

# Бронхоэктазы у взрослых больных: клинические рекомендации Европейского респираторного общества

По материалам: Polverino E., Goeminne P.C., McDonnell M.J., Aliberti S., Marshall S.E., Loebinger M.R., Murris M., Cantón R., Torres A., Dimakou K., De Soyza A., Hill A.T., Haworth Ch.S., Vendrell M., Ringshausen F.C., Subotic D., Wilson R., Vilaró J., Stallberg B., Welte T., Rohde G., Blasi F., Elborn S., Almagro M., Timothy A., Ruddy T., Tonia T., Rigau D., Chalmers J.D. *European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. Eur. Respir. J.* 2017; 50: 1700629. DOI: 10.1183/13993003.00629-2017

## Резюме

Бронхоэктазы (БЭ) у взрослых — это хроническое заболевание, связанное с низким качеством жизни (КЖ), а в большинстве случаев — с частыми обострениями. До настоящего времени международные клинические рекомендации по этой проблеме отсутствовали. В клинических рекомендациях Европейского респираторного общества по ведению взрослых пациентов с БЭ содержатся описания клинических исследований и терапевтического подхода, основанного на систематическом обзоре опубликованных данных. Экспертами многопрофильной группы, состоящей из пульмонологов, микробиологов, специалистов по лечебной физкультуре, торакальных хирургов, врачей первичного звена, методистов и пациентов, отобраны 9 наиболее важных (как для врачей, так и для пациентов) клинических проблем, относящихся к теме БЭ. По этим проблемам в литературе проведен поиск клинических и наблюдательных исследований, а также систематических обзоров, на основании которых выполнен систематический обзор. Для определения качества доказательств и уровня рекомендаций использовалась система GRADE. В данных клинических рекомендациях рассматриваются вопросы установления этиологии БЭ, терапии обострений, эрадикации возбудителей, длительной антибактериальной, противовоспалительной, мукоактивной и бронхолитической терапии, хирургического лечения и лечебной физкультуры. Данные рекомендации могут применяться для сравнительной оценки КЖ лиц с БЭ в странах Европы и улучшения исходов указанного заболевания.

**Ключевые слова:** бронхоэктазы, взрослые, антибактериальная терапия, обострения, эрадикация возбудителя, хирургическое лечение, лечебная физкультура.

Для цитирования: Бронхоэктазы у взрослых больных: клинические рекомендации Европейского респираторного общества. *Пульмонология*. 2018; 28 (2): 147–168. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-2-147-168

## Adult patients with bronchiectasis: clinical guideline of European Respiratory Society

Adopted from: Polverino E., Goeminne P.C., McDonnell M.J., Aliberti S., Marshall S.E., Loebinger M.R., Murris M., Cantón R., Torres A., Dimakou K., De Soyza A., Hill A.T., Haworth Ch.S., Vendrell M., Ringshausen F.C., Subotic D., Wilson R., Vilaró J., Stallberg B., Welte T., Rohde G., Blasi F., Elborn S., Almagro M., Timothy A., Ruddy T., Tonia T., Rigau D., Chalmers J.D. *European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. Eur. Respir. J.* 2017; 50: 1700629. DOI: 10.1183/13993003.00629-2017

## Abstract

Adult patients with bronchiectasis typically have poor quality of life and mostly frequent exacerbations. This is the first international guideline on this topic. This guideline is based on systematic search of published literature including clinical trials, systematic reviews, and observational studies. A multidisciplinary group of specialists including respiratory physicians, microbiologists, physiotherapists, thoracic surgeons, primary care physicians, methodologists and patients developed the guidelines on nine most important clinical questions relevant to bronchiectasis. The GRADE system was used to define the quality of the evidence and the level of recommendations. The guideline covers causes of bronchiectasis, management of exacerbations, pathogen eradication, long term antibiotic treatment, anti-inflammatory treatment, mucoactive drugs, bronchodilators, surgical treatment and physiotherapy.

**Key words:** bronchiectasis, adults, antibacterial treatment, exacerbation, pathogen eradication, surgical treatment, physiotherapy.

For citation: Adult patients with bronchiectasis: clinical guideline of European Respiratory Society. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (2): 147–168 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-2-147-168

## Цель

В данных клинических рекомендациях, построенных на принципах доказательной медицины, рассматривается ведение взрослых лиц с бронхоэктазами (БЭ). Они применимы только к больным с клинически значимыми БЭ, что определяется как

наличие перманентной дилатации бронхов при проведении компьютерной томографии (КТ) легких и клинического синдрома (кашель, продукция мокроты и / или рецидивирующие респираторные инфекции). Рентгенологические признаки БЭ могут

выявляться у здоровых лиц при отсутствии респираторных симптомов, особенно в пожилом возрасте [1]; при интерстициальных заболеваниях легких могут развиваться тракционные БЭ. Такие варианты рентгенологических БЭ без клинической симптоматики, а также БЭ при муковисцидозе, которые являются отдельным патофизиологическим состоянием, БЭ у детей, БЭ при первичных иммунодефицитах и нетуберкулезном микобактериозе (НТМ), требующие специального подхода к лечению, не являются темой данных рекомендаций. Для большинства этих заболеваний разработаны специальные клинические рекомендации.

В данных клинических рекомендациях не обсуждаются вопросы клинической и рентгенологической диагностики БЭ; основное внимание сконцентрировано на ключевых проблемах ведения таких случаев. Также в этом документе не рассматриваются отказ от курения, нутритивная поддержка, противогриппозная и противопневмококковая вакцинация. По этим вопросам можно обратиться к соответствующим клиническим рекомендациям и национальным документам. В одном документе невозможно охватить все аспекты такого сложного заболевания, как БЭ, потому любые клинические рекомендации должны интерпретироваться с учетом клинических обстоятельств и индивидуальных особенностей конкретного пациента.

В табл. 1 представлены основные критерии, помогающие интерпретировать данные рекомендации [2, 3].

Данные клинические рекомендации предназначены для всех специалистов, участвующих в ведении пациентов с БЭ: пульмонологов, инфекционистов, клинических микробиологов, врачей общей практики, торакальных хирургов, врачей первичного звена, фармакологов, врачей лечебной физкультуры, медицинских сестер, организаторов здравоохранения и сотрудников фармацевтических компаний. Эти рекомендации могут использоваться и самими пациентами для облегчения их общения с врачами и получения адекватной медицинской помощи.

## Введение

БЭ — это хроническое бронхолегочное заболевание, которое характеризуется клиническим синдромом, включающим кашель, продукцию мокроты и бронхиальную инфекцию, а также рентгенологические признаки патологической и перманентной дилатации бронхов. Целью ведения лиц с БЭ является предотвращение обострений, уменьшение выраженности симптомов, улучшение качества жизни (КЖ) и замедление прогрессирования заболевания. Наиболее распространенными симптомами БЭ являются кашель, продукция мокроты и одышка, однако нередко встречаются риносинусит, слабость, кровохарканье и боли в грудной клетке [4]. КЖ при БЭ, оцененное по шкале респираторного вопросника Клиники Святого Георга для больных хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) (*The Saint George Respiratory Questionnaire* — SGRQ), эквивалентно таковому при тяжелой ХОБЛ, идиопатическом легочном фиброзе и других инвалидизирующих легочных заболеваниях [5, 6].

