данного документа является отсутствие клинических рекомендаций по веде-

нию больных с бронхоэктазами в целом и то, что существующие сегодня руководства по лечению больных без муковисцидоза не соответствуют потребностям [7, 8]. Целью создания данного документа является улучшение, облегчение и унификация подхода к ведению больных с бронхоэктазами, не связанными с муковисцидозом. Рекомендации разрабатывались на основе системы GRADE (*Grade of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation*) [9] (табл. 1). При доказательствах низкого научного уровня рекомендации строились на соглашении между авторами.

Диагностика

Диагностика бронхоэктазов

Клиническая картина бронхоэктазов сильно варьируется и может представлять собой повторные респираторные инфекции, чередующиеся с бессимптомными периодами или с хронической продукцией мокроты (слизистой, слизисто-гнойной или гнойной), при этом наличие бронхоэктазов следует заподозрить при отсутствии воздействия табачного дыма. Мокрота может быть кровянистой, вплоть до рецидивирующего кровохарканья. Возможна бронхиальная гиперреактивность и одышка соответственно изменениям легочной функции, плевральные боли при поражении висцеральной плевры, слабость и потеря веса. Могут присутствовать синусит, особенно у больных муковисцидозом, первичной цилиарной дискинезией, синдромом Янга, синдромом "желтых ногтей" или диффузным панбронхиолитом.

При аускультации хрипы могут отсутствовать или выслушиваются крепитирующие, сухие низкочастотные либо свистящие хрипы. При поздних стадиях заболевания можно обнаружить утолщение ногтевых фаланг пальцев по типу "барабанных палочек", кахексию, признаки дыхательной недостаточности или "легочного сердца".

Диагноз основан на данных компьютерной томографии (КТ) высокого разрешения без контрастирования, выполненной при толщине срезов 1 мм с интервалом 10 мм и задержке дыхания на высоте вдоха [10] (Сильные рекомендации. Доказательства

Таблица 1

Классификация рекомендаций и качества доказательств в соответствии с системой GRADE [9]

Класс рекомендаций	Подтверждение	Применение
Сильные рекомендации^a Доказательства высокого качества	Хорошо спланированные РКИ или исключительно хорошо спланированные наблюдательные исследования	Могут применяться к большинству больных в большинстве ситуаций
Сильные рекомендации^a Доказательства среднего качества	РКИ с серьезными недостатками или чрезвычайно сильные доказательства, полученные в хорошо спланированных наблюдательных исследованиях	Могут применяться к большинству больных в большинстве ситуаций
Сильные рекомендации^a Доказательства низкого качества	Доказательства получены, как минимум, в 1 определяющем результате наблюдательного исследования или РКИ с серьезными дефектами, либо косвенные доказательства	Могут меняться при получении высококачественных доказательств
Сильные рекомендации^a Доказательства очень низкого качества	Доказательства получены, как минимум, в 1 определяющем результате несистематического клинического наблюдения либо косвенные доказательства	Могут меняться при получении высококачественных доказательств
Слабые рекомендации^b Доказательства высокого качества	Хорошо спланированные РКИ или исключительно хорошо спланированные наблюдательные исследования	Могут различаться в зависимости от обстоятельств или пациентов
Слабые рекомендации^b Доказательства среднего качества	РКИ с серьезными недостатками или чрезвычайно сильные доказательства, полученные в наблюдательных исследованиях	Для некоторых больных в некоторых обстоятельствах может быть лучше альтернативный подход
Слабые рекомендации^a Доказательства низкого качества	Доказательства получены, как минимум, в 1 определяющем результате наблюдательного исследования или РКИ с серьезными дефектами, либо косвенные доказательства	Другие варианты могут быть не менее целесообразны
Слабые рекомендации^c Доказательства очень низкого качества	Доказательства получены, как минимум, в 1 определяющем результате несистематического клинического наблюдения либо косвенные доказательства	Другие варианты могут быть не менее целесообразны

Примечание: ^a – преимущества очевидно перевешивают нежелательные эффекты и нагрузку на общество / пациента (или наоборот); ^b – преимущества уравновешиваются нежелательными эффектами и нагрузкой на общество / пациента; ^c – преимущества, нежелательные эффекты и нагрузка на общество / пациента не установлены, преимущества могут уравновешиваться нежелательными эффектами и нагрузкой на общество / пациента; ^d – явная неопределенность в установлении преимуществ, нежелательных эффектов и нагрузки на общество / пациента; преимущества могут либо не могут уравновешиваться нежелательными эффектами и нагрузкой на общество / пациента; РКИ – рандомизированное контролируемое исследование.

высокого качества). Распространенность бронхоэктазов и их вид (цилиндрические, варикозные или мешотчатые) также можно установить при КТ. КТ-критериями для диагностики бронхоэктазов являются: а) прямые признаки: расширение бронхов с соотношением диаметра бронха к диаметру альвеолы более 1 : 1,5 (симптом "кольца с печаткой"), отсутствие сужения бронхов и их визуализация на расстоянии 1 см от плевры; б) не прямые признаки: утолщение стенки бронхов, уменьшение объема легочной паренхимы, "сотовая" деформация, симптом "дерева в почках", слизистые пробки. По данным КТ также можно установить причину бронхоэктазов в случае врожденных пороков развития легких, обратного расположения внутренних органов, трахеобронхомагии, бронхиальной обструкции или эмфиземы при низкой концентрации α_1 -антитрипсина. Бронхоэктазы при туберкулезе возникают, главным образом, в верхних отделах легких, в то время как бронхоэктазы, связанные с аллергическим бронхолегочным аспергиллезом (АБЛА), обычно появляются в центральных зонах. Мелкие узелки, преимущественно в языковых сегментах и средней доле, требуют исключения инфицирования нетуберкулезными микобактериями.

Этиологический диагноз

В табл. 2 представлены причины бронхоэктазов. Частота каждой в разных странах варьируется со временем. При уменьшении постинфекционных причин возрастает частота фоновых заболеваний, предрасполагающих к бронхиальным инфекциям и воспале-

нию [5]. В достаточно высоком проценте случаев – от 26 до 53 % в разных исследованиях – причина остается неизвестной [5]. Часто тщательный сбор анамнеза и КТ легких позволяют предположить причину бронхоэктазов и определить дальнейший диагностический поиск [5]. Важно систематически искать причину бронхоэктазов, особенно в случаях, когда возможно этиотропное лечение [2, 5, 11–16], так как это может оказать существенное влияние на ведение и прогноз больного [5, 12]. При подозрении на идиопатические бронхоэктазы необходимо исключить следующие причины: иммунодефицит с продукцией дефектных антител, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ), АБЛА, микобактериальную инфекцию, муковисцидоз, первичную цилиарную дискинезию и дефицит α_1 -антитрипсина (Сильные рекомендации. Доказательства высокого качества).

Диагностический алгоритм представлен на рисунке.