Основной целью терапии БЭ является борьба с обострениями, поскольку это наиболее затратная статья бюджета здравоохранения. Обострения усиливают воспаление в дыхательных путях (ДП) и системное воспаление [7] и ускоряют прогрессирующее повреждение легких [8, 9]. Помимо этого, тяжелые и частые обострения связаны с более низким КЖ, выраженными повседневными симптомами [10], снижением легочной функции [11] и летальностью [9]. Следовательно, большинство методов терапии БЭ направлены именно на борьбу с обострениями. Несмотря на существующие сегодня подходы к лечению, по данным Европейского регистра показано, что примерно в 50 % случаев БЭ в европейских странах отмечаются  $\geq 2$  обострений в год, а  $\frac{1}{3}$  больных хотя бы 1 раз в год нуждаются в госпитализации [12].

Современное понимание патогенеза симптомов и обострений основано на концепции «порочного круга», основными компонентами которой

**Таблица 1**  
**Интерпретация рекомендаций данного документа**

**Table 1**  
**Understanding the recommendations made in this document**

Целевая группа	Сильная рекомендация*	Условная (слабая) рекомендация
Пациенты	Большинство информированных больных согласны с рекомендациями за или против вмешательства	Большинство информированных пациентов согласны с предлагаемыми мероприятиями, но многие не согласны
Клиницисты	Большинство пациентов должны лечиться согласно рекомендованному плану	Разные больные могут сделать разный выбор. Врачи и организаторы здравоохранения должны индивидуально подходить к выбору плана ведения пациента, благодаря чему они будут уверены, что выбранное лечение соответствует их индивидуальным особенностям
Организаторы здравоохранения	Эти рекомендации можно адаптировать к большинству ситуаций в качестве общего направления	Организаторам здравоохранения потребуется активное обсуждение с участием с участием всех заинтересованных сторон

Примечание: \* – сильная рекомендация основана на доказательствах высокого качества и применима в большинстве случаев из тех, для которых эта рекомендация разрабатывалась. Однако такая рекомендация не может быть применима ко всем пациентам во всех ситуациях; ни одна рекомендация не может учесть всех индивидуальных особенностей в каждом случае и клинической ситуации.

Note: \*, strong recommendations based on high quality evidence will apply to most patients for whom these recommendations are made, but they may not apply to all patients in all conditions; no recommendation can take into account all of the unique features of individual patients and clinical circumstances.

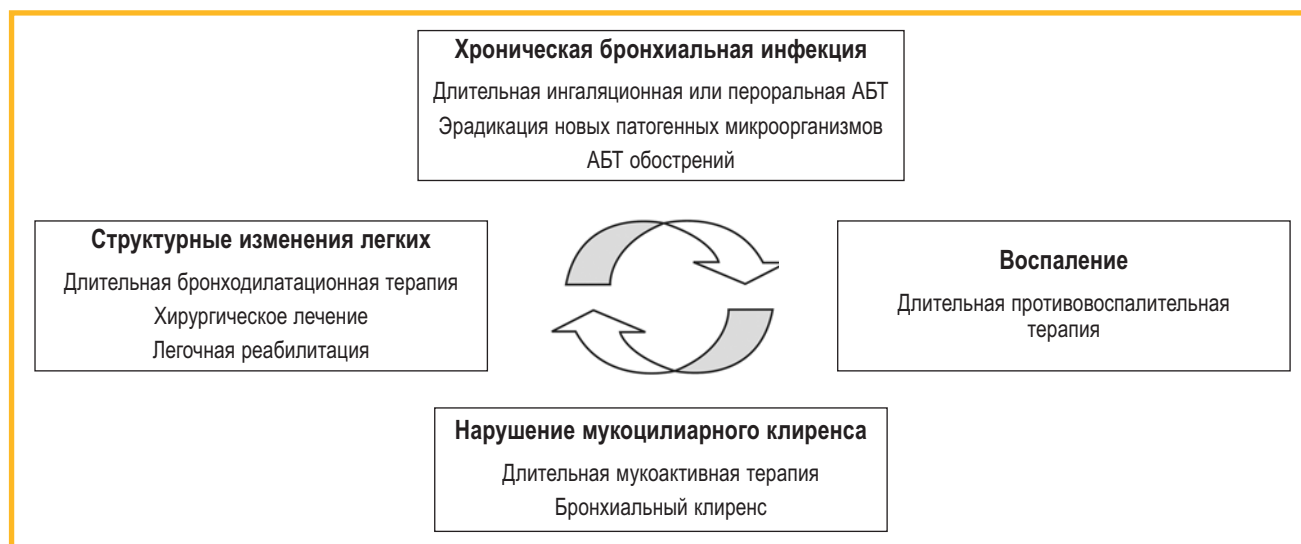


Рис. 1. Лечение бронхоэктазов, описанное в данных рекомендациях в соответствии с концепцией «порочного круга»  
Примечание: АБТ – антибактериальная терапия.

Figure 1. Treatments for bronchiectasis considered in this guideline according to the vicious cycle concept of bronchiectasis

являются хроническая бронхиальная инфекция, воспаление, нарушение мукоцилиарного клиренса и структурные повреждения легких. Лечение преимущественно направлено на предотвращение или подавление острой и хронической бронхиальной инфекции, улучшение мукоцилиарного клиренса и уменьшение структурных повреждений легких (рис. 1).

Хроническая инфекция ДП, чаще *Haemophilus influenzae* и *Pseudomonas aeruginosa*; реже – *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* и *Enterobacteriaceae*, вызывает и поддерживает воспалительные процессы в бронхах. Постоянное присутствие этих возбудителей в мокроте или бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ) сопровождается учащением обострений, снижением КЖ и повышением летальности [13, 14]. Это особенно актуально для *P. aeruginosa*. В систематическом обзоре наблюдательных исследований выявлено, что инфекция *P. aeruginosa* связана с троекратным повышением риска летального исхода, почти семикратным повышением риска госпитализации и примерно с 1 дополнительным обострением в год на 1 пациента [15].

Воспаление при БЭ носит преимущественно нейтрофильный характер и тесно связано с персистирующей бактериальной инфекцией. Избыточное нейтрофильное воспаление связано с повышением частоты обострений и быстрым снижением легочной функции за счет деградации эластина в стенке бронхов, а также других механизмов [16–19]. Опубликованные данные подтверждают роль клеточного иммунитета, особенно Т-клеток, в патофизиологии БЭ, но роль других воспалительных клеток менее очевидна [17].

Мукоцилиарный клиренс ухудшается за счет структурных изменений БЭ, дегидратации ДП, гиперсекреции и повышенной вязкости мокроты. У > 70 % больных БЭ ежедневно откашливается мокрота, объем которой может быть весьма разным. Лечение направлено на борьбу с застоем бронхиаль-

ного секрета и образованием слизистых пробок, бронхиальной обструкцией и прогрессирующим поражением легких [20].

Структурные изменения в респираторной системе, связанные с БЭ, включают дилатацию бронхов, утолщение бронхиальной стенки и образование слизистых пробок, а также поражение мелких ДП и эмфизему. У > 50 % пациентов отмечается бронхиальная обструкция, но возможны также рестриктивные и смешанные нарушения легочной вентиляции, а также отсутствие вентиляционных нарушений. Одышка при БЭ обусловлена бронхиальной обструкцией, нарушением легочной диффузии газов, физической детренированностью и сопутствующими заболеваниями [21–24]. Одышка является одним из наиболее сильных факторов прогноза летальности [9, 14]. Лечение может быть направлено на уменьшение бронхиальной обструкции (например, бронходилататоры), улучшение переносимости физической нагрузки (ФН) (легочная реабилитация) или на удаление плохо функционирующей легочной ткани (хирургическое лечение).

Долгое время БЭ как заболеванию не уделялось достаточного внимания. Распространенность БЭ составляет 53–566 случаев на 100 тыс. населения. Распространенность выше среди женщин и повышается с возрастом [25–29].

По сообщению *J.K. Quint et al.* [28] показано, что скорректированная по возрасту летальность при БЭ составляет 1 437,7 случаев на 100 000. В нескольких продольных исследованиях летальность достигала 30 % в течение 1 года после перенесенного обострения [30, 31], особенно в случае ХОБЛ [32].

Экономическое бремя этого заболевания аналогично таковому для ХОБЛ и увеличивается по мере утяжеления течения болезни, учащения госпитализаций, увеличения потребности в интенсивной терапии и ингаляционных антибактериальных препаратах (АБП) [25, 26, 30, 33, 34]. В настоящее время в Европе и США специфическая терапия при БЭ

отсутствует. Лечение проводится по аналогии с муковисцидозом, но рандомизированные контролируемые исследования и клинический опыт показывают, что эффективность лечения при этих заболеваниях различна и при этом необходимы отдельные рекомендации по ведению больных немукковисцидозными БЭ [35, 36].

В некоторых странах Европы разработаны национальные рекомендации: в Испании (SEPAR) клинические рекомендации по ведению пациентов с БЭ опубликованы в 2008 г. [37]; Британского торакального общества — в 2010 г. [38]. Ведение обострений при БЭ описано в клинических рекомендациях Европейского респираторного общества (*European Respiratory Society* — ERS) и Европейского общества клинической микробиологии и инфекционных болезней по инфекциям нижних ДП (2011) [39]. Однако сегодня международные клинические рекомендации по ведению взрослых лиц с БЭ отсутствуют, в последние 5 лет не публиковались также национальные рекомендации и в Европе.

## Методы

Данные клинические рекомендации разработаны Рабочей группой ERS под руководством *E. Polverino* (Испания) и *J. D. Chalmers* (Великобритания). В Рабочую группу вошли специалисты по респираторной медицине с опытом лечения легочных инфекций, а также микробиолог, иммунолог, специалист по лечебной физкультуре, врач общей практики, торакальный хирург, трое представителей пациентов из Европейского многоцентрового аудита бронхоэктазов и сотрудничества в исследованиях (*European Multicentre Bronchiectasis Audit and Research Collaboration* — EMBARC) / Европейского легочного фонда (*European Lung Foundation* — ELF)) и 2 методиста ERS.

Начиная с января 2015 г., проведено 2 совещания, на которых обсуждались наиболее важные (как для врачей, так и для пациентов) клинические проблемы ведения взрослых больных БЭ, в рамках которых сформулировано 9 клинических проблем с использованием формата PICO. По каждой проблеме выполнен систематический обзор данных, опубликованных до сентября 2016 г., когда был принят окончательный вариант рекомендаций. По каждой проблеме проводились регулярные телеконференции и дискуссии с использованием интернет-ресурсов. Во все обсуждения и принятие окончательной версии рекомендаций активно вовлекались представители пациентов как полноправные участники Рабочей группы.

## Раскрытие конфликта интересов

В соответствии с политикой ERS члены Комитета раскрыли потенциальные конфликты интересов. Членов Комитета, имеющих конфликт интересов, попросили воздержаться от участия в обсуждениях и голосовании по тем рекомендациям, к которым относились их интересы. Соблюдение политики

конфликта интересов контролировалось председателями Комитета. Методисты не участвовали в голосовании.

## Систематический обзор

Стратегия поиска литературы была разработана и возглавлялась опытным библиотекарем. Для каждой клинической проблемы использовались термины MeSH и ключевые слова. При поиске обнаружено 3 038 публикаций; после исключения дубликатов и цитат, не соответствующих критериям включения, в резюме доказательств были включены всего 48 публикаций (рис. 2 дополнительных материалов).

## Оценка уровня доказательств и степени рекомендаций

По каждой клинической проблеме Рабочей группой определены интересующие конечные показатели на основании их относительной значимости для взрослых больных БЭ для принятия клинического решения (дополнительные материалы).

Для оценки надежности (качества) и степени рекомендаций авторы придерживались системы GRADE [2]. Рекомендации подразделялись на сильные и условные в зависимости от качества доказательств, баланса желательных и нежелательных последствий при различных вариантах ведения пациентов, оценки относительной важности результатов, потребления ресурсов здравоохранения, простоты и доступности в использовании [40].

Для каждой клинической проблемы создавались резюме доказательств (дополнительные материалы) [41]. На их основании экспертами формулировались клинические рекомендации и определялась их сила — по соглашению экспертов либо (при необходимости) — путем голосования. Согласно системе GRADE, сильные рекомендации начинаются со слов «Эксперты рекомендуют...», а условные — «Эксперты полагают...».

## Клиническая проблема 1. Имеет ли стандартизованное обследование больного для установления причины бронхоэктазов преимущества перед нестандартизованным?

### Рекомендации

Эксперты полагают, что у взрослых лиц со впервые выявленными БЭ необходимым минимальным набором исследований для установления этиологии заболевания являются (*условная рекомендация, очень низкое качество доказательств*):

- клинический анализ крови;
- уровень сывороточных иммуноглобулинов (Ig) (общие — G, A, M);
- диагностика аллергического бронхолегочного аспергиллеза (АБЛА).

Предполагается, что для мониторингирования бактериальной инфекции нужен посев мокроты. Посев мокроты на микобактерии целесообразен в отдельных случаях при подозрении на НТМ как этиоло-