Диагностика обострений

Под обострением понимают остро развившиеся и сохраняющиеся изменения свойств мокроты (увеличение объема, повышение вязкости, усиление гнойного характера, кровохарканье) и / или усиление одышки, не связанные с другими причинами [7]. Обострения могут сопровождаться усилением кашля, лихорадкой, астенией, общим недомоганием, снижением аппетита, потерей веса, плевральными болями, физикальными изменениями в легких, рентгенологической картиной инфекции, снижением легочной функции, повышением маркеров системного воспа-

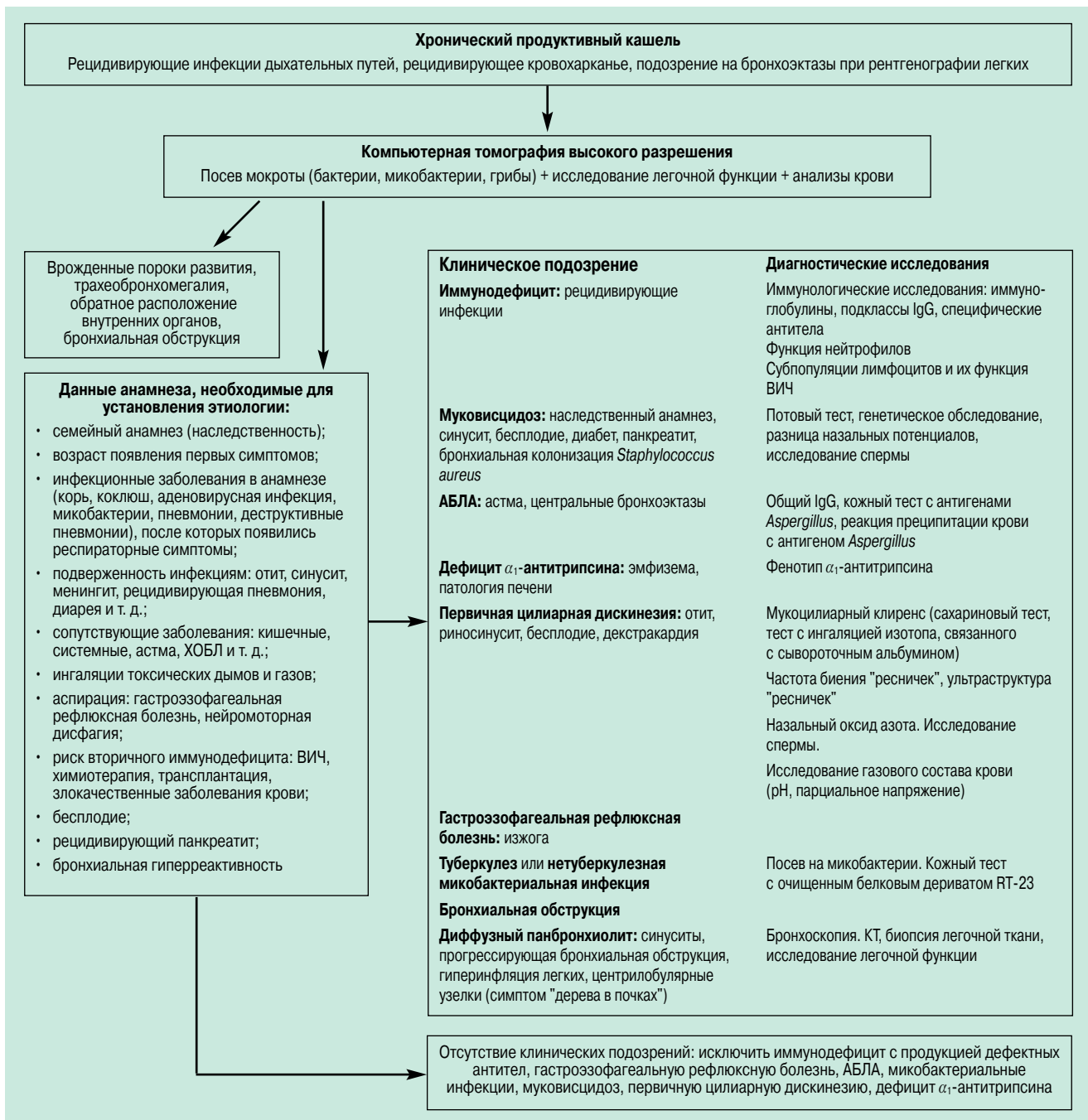


Рисунок. Диагностический алгоритм

ления. Обострения могут возникать в результате изменения плотности колонизации бактериальной флоры или присоединения новых микроорганизмов.

Под тяжелым обострением понимаем обострение с тахипноэ, острой дыхательной недостаточностью или усилением хронической дыхательной недостаточности, значительным снижением сатурации кислорода или легочной функции, гиперкапнией, лихорадкой $> 38^\circ\text{C}$, кровохарканьем, гемодинамической нестабильностью и / или нарушением когнитивной функции.

Диагностика бронхиальной колонизации, инфекции и воспаления

Бронхоэктазы создают идеальные условия для колонизации различных микроорганизмов, поскольку

мукоцилиарный клиренс снижен, что облегчает быстрый бактериальный рост. Бактерии, колонизирующие слизистую оболочку, менее вирулентны, чем те, что вызывают инвазивные инфекции, и они не адгезируют на бронхиальном эпителии. Однако такие микроорганизмы способны продлевать свою жизнь, взаимодействуя с защитными механизмами организма человека и антимикробными препаратами (за счет образования биопленок, капсул либо гипермутабельности и т. д.). Бактерии растут на поверхности слизистой оболочки дыхательных путей и не проникают в подлежащие ткани, вызывая "пассивный" патогенетический эффект [4]. Высокая плотность бактерий, которая обычно обусловлена хронической колонизацией, может стать причиной воспаления даже при отсутствии прямой агрессии [4]. Разграничение

колонизации и инфекции сложно, поэтому для обозначения персистенции бактерий предпочтительно использовать термин "бактериальная колонизация" [4]. Однако на клиническом уровне следует дифференцировать следующие ситуации:

1. **Бронхиальная колонизация.** Присутствие бактериальной популяции, которая не запускает воспалительный ответ, проявляющийся клинически чем-то помимо продукции мокроты. Можно выделить 3 типа такой колонизации:
Начальная. В стабильной фазе заболевания первое высевание микроорганизма, не выделявшего ранее.
Интермиттирующая. Появление и исчезновение одного и того же микроорганизма в посевах, сделанных с интервалом не менее 1 мес. у больного, не принимавшего соответствующих антибиотиков. Это, как правило, хроническая колонизация с небольшим или неопределяемым числом колоний [4].

Хроническая. Три или более высевания одного и того же микроорганизма подряд в течение 6 мес. и в материале, собранном не ранее чем через 1 мес. после этих эпизодов [4].