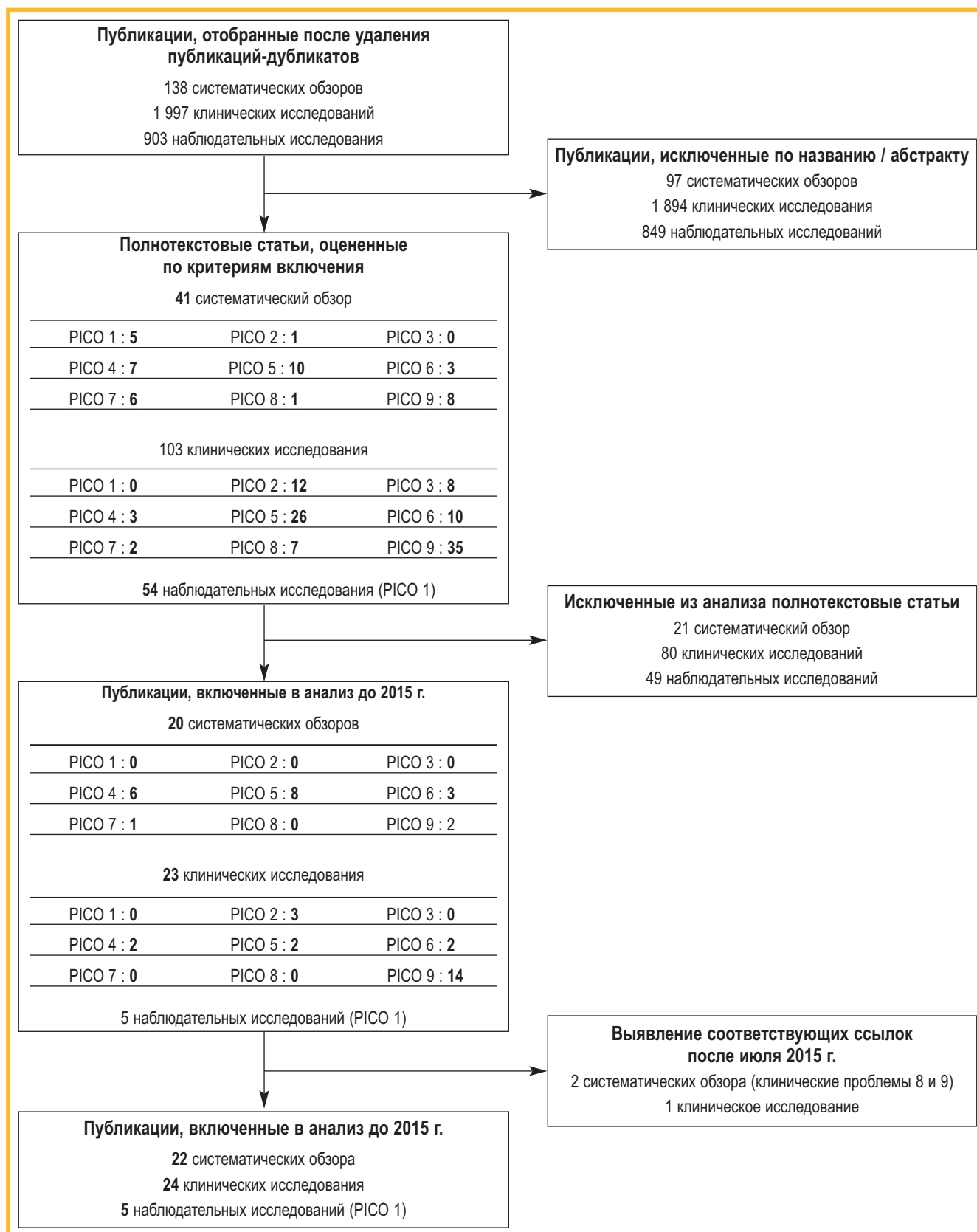


Рис. 2. Диаграмма PRISMA

Примечание: PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) — минимальный набор элементов, основанный на фактических данных, призванный помочь авторам сообщать о широком спектре систематических обзоров и метаанализов, в которых оцениваются преимущества и вред вмешательства в области здравоохранения; PICO (*Patient* — пациент или популяция; *Intervention* — вмешательство, воздействие; *Comparison* — сравнение (контроль); *Outcome* — исход (результат)) — поиск по терминам, определенным на основании корректно сформулированных клинических вопросов.

Figure 2. PRISMA flow diagram

гию БЭ. При специфических клинических проявлениях или в случае тяжелого или быстро прогрессирующего заболевания могут потребоваться дополнительные исследования.

### Резюме доказательств

В клинических рекомендациях SEPAR и Британского торакального общества ранее советовалось использовать для выявления возможных причин БЭ рутинный набор исследований [37, 38]. В настоящем систематическом обзоре публикаций, посвященных непосредственно преимуществам рутинного этиологического обследования по сравнению с набором исследований, зависящим от клинической картины, или с полным отсутствием этиологического обследования, не выявлено. В наблюдательных исследованиях [42–45] подсчитана доля взрослых (7–37 %), ведение которых изменилось после получения результатов этиологического обследования, хотя другие исходы такой стратегии не описаны.

### Обоснование рекомендаций

Всем больным желательно выполнять клинический анализ крови с определением лейкоцитарной формулы. Лимфо- или нейтропения позволяют заподозрить первичный или вторичный иммунодефицит, а лимфоцитоз — вторичный иммунодефицит, обусловленный злокачественным гематологическим заболеванием.

IgA, -G, -M обычно исследуются и оцениваются вместе. Низкий уровень IgG при низком или нормальном уровне IgM и низком IgA может означать дефект синтеза антител, что является важной и устранимой причиной БЭ; у 2–8 % пациентов с БЭ отмечается общий вариабельный иммунодефицит [42–44]. Важно, что в этих случаях заместительная терапия Ig может значительно улучшить как краткосрочные, так и отдаленные исходы. Стоимость исследования сывороточных Ig невысока, исследование доступно повсеместно.

Географическое распространение АБЛА неоднородное, но подтверждение этого диагноза существенно влияет на лечение [45]. В связи с этим эксперты советуют проводить скрининг на АБЛА у всех больных при 1-м выявлении БЭ. Такое скрининговое исследование обычно включает измерение общего IgE, специфических IgG и -E к *Aspergillus* в сыворотке крови. Альтернативой может быть уколочный тест (*prick-test*) к *Aspergillus* [46, 47].

В отдельных ситуациях могут потребоваться другие исследования. При рентгенологических признаках НТМ или таких клинических проявлениях, как снижение массы тела, кровохарканье, быстрое ухудшение или неэффективность стандартной терапии, рекомендуется 3-кратный (в течение 3 дней подряд) посев мокроты или однократный посев бронхоальвеолярного смыва на микобактерии [48]. Некоторыми исследователями рекомендуется оценивать иммунный ответ (антитела к *S. pneumoniae*) на 23-валентную полисахаридную противопневмококковую вакцину (ППВ-23) для выявления лиц со специ-

ческим дефицитом полисахаридных антител [37, 38]. Отсутствие адекватного иммунного ответа на ППВ-23 (4-кратное повышение титра антител через 4–6 нед.) может свидетельствовать о дефекте иммунной реакции на углеводные антигены. Однако в связи с высокой вариабельностью в индивидуальном ответе антител на ППВ-23 и в исследовательских протоколах такая оценка не должна выполняться без участия специалиста.

Исследование на муковисцидоз с измерением хлоридов потовой жидкости и других биомаркеров транспорта ионов хлора с участием регулятора трансмембранной проводимости при муковисцидозе (CFTR) и анализ мутаций гена CFTR должны рассматриваться у молодых лиц или при наличии специфических клинических симптомов муковисцидоза, таких как преобладание БЭ в верхних долях по данным КТ легких, наличие назальных полипов и / или хронического риносинусита; рецидивирующего панкреатита, первичного мужского бесплодия и / или мальабсорбции. Исследование на первичную цилиарную дискинезию с измерением назального оксида азота, использованием высокоскоростного видеонализа, трансмиссионной электронной микроскопии, иммунофлюоресценции и / или генетического тестирования должно обсуждаться при наличии следующих признаков: постоянный кашель с мокротой с детского возраста, аномалии расположения внутренних органов, врожденные пороки сердца, назальные полипы и / или хронический риносинусит, хронические заболевания среднего уха с потерей слуха или без таковой, анамнестические данные о неонатальном респираторном дистресс-синдроме или госпитализации в неонатальное отделение интенсивной терапии. Более подробно диагностика первичной цилиарной дискинезии изложена в клинических рекомендациях ERS [49]. При наличии эмфиземы в базальных отделах легких или бронхиальной обструкции с ранним началом требуется исключение дефицита  $\alpha_1$ -антитрипсина. Существует и множество других причин БЭ, многие из которых можно установить по данным анамнеза, врачебного осмотра и КТ легких. Экспертами не рекомендуется исследовать в рутинной клинической практике аутоантитела для скрининга заболеваний соединительной ткани, но при сборе анамнеза и осмотре больного следует активно искать симптомы этих заболеваний.

Необходимость исключать перечисленные заболевания подтверждается и тем, что, несмотря на отсутствие надежных доказательств, некоторые методы обследования могут существенно повлиять на клиническое ведение больного с БЭ, поскольку выявляются показания к специфическим методам терапии, например, к заместительной терапии Ig, назначению глюкокортикостероидов (ГКС) или противогрибковых препаратов. Такие варианты лечения могут значительно улучшить состояние больного, тогда как нежелательные эффекты данных методов обследования минимальны. По сообщению представителей пациентов, участвовавших в разработке дан-

ных рекомендаций, больные придают большое значение выявлению причины БЭ.

### Проблемы внедрения

Стандартные методы исследования, рекомендуемые для выявления возможной причины БЭ, доступны во многих учреждениях здравоохранения и не должны представлять серьезные проблемы.

### Клиническая проблема 2.

**Имеются ли преимущества 14–21-дневных курсов системных антибактериальных препаратов перед более короткими (< 14 дней) курсами при лечении обострения бронхоэктазов у взрослых больных?**

#### Рекомендации

Эксперты полагают, что при обострении БЭ АБП должны назначаться на 14 дней (*условная рекомендация, очень низкое качество доказательств*).

#### Резюме доказательств

При инфекционном обострении БЭ больные, как правило, получают пролонгированные курсы АБП в течение 14 дней. Такие советы были опубликованы в предыдущей версии клинических рекомендаций по ведению БЭ [37, 38] и основывались на мнении экспертов и результатах исследований, в которых показан хороший клинический эффект этого режима терапии. Однако доказательная база для такой длительности антибактериальной терапии (АБТ) слабая.

В опубликованной литературе сравнивали клиническую эффективность и неблагоприятные последствия коротких (< 14 дней) курсов АБП vs 14–21-дневных курсов. Не получено прямых доказательств преимуществ той или другой продолжительности АБТ. В единственном случае получены данные при непрямом сравнении 7- и 14-дневных курсов АБП ( $n = 53$ ) при терапии ципрофлоксацином (с ингаляционным тобрамицином или без такового) в течение 14 дней. В результате бактериальная нагрузка (средняя разница между группами составила  $+0,23$  КОЕ / мл; 95 %-ный доверительный интервал (ДИ) — от  $-1,55$  до  $2,01$ ); объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) (средняя разница между группами через 14 дней  $+0,01$  л; 95 %-ный ДИ — от  $-0,51$  до  $0,53$ ) были сходными через 7 и 14 дней при широком ДИ, включавшем как преимущества, так и нежелательные эффекты. Данные о клинических исходах такого лечения, например, изменении КЖ и частоте последующих обострений, отсутствуют (см. дополнительные материалы) [50].

#### Данные из других исследований

В некоторых исследованиях получен положительный результат 14-дневных курсов АБП при лечении обострения БЭ. В исследовании [51] при лечении 32 эпизодов обострений внутривенными АБП в течение 14 дней получено значительное улучшение относительно 24-часового объема мокроты, клиренса бактерий, С-реактивного белка, шагового теста

с возрастающей ФН и КЖ по SGRQ при отсутствии улучшения показателей спирометрии. В более позднем исследовании [7] ( $n = 34$ ) при терапии внутривенными АБП в течение 14 дней продемонстрировано снижение бактериальной нагрузки в мокроте и маркеров воспаления в бронхиальном дереве после АБТ.

### Обоснование рекомендаций

При отсутствии каких бы то ни было прямых результатов сравнения коротких и длительных курсов АБП эксперты полагают, что в обычной клинической практике следует продолжить использовать 14-дневные курсы АБП согласно результатам предшествующих микробиологических исследований у данного больного и тяжести обострения. Мнения пациентов о продолжительности АБТ при обострении БЭ весьма различны: некоторые предпочитают более продолжительные курсы, а другие хотят по возможности сократить длительность приема АБП.

### Проблемы внедрения

В некоторых ситуациях возможно использовать более короткие курсы АБТ. Эксперты Рабочей группы полагают, что при легких обострениях, обострениях на фоне легкого течения заболевания, обострениях, вызванных микроорганизмами, более чувствительными к АБП (*Streptococcus pneumoniae*) или при быстрой нормализации состояния на фоне лечения возможно использование более коротких курсов АБП, хотя доказательства в поддержку коротких курсов отсутствуют. Напротив, при недостаточном улучшении к 14-му дню АБТ экспертами рекомендуется повторная оценка состояния пациента и новые микробиологические исследования. Микробиологический анализ мокроты в начале обострения позволяет грамотно поменять АБП при неэффективности начальной терапии. В связи с различиями в применяемых АБП и практике здравоохранения в разных странах Европы в данных рекомендациях выбор конкретного препарата экспертами не обсуждается, а комбинированная АБТ с монотерапией не сравнивается.

Необходимы новые клинические исследования по оптимальной длительности АБТ.

### Клиническая проблема 3.

**Имеет ли эрадикационная терапия преимущества при лечении больного с бронхоэктазами и новыми изолятами патогенных микроорганизмов по сравнению с другими вариантами лечения?**

#### Рекомендации

Эксперты полагают, что взрослым больным БЭ при появлении инфекции *P. aeruginosa* следует проводить эрадикационную АБТ (*условная рекомендация, очень низкое качество доказательств*).

Эксперты полагают, что эрадикационная АБТ при появлении несинежной инфекции у взрослых лиц с БЭ не требуется (*условная рекомендация, очень низкое качество доказательств*).

## Резюме доказательств

Эрадикационным лечением называется любая АБТ, направленная на быстрое и полное удаление возбудителя из бронхиального дерева. При БЭ режимы эрадикационной терапии могут быть различными, но существуют некоторые доказательства того, что режим с использованием небулизированных АБП быстрее, чем использование только внутривенных АБП, приводит к эрадикации *P. aeruginosa* и имеет клинические преимущества [52].

У взрослых пациентов с БЭ хроническая инфекция ДП встречается часто и, как правило, связана с неблагоприятными исходами, такими как учащение обострений и снижение КЖ [15, 53]. Определение хронической инфекции ДП при БЭ окончательно не сформулировано, но в систематическом обзоре указано, что наиболее часто в клинических исследованиях по БЭ хроническая инфекция ДП определяется как  $\geq 2$ -кратное выделение одного и того же микроорганизма в течение  $\geq 3$  мес. суммарно за 1 год [15]. К сожалению, у лиц с персистирующей несинегнойной инфекцией доказательства преимуществ эрадикации микроорганизма весьма слабые.

Эксперты не смогли найти ни одного рандомизированного контролируемого исследования, посвященного непосредственно этому вопросу. В связи с этим в анализ включены 2 исследования, в которых оценивался клинический эффект эрадикационной терапии у взрослых больных БЭ при сравнении с исходным состоянием пациента [54, 55]. При суммарном анализе доказаны некоторые преимущества эрадикации *P. aeruginosa* в отношении отрицательных посевов мокроты, частоты последующих обострений и КЖ, но эти доказательства были косвенными и имели низкое качество.