2. **Хроническая бронхиальная инфекция.** Наличие бактериальной популяции, запускающей воспалительный ответ с постоянной продукцией гнойной мокроты [17]. Возможны рецидивирующие респираторные инфекции с системными проявлениями — лихорадкой, астенией и / или потерей веса. Диагностика колонизации или инфекции основана на клинических проявлениях и посевах бронхиального секрета. Выявление антител к *Pseudomonas aeruginosa* может помочь в диагностике хронической колонизации этими микроорганизмами, особенно у больных муковисцидозом с бронхоэктазами, но этот метод не имеет преимуществ перед бактериологическими посевами.
3. **Бронхиальное воспаление.** Это неспецифическая реакция дыхательных путей на инфекцию, на-

Таблица 2
Причины бронхоэктазов

Постинфекционные	
бактерии	легочные инфекции с деструкцией
микобактерии	туберкулез, нетуберкулезные микобактерии
вирусы	аденовирусы, вирус кори
грибы	
Бронхиальная обструкция	
внутренняя	стенозы после фиброзирования, бронхолит, инородные тела, опухоль
внешняя	увеличение лимфатических узлов, опухоль, аневризма
Иммунодефицит	
первичный	агаммаглобулинемия, общий переменный иммунодефицит, активационно-индуцируемая цитидин-деаминаза, дефицит антител при нормальном титре иммуноглобулинов и т. д.
комбинированный	дефицит трансмембранного транспорта белков и т. д.
другой	синдром Вискотта–Олдрича, высокий титр IgE, нарушение функции нейтрофилов и т. д.
вторичный	химиотерапия, трансплантация, злокачественные заболевания крови, ВИЧ
Нарушение мукоцилиарного клиренса	
муковисцидоз	
первичная цилиарная дискинезия	
синдром Янга	
Воспалительные процессы в легочной ткани	
аспирация, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	
ингаляции токсических веществ (лекарств, газов и т. д.)	
Структурные аномалии дыхательных путей	
трахеобронхомегалия	синдром Меньера–Куна
патология хрящевой ткани	синдром Вильямса–Кемпбелла
секвестрация легких	
трахеобронхомалия	
трахеальный бронх	
Связанные с другими заболеваниями	
системные заболевания	ревматоидный артрит, системная красная волчанка, синдром Сьегрена, синдром Марфана, рецидивирующий полихондрит, анкилозирующий спондилит, саркоидоз
воспалительные заболевания кишечника	язвенный колит, болезнь Крона
другие респираторные заболевания	астма, хроническая обструктивная болезнь легких, синдром Свайера–Джеймса
дефицит α_1 -антитрипсина, синдром «желтых ногтей»	
Аспергиллез или аллергический бронхолегочный микоз	
Диффузный панбронхиолит	
Неизвестная причина	

правленная на элиминацию микроорганизмов. Если микроорганизм не может быть удален, воспаление становится хроническим с миграцией большого числа лейкоцитов, что обуславливает гнойный характер бронхиального секрета [17] и повреждение легких. Воспалительный ответ может быть локальным [18] или системным [19]. Локальный ответ определяется по окраске мокроты: светлая мокрота содержит немного воспалительных клеток, светло-зеленая или желтая мокрота считается слизисто-гнойной и содержит умеренное число воспалительных клеток; темно-зеленая мокрота носит гнойный характер с большим числом клеток воспаления [17]. Не проводилось систематической количественной оценки воспалительных маркеров в бронхиальном секрете [18]. Системное воспаление можно оценить по числу лейкоцитов и нейтрофилов, скорости оседания эритроцитов и уровню С-реактивного белка (СРБ) и иммуноглобулина А (IgA) [11, 19].

Микробиологическое исследование материала из дыхательных путей: оценка резистентности

Предпочтительным материалом для микробиологического исследования является мокрота, которую исследуют под микроскопом для исключения контаминации секретом верхних дыхательных путей (> 25 лейкоцитов и > 10 эпителиальных клеток в одном поле при низком разрешении). Для повышения информативности исследования и идентификации конкретного возбудителя рекомендуется делать посевы как на стандартные, так и на селективные среды (табл. 3).

Мнение о необходимости систематического повторного анализа бактериальной нагрузки неоднозначно из-за большого времени, требуемого для этих исследований, и степени информативности получаемых данных, но такой анализ рекомендуется для оценки новых видов лечения, в т. ч. комбинаций антибиотиков. Если есть подозрение на колонизацию или инфекцию, вызванную *Nocardia sp.* [20], это следует сообщить микробиологу. Целесообразно до посева окрашивать мокроту по Граму, что позволит определить необходимость селективных сред и выбрать условия инкубации.

В колонии могут появляться разные морфотипы одного и того же микроорганизма с одинаковым или

различными паттернами чувствительности к антибиотикам, поэтому желательно исследовать антибиотикограмму. Хронические инфекции, повышенная бактериальная нагрузка, применение антибиотиков и неблагоприятная фармакокинетика некоторых из них в бронхиальной слизи способствуют развитию резистентности. Некоторые выделенные возбудители обладают необычно большим количеством мутаций (в 10–1 000 раз превышающим обычное число мутаций), обеспечивающих резистентность, что наряду с высокой плотностью обсемененности может привести к появлению резистентных штаммов [21].

Антибиотикограмма необходима для подбора терапии, однако чувствительность *in vitro* не всегда коррелирует с терапевтической эффективностью, как в случае образования биопленок, в которых активность многих антибиотиков снижена [22]. Если антибиотик назначается через небулайзер, интерпретация антибиотикограммы должна учитывать это обстоятельство, поскольку эта форма доставки лекарства создает более высокие концентрации антибиотика в бронхиальной слизи [23].

Нетуберкулезные микобактерии должны исследоваться на соответствующих средах, и микробиолог должен быть предупрежден об условиях инкубации, необходимых для высева этих микроорганизмов. Материал должен быть деконтаминирован для удаления других бактерий и грибов (табл. 3). Может применяться окраска на кислотоустойчивые бациллы (по Цилю–Нильсену или, что более предпочтительно, флюоресцентная окраска с аурамино), но для исключения присутствия *Mycobacterium tuberculosis* следует использовать геномную амплификацию (Сильные рекомендации. Доказательства среднего качества).

Оценка тяжести, наблюдение и прогноз

Бронхоэктазы представляют собой хроническую необратимую прогрессирующую болезнь. Прогноз зависит от сопутствующих заболеваний, распространенности поражения легких, влияния на легочную функцию и тяжести обострений [1]. С прогрессированием заболевания связаны хроническая бронхиальная инфекция, в частности *Pseudomonas spp.*, тяжелые обострения и системное воспаление [24]. Ранняя диагностика бронхоэктазов, выявление и лечение их

Таблица 3
Рекомендуемые среды для посевов, идеальные условия инкубации и цели исследования

Питательная среда	Условия инкубации	Комментарии
Кровяной агар	35 °C, 48 ч	Можно инкубировать дольше при соответствующей влажности (до 5–7 дней для выделения <i>Nocardia species</i>)
Шоколадный агар	35 °C, 48 ч, CO ₂	Цель: выделение <i>Haemophilus influenzae</i> . При наличии сопутствующей колонизации <i>P. aeruginosa</i> рекомендуется проводить инкубацию в анаэробных условиях или использовать шоколадный агар с бацитразином
Агар Макконки	35 °C, 48 ч	Селективная среда для грамотрицательных бактерий, в т. ч. <i>P. aeruginosa</i>
Среда Сабуро ± хлорамфеникол и акти-дион	35 °C и 38 °C	Дифференциальные среды для роста грибов до 4 нед.
Среды Левенштейна–Йенсена или <i>Coletsos</i> и обогащенные селективные жидкие среды	35 °C, до 4 нед.	Цель: выделение микобактерий. Материал должен быть деконтаминирован перед посевом

причины, адекватная терапия хронической бронхиальной инфекции, регулярное обследование и профилактические мероприятия могут замедлить прогрессирование и улучшить выживаемость [1]. Если бронхоэктазы являются результатом процесса, требующего специфического лечения [2, 11–16], или имеется хроническая бронхиальная инфекция и / или повторные обострения, лечение должно осуществляться специально подготовленными врачами, а уход за больными — специально обученным медицинским персоналом.

Аспекты, которые следует учитывать и мониторировать при оценке тяжести и раннем начале терапии, что помогает снизить заболеваемость и летальность:

Этиология. Необходимо оценить, остается ли причина развития бронхоэктазов, адекватно ли проведено лечение этой причины и какое влияние оказывают бронхоэктазы на сопутствующие заболевания. Прогрессирование бронхоэктазов является основной причиной заболеваемости и летальности у больных муковисцидозом или с иммунодефицитными состояниями, в таких случаях лечение и наблюдение должны быть более активными [1, 12, 15].

Клиническая картина. Контрольное обследование должно планироваться каждые 1–6 мес. в зависимости от тяжести и прогрессирования заболевания. Следует оценивать цвет и объем мокроты в стабильную фазу заболевания: чем более слизистая мокрота, тем менее выражено воспаление [17]. Число и тяжесть обострений также следует оценивать, поскольку более частые и более тяжелые обострения сопровождаются более быстрым снижением легочной функции [24]. Необходимо оценивать одышку, симптомы бронхиальной гиперреактивности, частоту и выраженность кровохарканья и системные проявления (астения, потеря веса, персистирующая лихорадка), проводить физикальное обследование сердца и легких.

Бронхиальная колонизация — инфекция. При каждом визите больного и каждом обострении следует выполнять посев мокроты с определением чувствительности к антибиотикам. Наиболее часто бронхоэктазы колонизированы нетипируемым *H. influenzae* и *P. aeruginosa* [18]. Колонизация *Staphylococcus aureus* чаще всего встречается у больных муковисцидозом и АБЛА; если этот микроорганизм выделяется у других больных, они должны дополнительно обследоваться для исключения данных заболеваний [25]. Важно выявить и эрадикаровать *Pseudomonas spp.* как можно раньше. Следует принимать меры для профилактики передачи штаммов с множественной лекарственной устойчивостью. Все чаще высеваются нетуберкулезные микобактерии, поэтому посевы на соответствующие среды следует проводить ежегодно, а также при необъяснимых клинических ухудшениях [26]. На поздних стадиях заболевания может развиваться колонизация грибов, которые в большинстве случаев не имеют патогенетического значения. Исключение составляет колонизация *Aspergillus fumigatus*, который может вызывать АБЛА; следует ежегодно обследовать пациентов на наличие этого гриба.

Влияние на легочную функцию. Легочная функция оценивается по постбронходилатационным спирометрическим показателям, как минимум, 1 раз в год, на каждом визите желательно измерять сатурацию кислорода. Необходимо исследовать газы артериальной крови и в зависимости от тяжести нарушений легочной функции проводить нагрузочный тест (с 6-минутной ходьбой). Пациентам с высоким риском быстрого ухудшения следует выполнять спирометрию на каждом визите, при этом целью исследования является выявление прогрессирующего ограничения воздушного потока в дыхательных путях, связанного с утолщением бронхиальной стенки; наиболее важным фактором прогноза летальности является объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁). Скорость снижения легочной функции выше у больных с хронической инфекцией *Pseudomonas spp.* [24, 27] и более выраженным системным воспалением [24], но это снижение можно замедлить при адекватном лечении [27, 28].

Системное воспаление. Ежегодный анализ крови должен включать в себя развернутый клинический анализ крови и маркеры системного воспаления, в т. ч. СРБ и IgA. Также следует оценивать показатели нутритивного статуса, особенно у больных с хронической бронхиальной инфекцией. По клиническим показаниям могут назначаться другие, более специфичные методы обследования, например специфический IgE при подозрении на АБЛА.

Структурные нарушения. В выявлении структурных нарушений и их прогрессирования КТ высокого разрешения более чувствительна, чем легочная функция [12]. При назначении дополнительных имидж-исследований следует соотносить важность получаемой при этом информации и повторную лучевую нагрузку на пациента. Больным с высоким риском прогрессирования заболевания и появлением новых изменений на рентгенограмме легких рекомендуется выполнять КТ 1 раз в 2 года [27]. Рентгеновское обследование проводят при подозрении на острые легочные осложнения (кровохарканье, пневмонию, пневмоторакс и т. д.).

Питание. Учитывая риск развития гипотрофии, в план наблюдения за больными с бронхоэктазами должна быть включена оценка нутритивного статуса. Подходы к этому могут быть различными в зависимости от возможностей врача [29]. При каждом визите и госпитализации пациента необходимо взвешивать и рассчитывать индекс массы тела (ИМТ) и контролировать снижение веса с течением времени. Минимальный рекомендованный ИМТ составляет 22 кг / м² для женщин и 23 кг / м² для мужчин. ИМТ < 18,5 кг / м² и / или снижение веса > 5 % в течение 2 мес., или на 10 % в течение 6 мес. расценивается как очевидный дефицит питания. Рекомендуется подробная ежегодная оценка питания больного (с использованием вопросника 3-дневного потребления пищи), измерение концентрации альбумина (при госпитализации или, как минимум, 1 раз в год) и преальбумина (особенно у госпитализированных больных или больных с обострением для оценки

эффективности коррекции нутритивного статуса). Более полная оценка нутритивного статуса должна проводиться в специализированном отделении при выявлении дефицита питания или риска его развития.

Качество жизни. Респираторный вопросник госпиталя Св. Георгия оценивает восприятие больным тяжести своего заболевания, в основном за счет ОФВ₁ и объема мокроты [30].

Рекомендации по лечению

Целью лечения является улучшение клинического состояния больного и предотвращение прогрессирования заболевания.

Этиотропная терапия

Всегда при известной этиологии бронхоэктазов следует проводить лечение, направленное на устранение их причины, особенно у больных с продукцией дефектных антител [12], АБЛА [5], гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) [5], необратимой бронхиальной обструкцией, инфицированием микобактериями [26], дефицитом α_1 -антитрипсина, муковисцидозом [1, 15] и сопутствующими заболеваниями [5] (воспалительные заболевания толстого кишечника, аутоиммунные заболевания, панбронхиолит и т. д.) (Сильные рекомендации. Доказательства высокого качества).

Лечение обострений

Основу лечения обострений составляют антибактериальная терапия, элиминация секрета из дыхательных путей и лечение бронхиальной обструкции. Выбор антибиотиков зависит от наличия или отсутствия хронической колонизации или инфекции в бронхиальном дереве. При колонизации выбор антибиотика определяется ранее выделенными микроорганизмами. При диагностике инфекции антибиотик следует назначать эмпирически. Следует учитывать риск колонизации *P. aeruginosa* (связанный с предшествующей антибактериальной терапией или госпитализациями, тяжестью заболевания или предшествующим выделением *Pseudomonas spp.* [7]). При высеивании микроорганизма в мокроте во время обострения следует поменять антибиотик в соответствии с чувствительностью возбудителя. Рекомендуется назначать антибиотики, хорошо проникающие в бронхиальный секрет, в высоких дозах, до тех пор, пока мокрота не перестанет быть гнойной или не менее чем в течение 10 дней. При инфекции *Pseudomonas spp.* прием антибиотика должен продолжаться в течение 14–21 дней [2, 4]. Место лечения больного и путь введения антибиотика зависят от тяжести обострения и наличия или отсутствия хронической бронхиальной инфекции, вызванной штаммами с множественной лекарственной устойчивостью. Легкие обострения можно лечить амбулаторно пероральными препаратами [2]. Внутривенное введение антибиотиков требуется при более тяжелых обострениях, хронической бронхиальной инфекции,