*L. White et al.* в ретроспективном наблюдательном исследовании [55] проанализированы различные режимы эрадикации: внутривенная АБТ ( $n = 12$ ), внутривенная АБТ с последующей ингаляционной АБТ ( $n = 13$ ) и монотерапия пероральным ципрофлоксацином. Суммарно пациенты разных групп ( $n = 25$ ) в течение 3 мес. получали ингаляционный колистин. Первоначальная частота эрадикации микроорганизмов из мокроты составила 80 %, но после эрадикационной терапии *P. aeruginosa* отсутствовала в течение всего периода наблюдения у 54 % всех больных, а частота обострений снизилась с 3,93 до 2,09 эпизодов в год. В  $\frac{2}{3}$  случаев наступило клиническое улучшение, хотя легочная функция не изменилась.

*R. Orriols et al.* [54] в течение 15 мес. проведено слепое рандомизированное контролируемое исследование ( $n = 35$ ) случаев раннего инфицирования *P. aeruginosa*. Пациенты получали начальную терапию внутривенным цефтазидимом или тобрамицином и затем небулизированным тобрамицином 300 мг 2 раза в день в течение 3 мес. по сравнению с плацебо. К концу наблюдения (12 мес.) у 54 % пациентов в группе тобрамицина инфекции *P. aeruginosa* не отмечено по сравнению с 29 % в группе плацебо. Несмотря на некоторые методологические

недостатки, продемонстрированы более протяженный средний период до рецидива инфекции *P. aeruginosa* в группе активного лечения по сравнению с группой плацебо и снижение числа обострений и госпитализаций. Влияние эрадикационной терапии на развитие резистентности к АБП изучено недостаточно. В этом исследовании отсутствовала контрольная группа, поэтому судить о клинической эффективности эрадикации нельзя.

Отсутствуют четкие доказательства в пользу какого-либо режима эрадикации по сравнению с другими, поэтому на рис. 3 показаны наиболее распространенные режимы.

## Обоснование рекомендаций

Неблагоприятные клинические последствия, связанные с хронической инфекцией *P. aeruginosa* по данным одного наблюдательного исследования, и клинический опыт ведения больных муковисцидозом показывают, что эрадикация *P. aeruginosa* может оказать позитивное влияние на важные клинические последствия, в т. ч. частоту последующих обострений.

В отношении других микроорганизмов доказательства эффективности эрадикации отсутствуют. Для микроорганизмов, не оказывающих негативно-го влияния на течение заболевания, польза от эрадикационной терапии также превышает риск, но в меньшей степени.

## Проблемы внедрения

При выявлении инфекции *P. aeruginosa* требуется регулярное мониторирование посевов мокроты, что повышает потребление ресурсов здравоохранения. Эксперты полагают, что в таких случаях даже при клинически стабильном состоянии посевы мокроты должны выполняться не реже 1 раза в год. Если время появления инфекции *P. aeruginosa* неизвестно, то решение принимается по вероятной эффективности или неэффективности попытки эрадикации. В данных клинических рекомендациях не рассматривается эрадикация *P. aeruginosa* при хронической инфекции, присутствующей в течение многих лет, т. к. в такой ситуации маловероятно, что эрадикация будет успешной. Качество доказательств низкое, поэтому для установления потенциальных побочных эффектов разных режимов эрадикационной терапии, в частности развития резистентности или присоединения новой инфекции, необходимы дальнейшие исследования.

## Клиническая проблема 4.

**Имеет ли преимущества длительная ( $\geq 3$  мес.) противовоспалительная терапия по сравнению с ее отсутствием у взрослых пациентов с бронхоэктазами?**

## Рекомендации

Эксперты полагают, что взрослые больные с БЭ не нуждаются в лечении ингаляционными ГКС (иГКС) (условная рекомендация, низкое качество доказательств).

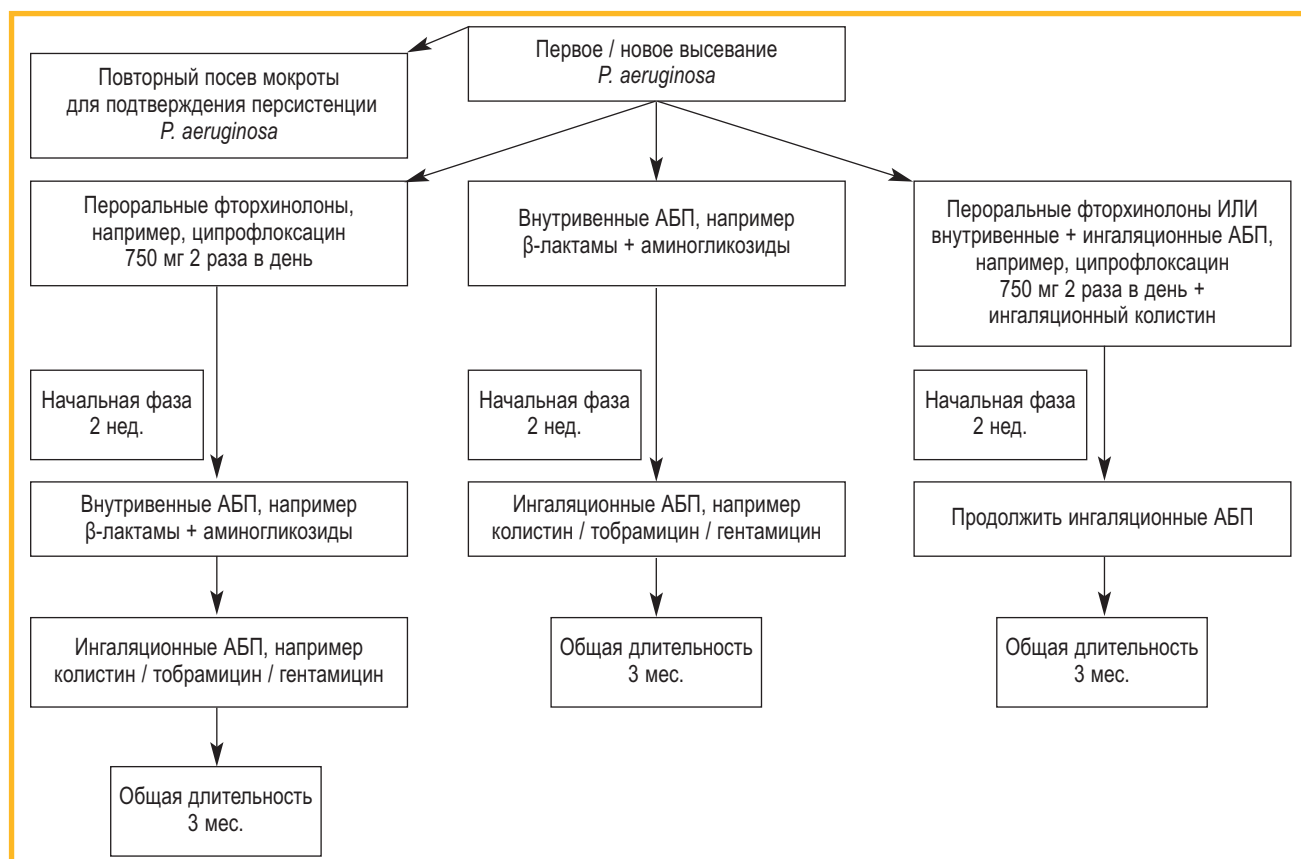


Рис. 3. Возможные и альтернативные варианты эрадикации возбудителей, основанные на наиболее распространенных в клинической практике методах. После каждого шага рекомендуется повторять посев мокроты на *P. aeruginosa* и переходить к следующему шагу, если посев остается положительным

Примечание: АБП – антибактериальные препараты.

Figure 3. Three possible and alternative eradication treatment pathways based on what is commonly used in clinical practice. After each step it is recommended to repeat sputum sampling for *Pseudomonas aeruginosa* and to progress to the next step if the culture remains positive

Эксперты не рекомендуют назначать статины для лечения БЭ (*сильная рекомендация, низкое качество доказательств*).

В то же время эксперты полагают, что диагноз «бронхоэктазы» не должен влиять на применение ИГКС при сопутствующих бронхиальной астме (БА) или ХОБЛ (*совет качественной клинической практики, косвенные доказательства*).

В анализ по данному вопросу включались только исследования противовоспалительных препаратов продолжительностью  $\geq 3$  мес. Макролиды также обладают противовоспалительной активностью, однако их роль в ведении больных БЭ рассматривается в Клинической проблеме 5, касающейся АБП. Экспертами выявлены 5 систематических обзоров [56–61] и 3 исследования [62–64], соответствующие критериям включения в данный анализ.

*R. Hernando et al.* [64] в течение 6 мес. проводилось двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование ( $n = 77$ ) терапии либо ингаляционным будесонидом 400 мкг 2 раза в день, либо плацебо; основным конечным показателем была легочная функция. *K.W. Tsang et al.* [62] изучалась эффективность ингаляционного флутиказона по сравнению с плацебо в течение 12 мес. ( $n = 86$ ); основными конечными показателями были 24-часовой объем мокроты и среднегодовая частота обострений. *P. Mandal et al.* [63] изучался аторвастатин

( $n = 30$ ) в течение 6 мес. по сравнению с плацебо в группе сопоставимого контроля; при этом основным конечным показателем было улучшение КЖ, связанное с кашлем и оцененное по вопроснику Лейчестера. Во все указанные исследования включены в общей сложности 193 пациента. В исследованиях [62, 64] оценивалось влияние противовоспалительной терапии на обострения с широким доверительным интервалом (относительный риск (*relative risk* (RR) – 0,99; 95%-ный ДИ – 0,76–1,30). Четкого положительного влияния противовоспалительной терапии на снижение частоты обострений не выявлено.

Влияние на КЖ, оцененное по SGRQ, изучалось только в исследованиях [63, 64] ( $n = 123$ ); получено улучшение на 0,91 балла (меньше минимальной клинически значимой разницы, которая составляет 4 балла; 95%-ный ДИ – от –4,51 до 6,33). В исследованиях [62–64] в качестве показателей легочной функции использовались ОФВ<sub>1</sub> и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ). Ни один из изучаемых вариантов лечения не оказывал влияния на легочную функцию.

Дизайн исследований и небольшое число участников не позволяют оценить безопасность лечения. Суммарный риск (RR) побочных эффектов во всех 3 исследованиях составил 2,75 (95%-ный ДИ – 1,21–6,25) по сравнению с контролем. Профиль

побочных эффектов для иГКС и статинов совпадал с таковым для этих препаратов.

В исследовании *P. Mandal et al.* [63] сообщается об увеличении суммарного числа побочных эффектов, которые приводили к отмене аторвастатина (по одному случаю головной боли и диареи и 2 случая сочетания головной боли и диареи). Один пациент прервал лечение через 3 мес. из-за нарушения функции печени. Среди получавших аторвастатин побочные эффекты зарегистрированы у 10 (33 %) vs 3 (10 %) в группе плацебо (разница составила 23 %; 95%-ный ДИ – 3–43;  $p = 0,02$ ).

В исследованиях применения иГКС при БЭ информация о побочных эффектах оказалась неполной. Известные и частые местные побочные эффекты включали, как и при всех других заболеваниях, дисфонию и орофарингеальный кандидоз. К более тяжелым побочным эффектам относились нарушения функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, пневмония, повышение внутриглазного давления, развитие катаракты и снижение плотности костной ткани.

### Обоснование рекомендаций

Крупных исследований противовоспалительной терапии при БЭ не обнаружено, а в существующих исследованиях получен минимальный клинический эффект или (чаще) — его отсутствие. Повышение частоты побочных эффектов, особенно при лечении статинами, не позволяет рекомендовать такую терапию при БЭ. Эксперты пришли к выводу, что иГКС не играют роли в обычном ведении пациентов с БЭ. Роль иГКС хорошо изучена при лечении БА и определенной категории больных ХОБЛ. По заключению экспертов, наличие БЭ не должно являться поводом для отмены иГКС при БА или ХОБЛ.

### Проблемы внедрения

Эксперты рекомендуют проводить рандомизированные контролируемые исследования иГКС при лечении БЭ у больных, ранее не получавших эти препараты. В то же время использование иГКС уже широко распространено среди лиц с БЭ. В отсутствие БА или ХОБЛ пациенты должны включаться в рандомизированные контролируемые исследования по отмене иГКС для установления истинной пользы этой широко применяемой терапии.

### Клиническая проблема 5.

**Имеет ли преимущества длительная ( $\geq 3$  мес.) терапия антибактериальными препаратами по сравнению с ее отсутствием у взрослых пациентов с бронхоэктазами?**

#### Рекомендации

Эксперты полагают, что длительная АБТ может назначаться взрослым больным БЭ, переносящим  $\geq 3$  обострений в год (*условная рекомендация, среднее качество доказательств*).

Все последующие рекомендации относятся к пациентам, переносящим  $\geq 3$  обострений в год.

Эксперты полагают, что длительная терапия ингаляционными АБП может назначаться взрослым больным с БЭ и хронической инфекцией *P. aeruginosa* (*условная рекомендация, среднее качество доказательств*).

Эксперты полагают, что терапия макролидами (азитромицин, эритромицин) может назначаться взрослым лицам с БЭ и хронической инфекцией *P. aeruginosa*, у которых ингаляционные АБП противопоказаны, плохо переносятся или недоступны (*условная рекомендация, низкое качество доказательств*).

Эксперты полагают, что терапия макролидами (азитромицин, эритромицин) в дополнение или вместо ингаляционных АБП может назначаться взрослым пациентам с БЭ и хронической инфекцией *P. aeruginosa* с высокой частотой обострений, несмотря на терапию ингаляционными АБП (*условная рекомендация, низкое качество доказательств*).

Эксперты полагают, что длительная терапия макролидами (азитромицин, эритромицин) может назначаться взрослым больным с БЭ, не инфицированным *P. aeruginosa* (*условная рекомендация, среднее качество доказательств*).

Эксперты полагают, что длительная терапия пероральными АБП (выбор конкретного АБП зависит от чувствительности микроорганизмов и переносимости пациентом) может назначаться взрослым лицам с БЭ, не инфицированным *P. aeruginosa*, при противопоказаниях к терапии макролидами (*условная рекомендация, низкое качество доказательств*).

Эксперты полагают, что длительная терапия ингаляционными АБП может назначаться взрослым больным с БЭ, не инфицированным *P. aeruginosa*, при противопоказаниях, непереносимости или неэффективности профилактических курсов пероральных АБП (*условная рекомендация, низкое качество доказательств*).