вызванной микроорганизмами, устойчивыми к пероральным антибиотикам, а также у больных муковисцидозом при обострениях, обусловленных *Pseudomonas spp.*, если ранее этот микроорганизм не определялся, а также в любых ситуациях при отсутствии эффекта от пероральной терапии [4]. Капельное внутривенное введение антибиотиков можно выполнять в стационаре или на дому в зависимости от состояния пациента и доступности лечения, но всегда под соответствующим наблюдением [31]. При среднетяжелых обострениях, вызванных *Pseudomonas spp.*, рекомендуется назначать 2 внутривенных антибактериальных препарата: обычно β -лактама и аминогликозид [2, 4], при этом аминогликозиды лучше вводить 1 раз в сутки [32]. Добавление ингаляционного антибиотика к пероральному или внутривенному, как было показано, не улучшает клинической эффективности [33] (табл. 4) (Сильные рекомендации. Доказательства среднего качества).

Лечение бронхиальной колонизации и инфекции (табл. 4).

Начальная бронхиальная колонизация. Применение антибиотиков при начальной колонизации не подтверждено никакими доказательствами, за исключением больных муковисцидозом с бронхоэктазами и колонизацией *Pseudomonas spp.* [4]. Целью является эрадикация возбудителя до того, как колонизация станет хронической. Пероральный ципрофлоксацин и ингаляционный антибиотик (тобрамицин или колистиметат натрия) должны приниматься в течение 3 нед. Ингаляционное лечение должно продолжаться в течение 3–12 мес. [4, 34]. Альтернативной терапией является назначение 2 внутривенных антибиотиков в течение 14–21 дня и затем ингаляционного антибиотика – 3–12 мес. (табл. 4). (Сильные рекомендации. Доказательства среднего качества).

Несмотря на отсутствие опубликованных исследований по другим возбудителям, рекомендуется назначать пероральный ципрофлоксацин в течение 3 нед. и, если эрадикация не достигнута, применять те же схемы, что и при муковисцидозе. При выделении других микроорганизмов ситуация должна оцениваться с учетом индивидуальных факторов (Сильные рекомендации. Доказательства низкого качества).

Интермиттирующая или хроническая бронхиальная колонизация. Вопрос о назначении пролонгированной антибиотикотерапии следует решать при рецидивирующих и ранних обострениях, госпитализации, снижении легочной функции или хронической колонизации *Pseudomonas spp.*, при этом используют ту же схему, что и при хронической бронхиальной колонизации (Сильные рекомендации. Доказательства низкого качества).

Хроническая бронхиальная инфекция. В основе лечения лежит длительное применение антибиотиков [25] и дренирование бронхов. Целью терапии является разрыв "порочного круга" инфекции и воспаления благодаря уменьшению как бактериальной нагрузки, так и воспалительного ответа, а также объема и гнойности мокроты, числа и тяжести обострений

Таблица 4

Антибактериальная терапия в разных клинических ситуациях^a

Ситуация	Примечания	Терапия 1-й линии	Альтернативная терапия	Длительность
Обострение	Эмпирическая терапия, охватывающая ранее выделенных возбудителей. После получения посева мокроты изменить лечение			10–21 день (кроме азитромицина, который рекомендуется в течение 3–5 дней)
Легкое обострение				
	<i>H. influenza</i>	Амоксициллин-клавуланат 875 / 125 мг каждые 8 ч перорально	Амоксициллин 1–2 г каждые 8 ч перорально; цiproфлоксацин 750 мг каждые 12 ч перорально или азитромицин 500 мг каждые 24 ч перорально	
	<i>S. aureus</i>	Клоксациллин 500–1 000 мг каждые 6 ч перорально	Амоксициллин-клавуланат 875 / 125 мг каждые 8 ч перорально	
	<i>Pseudomonas spp.</i>	Цiproфлоксацин 750 мг каждые 12 ч перорально	Левифлоксацин 750 мг каждые 24 ч перорально	
Тяжелое обострение либо плохой ответ на пероральную антибактериальную терапию				
	<i>H. influenza</i>	Амоксициллин-клавуланат 1–2 г каждые 8 ч внутривенно	Цефтриаксон 2 г каждые 24 ч внутривенно	
	<i>Pseudomonas spp.</i>	Цефтазидим 2 г каждые 8 ч внутривенно + тобрамицин 5–10 мг / кг каждые 24 ч внутривенно или амикацин 15–20 мг / кг каждые 24 ч внутривенно	Имипенем 1 г каждые 8 ч, пиперацillin-тазобактам 4 г каждые 8 ч, азтреонам 2 г каждые 8 ч, цефепим 2 г каждые 8 ч, меропенем 2 г каждые 8 ч или цiproфлоксацин ^г 400 мг каждые 12 ч внутривенно + амикацин 15–20 мг / кг каждые 24 ч внутривенно	
Начальная колонизация (слизистая мокрота)	<i>Pseudomonas spp.</i>	Цiproфлоксацин 750 мг каждые 12 ч перорально + тобрамицин 300 мг каждые 12 ч ингаляционно, или колистиметат натрия 1–2 МЕ каждые 12 ч ингаляционно ^б	Внутривенная терапия 2 препаратами + тобрамицин 300 мг каждые 12 ч ингаляционно или колистиметат натрия 1–2 МЕ каждые 12 ч ингаляционно ^б	3 нед.
		Продолжать лечение ингаляционным антибиотиком	Продолжать лечение ингаляционным антибиотиком	3–12 мес.
Хроническая бронхиальная инфекция (гнойная мокрота)	<i>H. influenza</i>	Амоксициллин-клавуланат 875 / 125 мг каждые 8 ч перорально	Цiproфлоксацин 750 мг каждые 12 ч перорально или амоксициллин 1–2 г каждые 8 ч перорально	Длительность зависит от контроля над инфекцией (появление слизистой мокроты)
	<i>S. aureus</i>	Клоксациллин 500–1 000 мг каждые 6 ч перорально	Амоксициллин-клавуланат 875 / 125 мг каждые 8 ч перорально	
	<i>Pseudomonas spp.</i>	Тобрамицин 300 мг каждые 12 ч ингаляционно курсами по 28 дней с 28-дневными перерывами ^в или колистиметат натрия 1–2 МЕ каждые 12 ч ингаляционно ^б		
	<i>Burkholderia cepacia</i>	Ко-тримоксазол 160 / 800 мг каждые 12 ч перорально	Доксициклин 100 мг каждые 12 ч перорально или тобрамицин 300 мг каждые 12 ч ингаляционно курсами по 28 дней с 28-дневными перерывами ^в	
	<i>Stenotrophomonas sp.</i>	Ко-тримоксазол 160 / 800 мг каждые 12 ч перорально	Доксициклин 100 мг каждые 12 ч перорально	

Примечание: ^a – перечисленные антибиотики назначаются наиболее часто (выбор этих или других антибиотиков или их комбинации определяется выделенным микроорганизмом и его чувствительностью; приведенные дозы рекомендуются для взрослых больных); ^б – дозы колистиметата натрия зависят от типа небулайзера (небулайзеры с небольшим остаточным объемом позволяют использовать меньшие дозы – 1 МЕ / 12 ч); ^в – в случаях трудноконтролируемой бронхиальной инфекции в перерывах между курсами рекомендуется назначать пероральный цiproфлоксацин или ингаляционный антибиотик; ^г – цiproфлоксацин следует назначать перорально (можно использовать другие комбинации по результатам определения чувствительности возбудителя).

и скорости снижения легочной функции. Выбор антибиотика диктуется возбудителем инфекции и его чувствительностью. Схемы и длительность лечения зависят от того, насколько хорошо контролируется инфекция, что определяется по характеру мокроты, которая должна быть как можно более светлой, и уменьшению числа обострений. Антибиотики могут назначаться перорально или ингаляционно. Применение ингаляционных антибиотиков рекомендуется, когда пациент не отвечает на пероральное назначение или при развитии побочных эффектов, а так-

же при инфицировании *Pseudomonas spp.* [1–4, 28, 36] или микроорганизмами, резистентными к пероральным антибиотикам [37]. Ингаляционно можно применять колистиметат натрия и тобрамицин без добавок. Если требуется назначение других антибиотиков, их следует вводить внутривенно в изотоническом растворе и без добавок [37] (амоксициллин, цефтазидим, азтреонам), хотя подтверждение эффективности такого подхода было получено всего в нескольких исследованиях. Учитывая, что тобрамицин назначается интермиттирующими курсами –

по 28 дней с интервалами в 28 дней [28], больным с трудноконтролируемой бронхиальной инфекцией во время перерывов в лечении могут потребоваться другие антибиотики, ингаляционные или пероральные. Ингаляционные антибиотики должны назначаться через специальные небулайзеры, которые создают высокоскоростной воздушный поток [28, 33, 36], или через электронный небулайзер, такой как *eFlow (Pari)* или *I-neb (Respironics)*. Ингаляционные антибиотики могут вызывать бронхоспазм, усиливать одышку или создавать дискомфорт в грудной клетке, которые следует устранять. Наготове надо иметь бронходилататор с быстрым началом действия, перед ингаляцией антибиотика необходимо эвакуировать мокроту из дыхательных путей. Аминогликозиды не рекомендуется применять больным со снижением слуха или почечной недостаточностью (табл. 4) (Сильные рекомендации. Доказательства среднего качества).

Лечение бронхиального воспаления

Длительная терапия пероральными кортикостероидами или ибупрофеном не рекомендуется из-за побочных эффектов.

Макролиды. Макролиды эффективны при лечении диффузного панбронхиолита и могут уменьшить число обострений у больных с бронхоэктазами, вызванными другими причинами [38, 39]. Их эффект, вероятно, обусловлен влиянием на воспалительный ответ и способностью проникать внутрь биопленок. Макролиды рекомендуются при хронической бронхиальной инфекции, вызванной *Pseudomonas spp.* [1, 38] или другими микроорганизмами, которая трудно контролируется даже при адекватной терапии [39]. Наибольший опыт накоплен в отношении азитромицина, который назначается в дозах от 250 до 500 мг в зависимости от веса пациента 3 дня в неделю в течение 3–6 мес. Нет опубликованных данных о безопасности и эффективности такого лечения дольше 12 мес., не установлен идеальный режим (длительность, дозировка, интервалы). В первые недели лечения и затем каждые 6 мес. следует контролировать функцию печени. До лечения и затем каждые 6 мес. необходимо также исследовать секрет дыхательных путей на нетуберкулезные микобактерии. При наличии нетуберкулезных микобактерий монотерапия макролидами не показана [26] (Сильные рекомендации. Доказательства среднего качества).

Ингаляционные кортикостероиды. Эти препараты должны назначаться больным с бронхоэктазами при выявлении бронхиальной гиперреактивности [40]. Доказано, что они эффективны у больных с большим объемом мокроты [41], хотя вопрос об их назначении лучше решать индивидуально [40, 41] (Сильные рекомендации. Доказательства среднего качества).

Лечение бронхиальной гиперреактивности

При бронхиальной гиперреактивности показаны бронходилататоры и ингаляционные кортикостероиды. Бронходилататоры также улучшают подвижность ресничек и клиренс бронхиального секрета. Короткодействующие бронходилататоры рекомендуются перед занятиями дыхательной гимнастикой и ингаляциями антибиотиков [3]. (Сильные рекомендации. Доказательства среднего качества).

Коррекция нутритивного статуса

Рекомендации по питанию должны делаться на индивидуальной основе как можно раньше с целью повышения потребления энергетических веществ, особенно у больных с тяжелым заболеванием или более высоким риском гипотрофии [29]. Питательные добавки рекомендуются больным с ИМТ < 20 кг / м² или больным с быстрой потерей веса (особенно при обострениях и госпитализациях). Следует назначать высокоэнергетические богатые полимерами диеты, особенно если необходимо ограничивать объем потребляемой жидкости. При значительном нарушении питания (альбумин < 3 г / дл) питательные добавки также должны содержать много белка. Обычно не рекомендуются составы с высоким содержанием жира. Если у пациента есть сахарный диабет, питательные составы, богатые полиненасыщенными жирными кислотами, улучшают контроль метаболизма [42] (Сильные рекомендации. Доказательства низкого качества).

Легочная реабилитация и муколитики

Пациенты с бронхоэктазами должны вовлекаться в программы легочной реабилитации под наблюдением специалиста; это облегчает эвакуацию мокроты из дыхательных путей и улучшает переносимость физических нагрузок и качество жизни [42]. Для предотвращения перекрестного инфицирования и поддержания адекватной оксигенации у больных

Таблица 5
Методики, улучшающие мукоцилиарный клиренс

Методики, требующие посторонней помощи и / или специальных приспособлений	Обычная дыхательная гимнастика (бронхиальный дренаж, эффективный кашель, перкуссия и вибрация грудной клетки)
	Активный цикл дыхательных методик
	Аутогенный дренаж
	Медленный выдох с открытым надгортанником в положении лежа на боку
Методики для самостоятельного использования	Приборы для создания вибрации в дыхательных путях: интрапульмональная перкуссия и вентиляция
	Приборы для создания вибрации в дыхательных путях: Флаттер, Корнет, Акапелла
	Форсированный выдох (<i>huff</i> – хафф)
	Положительное давление на выдохе
	Высокочастотная компрессия грудной клетки

со среднетяжелым и тяжелым заболеванием существуют специальные меры как для амбулаторных, так и для стационарных условий (Сильные рекомендации. Доказательства среднего качества).

Дыхательная гимнастика. Занятия дыхательной гимнастикой от 1 до 3 раз в неделю рекомендуются больным с бронхиальной гиперсекрецией (≥ 30 мл в сутки) [42]. Занятия проводятся после ингаляции бронхолитика и до ингаляции антибиотика [3]. Лечение включает в себя разнообразные методики, которые могут комбинироваться (табл. 5). Не получено доказательств, какие методики более эффективны; выбор определяется возрастом больного и его возможностями выполнять упражнения. Для долгосрочных занятий рекомендуются методики, которые пациент может применять самостоятельно. (Сильные рекомендации. Доказательства низкого качества).

Физические нагрузки. Аэробные физические тренировки (ходьба, бег, езда на велосипеде, плавание) повышают переносимость нагрузок и качество жизни. Помимо дыхательной гимнастики, все больные должны получать нагрузку средней или высокой интенсивности в течение 30 мин 3–4 дня в неделю либо умеренную нагрузку ежедневно [43] (Сильные рекомендации. Доказательства среднего качества).

Муколитики. Бромгексин или маннитол могут облегчить клиренс мокроты [44, 45]. Небулизированный гипертонический раствор хлорида натрия и дезоксирибонуклеаза могут снизить число обострений у больных муковисцидозом с легкими или среднетяжелыми респираторными симптомами [1] (Сильные рекомендации. Доказательства среднего качества). При бронхоэктазах другого генеза дезоксирибонуклеаза неэффективна [46], однако поддержание хорошей гидратации с помощью небулизированного гипертонического раствора хлорида натрия дает положительный результат [45].

Лечение осложнений

Кровохарканье. Обычно наблюдается при обострениях. Помимо традиционных подходов к ведению, кровохарканье требует назначения внутривенных антибиотиков. Ингаляционная терапия и дыхательная гимнастика в этот период отменяются, по крайней мере на первые 24–48 ч. Терапией выбора является эмболизация бронхиальных артерий в зоне кровотечения. Хирургическое лечение показано только при угрожающих жизни ситуациях, вызванных кровотечением, если известен источник кровотечения и вышеперечисленные мероприятия неэффективны [2, 47] (Сильные рекомендации. Доказательства среднего качества).

Амиллоидоз. Хроническое воспаление повышает продукцию амилоида А в печени. Этот острофазовый реактивный белок разрушается циркулирующими макрофагами, после чего продукты его деградации оседают в тканях. Диагноз основан на биопсии пораженного органа. Для скрининга можно пользоваться анализом мочи (у 95 % больных с амилоидозом выявляется протеинурия). Необходимо лечить и хро-

ническую инфекцию, и воспаление, и пораженный орган (Сильные рекомендации. Доказательства среднего качества).

Дыхательная недостаточность. При развитии острого или хронического респираторного ацидоза следует назначать кислородотерапию и неинвазивную вентиляцию легких. Показаниями к трансплантации легких являются $ОФВ_1 < 30\%$ долж. или быстрое снижение легочной функции у больных с тяжелыми бронхоэктазами, хронической дыхательной недостаточностью, гиперкапнией или частыми серьезными осложнениями [48]. Колонизация микроорганизмами с множественной лекарственной устойчивостью является относительным противопоказанием.

Хирургическое лечение

Единственным видом радикального лечения при локальных бронхоэктазах, трудно поддающихся консервативному ведению, является хирургическое лечение при исключении заболеваний, которые могут быть причиной развития бронхоэктазов. Хирургическое лечение с паллиативной целью показано при тяжелом кровохарканье с неэффективностью эмболизации или при абсцессе легкого, который не поддается лечению антибиотиками [49] (Сильные рекомендации. Доказательства низкого качества).

Показания для госпитализации

Госпитализация показана при тяжелых обострениях, недостаточной эффективности амбулаторной терапии, необходимости внутривенного введения препаратов, прогрессирующем снижении легочной функции, неконтролируемой прогрессирующей потере веса, сопутствующих заболеваниях, плохих социальных условиях, среднетяжелом и тяжелом кровохарканье или других осложнениях. Критерии госпитализации в отделение неотложной терапии те же, что и при других респираторных заболеваниях [7]. Следует соблюдать меры по профилактике перекрестного инфицирования.

Профилактика инфекций

Необходимо выполнять рекомендации по профилактике инфекций нижних отделов дыхательных путей [7]. Следует вакцинировать больных против гриппа и пневмококковой инфекции (Сильные рекомендации. Доказательства низкого качества).

Обучение больных

Бронхоэктазы являются хроническим заболеванием, и ведение таких больных достаточно сложное. Пациенты должны наблюдаться в специализированном центре респираторной медицины пульмонологом и опытным средним медицинским персоналом, если состояние может улучшиться после специфического этиологического лечения [1, 2, 11–16] или при наличии хронической бронхиальной инфекции и / или рецидивирующих обострений. Обучение больных должно включать в себя распознавание обострения и

начальные мероприятия, которые пациент может провести самостоятельно [50], домашнее использование ингаляционных и внутривенных антибиотиков, уход за аппаратурой, используемой в домашних условиях. Другими темами для обучения могут быть кислородотерапия и механическая вентиляция легких, вакцины, питание, дыхательная гимнастика, выполнение назначенного лечения (Сильные рекомендации. Доказательства среднего качества).

Аспекты ведения детей с бронхоэктазами

Во многих случаях выявленные у взрослых бронхоэктазы появляются в детском возрасте [5], и рано начатое лечение может уменьшить тяжесть болезни и летальность. Важным фактором, облегчающим развитие бронхоэктазов, является незрелость иммунитета, поскольку в большинстве случаев бронхоэктазы у детей появляются после инфекций. Бактериологический спектр у детей отличается от взрослых, чаще выявляются *H. influenzae* и *Streptococcus pneumoniae*, но нередко высевается *P. aeruginosa*, что требует исключения муковисцидоза.

Бронхоэктазы, возникшие сразу после пневмонии, могут исчезнуть [51], что приводит некоторых исследователей к новому взгляду на "детские" бронхоэктазы, которые следует дифференцировать со следующими состояниями: (а) ранние пребронхоэктазы (персистирующее бронхиальное воспаление без структурных нарушений) — состояние, которое может разрешиться, персистировать или прогрессировать до (б) бронхоэктазов, выявляемых при КТ легких, когда дилатация бронхов становится явной, и которые также могут разрешиться, персистировать или прогрессировать до (в) необратимых бронхоэктазов.

Литература

1. Flume P.A., O'Sullivan B.P., Robinson K.A. et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2007; 176: 957–969.
2. Máiz L., Baranda F., Coll R. et al. Normativa del diagnóstico y el tratamiento de la afección respiratoria en la fibrosis quística. Arch. Bronconeumol. 2001; 37: 316–324.
3. De Gracia J., Máiz L., Prados C. et al. Antibióticos nebulizados en pacientes con fibrosis quística. Med. Clin. (Barc.) 2001; 117: 233–237.
4. Cantón R., Cobos N., De Gracia J. et al. Antimicrobial therapy for pulmonary pathogenic colonization and infection by *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients. Clin. Microbiol. Infect. 2005; 11: 690–703.
5. Pasteur A.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: 1277–1284.
6. Weycker D., Edelsberg J., Oster G., Tino G. Prevalence and economic burden of bronchiectasis. Clin. Pulm. Med. 2005; 12: 205–209.
7. Woodhead M., Blasi F., Ewig S. et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. Eur. Respir. J. 2005; 6: 1138–1180.
8. Rosen M.J. Chronic cough due to bronchiectasis. ACCP Evidencebased clinical practice guidelines. Chest 2006; 129: 122S–131S.
9. Schünemann H.J., Jaeschke R., Cook D.J. et al. An official ATS statement: grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATS guidelines and recommendations. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2006; 174: 605–614.
10. Kang E.Y., Miller R.R., Myler N.L. Bronchiectasis: comparison of preoperative thin section CT and pathologic findings in resected specimens. Radiology 1995; 195: 649–654.
11. de Gracia J., Rodrigo M.J., Morell F. et al. IgG subclass deficiencies associated with bronchiectasis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1996; 153: 650–655.
12. de Gracia J., Vendrell M., Blvarez A. et al. Immunoglobulin therapy to control lung damage in patients with common variable immunodeficiency. Int. Immunopharmacol. 2004; 4: 745–753.
13. Rodrigo M.J., Vendrell M., Cruz M.J. et al. Utility of the antibody response to a conjugated *Haemophilus influenzae* type b vaccine for diagnosis of primary humoral immunodeficiency. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 162: 1462–1465.
14. Vendrell M., de Gracia J., Rodrigo M.J. et al. Antibody production deficiency with normal IgG levels in bronchiectasis of unknown etiology. Chest 2005; 127: 197–204.
15. de Gracia J., Mata F., Blvarez A. et al. Genotype-phenotype correlation for pulmonary function in cystic fibrosis. Thorax 2005; 60: 558–563.
16. 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: 459–467.
17. Stockley R.A., Bayley D., Hill S.L. et al. Assessment of airway neutrophils by sputum colour: correlation with airways inflammation. Thorax 2001; 56: 366–372.
18. Angrill J., Agustí C., de Celis R. et al. Bronchial inflammation and colonization in patients with clinically stable bronchiectasis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 164: 1628–1632.
19. Wilson C.B., Jones P.W., O'Leary C.J. et al. Systemic markers of inflammation in stable bronchiectasis. Eur. Respir. J. 1998; 12: 820–824.
20. Ferrer A., Llorenz V., Codina G., de Gracia J. Nocardiosis y bronquiectasias. ¿Una asociación frecuente? Enferm. Infecc. Microbiol. Clin. 2005; 23: 62–66.
21. Maciá M.D., Blanquer D., Togores B. et al. Hypermutation is a key factor in development of multiple-antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa* strains causing chronic lung infections. Antimicrob. Agents Chemother. 2005; 49: 3382–3386.
22. García-Castillo M., Morosini M.I., Valverde A. et al. Differences in biofilm development and antibiotic susceptibility among *Streptococcus pneumoniae* isolates from cystic fibrosis samples and blood cultures. J. Antimicrob. Chemother. 2007; 59: 301–304.
23. Morosini M.I., García-Castillo M., Loza E. et al. Breakpoints for predicting *Pseudomonas aeruginosa* susceptibility to inhaled tobramycin in cystic fibrosis patients: use of high-range Etest strips. J. Clin. Microbiol. 2005; 43: 4480–4485.
24. Martínez-García M.A., Soler-Cataluña J.J., Perpica-Tordera M. et al. Factors associated with lung function decline in adult patients with stable non-cystic fibrosis bronchiectasis. Chest 2007; 132: 1–8.
25. Shah P.L., Mawdsley S., Nash K. et al. Determinants of chronic infection with *Staphylococcus aureus* in patients with bronchiectasis. Eur. Respir. J. 1999; 14: 1340–1344.
26. Griffith D.E., Aksent T., Brown-Elliott B.A. et al. Diagnosis, treatment and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2007; 175: 367–416.

27. Davies G., Wells A.U., Doffman S. et al. The effect of *Pseudomonas aeruginosa* on pulmonary function in patients with bronchiectasis. *Eur. Respir. J.* 2006; 28: 974–979.
28. Ramsey B.W., Pepe M.S., Quan J.M. et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 23–30.
29. Oliveira G., Padilla A., Oliveira C. Soporte nutricional en el paciente con patología pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y fibrosis quística. In: Bellido D., De Luis D., eds. *Manual de metabolismo y nutrición*. Madrid: Díaz de Santos, SA; 2006. 455–470.
30. Martínez-García M.A., Perpicá-Tordera M., Román-Sánchez P. et al. Quality-of-life determinants in patients with clinically stable bronchiectasis. *Chest* 2005; 128: 739–745.
31. Marco T., Asensio O., Bosque M. et al. Home intravenous antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000; 4: CD001917.
32. Smyth A.R., Tan K.H. Once-daily versus multiple-daily dosing with intravenous aminoglycosides for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; 3: CD002009.
33. Bilton D., Henig N., Morrissey B., Gotfried M. Addition of inhaled tobramycin to ciprofloxacin for acute exacerbations of *Pseudomonas aeruginosa* infection in adult bronchiectasis. *Chest* 2006; 130: 1503–1510.
34. Wood D.M., Smyth A.R. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; 1: CD004197.
35. Evans D.J., Bara A.I., Greenstone M. Prolonged antibiotics for purulent bronchiectasis in children and adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007; 2: CD001392.
36. 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.
37. Vendrell M., de Gracia J. Antibioticoterapia inhalada. *Arch. Bronconeumol.* 1997; 33: 41–48.
38. Saiman L., Marshall B.C., Mayer-Hamblett N. et al. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *J.A.M.A.* 2003; 290: 1749–1756.
39. Davis G., Wilson R. Prophylactic antibiotic treatment of bronchiectasis with azithromycin. *Thorax* 2004; 59: 540–541.
40. Balfour-Lyn I.M., Lees B., Hall P. et al. Multicenter randomized controlled trial of withdrawal of inhaled corticosteroids in cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173: 1356–1362.
41. Martínez-García M.A., Perpicá-Tordera M. et al. Inhaled steroids improve quality of life in patients with steady-state bronchiectasis. *Respir. Med.* 2006; 100: 1623–1632.
42. McCool F.D., Rosen M.J. Nonpharmacologic airway clearance therapies: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129 (1 Suppl.): 250S–259S.
43. Bradley J.M., Moran F.M., Elborn J.S. Evidence for physical therapies (airway clearance and physical training) in cystic fibrosis: an overview of five Cochrane systematic reviews. *Respir. Med.* 2006; 100: 191–201.
44. Crockett A.J., Cranston J.M., Latimer K.M., Alpers J.H. Mucolytics for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2001; 1: CD001289.
45. Wills P., Greenstone M. Inhaled hyperosmolar agents for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; 2: CD002996.
46. O'Donnell A., Barker A.F., Ilowite J.S., Fick R.B. Treatment of idiopathic bronchiectasis with aerosolized recombinant human DNase I. hDNase study group. *Chest* 1998; 113: 1329–1334.
47. Roig J., Llorente J.L., Ortega F.J., Orriols R. Manejo de la hemoptisis amenazante. Available from: www.separ.es/publicaciones/normativas_y_procedimientos.html
48. Orens J.B., Estenne M., Arcasoy S. et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update – a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 2006; 25: 745–755.
49. Balkanli K., Genç O., Dakak M. et al. Surgical management of bronchiectasis: analysis and short-term results in 238 patients. *Eur. J. Cardiothorac Surg.* 2003; 24: 699–702.
50. Lavery K., O'Neill B., Elborn J.S. et al. Self-management in bronchiectasis: the patients' perspective. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 541–547.
51. Eastham K.M., Fall A.J., Mitchell L., Spencer D.A. The need to redefine non-cystic fibrosis bronchiectasis in childhood. *Thorax* 2004; 59: 324–327.

Поступила 09.04.10
УДК 616.233-007.64