Экспертами выявлено 8 систематических обзоров [65–72] и 17 исследований, относящихся к данной проблеме [36, 52, 73–86]. В резюме собранных доказательств показано, что у взрослых пациентов с БЭ при длительной АБТ — как ингаляционной, так и пероральной — уменьшается число обострений, увеличивается время до очередного обострения, снижаются гнойность мокроты и одышка, однако АБТ также сопровождается нарастанием побочных эффектов и антибактериальной резистентности.

Эффект небулизированных АБП у взрослых лиц с БЭ оценивался в рандомизированных контролируемых исследованиях [65, 76, 78, 83], в которых показано положительное влияние АБП на частоту обострений и / или время до очередного обострения. В исследовании [83] взрослым больным с БЭ ( $n = 144$ ) и инфекцией *P. aeruginosa* колистин назначался 2 раза в день через небулайзер, при этом время до очередного обострения статистически достоверно не увеличивалось по сравнению с плацебо. Однако при анализе данных о высокоприверженных лечению лицах (что определялось как использование  $\geq 81$  % доз) медиана (25-я квартиль) времени до

обострения в группах колистина и плацебо составила  $168 \pm 65$  дней vs  $103 \pm 37$  дней соответственно ( $p = 0,038$ ). Аналогичный результат получен в исследовании, в котором оценивалось применение небулизированного липосомального цiproфлоксацина у взрослых ( $n = 42$ ) с БЭ и инфекцией *P. aeruginosa* [78]. В 12-месячном слепом исследовании применения взрослых ( $n = 65$ ) с БЭ небулизированным гентамицином у 26 (46 %) инфицированных *H. influenzae* и 24 (42 %) пациентов с *P. aeruginosa* достигнут значительный положительный эффект, в т. ч. снижение числа обострений по сравнению с получавшими 0,9 %-ный раствор натрия хлорида [76].

Положительное воздействие макролидных АБП (азитромицина или эритромицина) на частоту обострений у взрослых лиц с БЭ выявлено в рандомизированных контролируемых исследованиях EMBRACE ( $n = 141$ ) (азитромицин или плацебо в течение 6 мес.) [77], BAT ( $n = 83$ ) (азитромицин или плацебо в течение 12 мес.) [80] и BLESS ( $n = 117$ ) (эритромицин или плацебо в течение 12 мес.) [79]. В исследовании EMBRACE показано, что частота обострений на 1 больного составила 0,59 в группе азитромицина и 1,57 – в группе плацебо за 6-месячный период лечения (RR – 0,38; 95%-ный ДИ – 0,26–0,54;  $p < 0,0001$ ). В исследовании BAT медиана частоты обострений в группе азитромицина составила 0 (интерквартильный разброс – 0–1 vs 2 (1–3) в группе плацебо ( $p < 0,001$ )). В исследовании BLESS при приеме эритромицина достоверно снизилось число зарегистрированных обострений по сравнению с плацебо (среднее число обострений – 1,29; 95%-ный ДИ – 0,93–1,65 vs 1,97; 95%-ный ДИ – 1,45–2,48 на 1 больного в год;  $p < 0,003$ ). Дозы, используемые в клинических исследованиях и клинической практике, для азитромицина составили 250 мг в сутки; 500 или 250 мг 3 раза в неделю, для эритромицина – 400 мг 2 раза в день.

По результатам исторических рандомизированных контролируемых исследований, в которых оценивалась эффективность пенициллина и тетрациклина, также получен некоторый эффект у лиц с БЭ, при этом в 2 длительных исследованиях сообщается о снижении числа дней нетрудоспособности и уменьшении гнойности мокроты на фоне терапии окситетрациклином [84] или амоксициллином [73].

Опубликованы данные о важных побочных эффектах на фоне длительной АБТ. Пероральные макролиды чаще, чем плацебо, вызывали диарею, хотя досрочное прекращение лечения происходило редко [66–70]. Кроме того, доля условно-патогенной орофарингеальной флоры, резистентной к макролидам, через 12 мес. лечения эритромицином увеличилась на 28 %, а через 12 мес. лечения азитромицином составила 88 % [79, 80]. Напротив, прием небулизированного колистина, липосомального цiproфлоксацина с двойным высвобождением или гентамицина через 6–12 мес. лечения не приводили к росту антибактериальной резистентности [76, 78, 83]. Специфические небулизированные лекарственные препараты хорошо переносились, но в клинических

исследованиях III фазы сообщалось о более частых (в 1,4 и 1,8 раз) побочных эффектах, связанных с лечением, и о досрочном (в 2,1 и 6,7 раза чаще) прекращении лечения на фоне терапии небулизированным азтреонамом по сравнению с плацебо [36]. Наиболее распространенными побочными эффектами были одышка, кашель и увеличение объема мокроты. Частота потенциальных побочных эффектов, связанных с лечением, таких как удлинение интервала QT (на фоне терапии макролидами), звон в ушах или потеря слуха (на фоне лечения макролидами и ингаляционными аминогликозидами) и нарушение функции почек (на фоне терапии ингаляционными аминогликозидами), в случае БЭ неизвестна, но эти эффекты должны учитываться при взвешивании потенциальных пользы и вреда длительной АБТ.

### Обоснование рекомендаций

Итоговый баланс между желательными (снижение числа обострений), нежелательными (желудочно-кишечные побочные эффекты и антибактериальная резистентность) эффектами и предпочтениями больных склоняется в пользу длительной АБТ в отдельных случаях (рис. 4). Существующие сегодня доказательства поддерживают длительное использование небулизированного колистина при инфекции *P. aeruginosa* [83] или гентамицина [76]. Небулизированный азтреонам не рекомендуется из-за недостаточной эффективности в отношении улучшения КЖ после 2 курсов терапии и высокой частоты побочных эффектов, о которых сообщалось в основных клинических исследованиях III фазы [36]. В связи с относительно небольшим числом лиц с инфекцией *P. aeruginosa* в исследованиях макролидов эти АБП рекомендуются как терапия 2-й линии при такой инфекции [77, 79, 80]. Однако при отсутствии подтвержденной инфекции *P. aeruginosa* макролиды предлагаются как терапия первой линии в связи с высококачественными доказательствами о снижении числа обострений в сочетании с приемлемым профилем побочных эффектов [77, 79, 80].

Несмотря на то, что в исследования по применению макролидов включены лица с минимальной частотой обострений (1 [77], 2 [79] или 3 [80] обострения в год, предшествующий включению в исследование), средняя частота обострений за предшествующий включению в исследование год в каждом из 3 исследований составляла  $\geq 3$ . В связи с потенциальными нежелательными эффектами предлагаемым критерием для начала длительной АБТ является  $\geq 3$  обострений в год. Однако этот порог может быть снижен при тяжелых обострениях в анамнезе, сопутствующих заболеваниях, таких как первичные / вторичные иммунодефициты, в случаях, когда обострения оказывают существенное влияние на КЖ или у пациентов с тяжелым течением БЭ [9].

Перед назначением длительной АБТ следует оптимизировать такие аспекты ведения больных с БЭ, как клиренс ДП и терапия модифицируемых причин. Для подбора АБП, мониторингирования рези-



Рис. 4. Резюме рекомендаций по длительной антибактериальной терапии

Примечание: АБП – антибактериальные препараты.

Figure 4. Summary of recommendations for long-term antibiotic treatment

стентности возбудителей и установления микроорганизмов, появившихся после начала лечения, обязательна тщательная оценка возбудителей в мокроте (бактерий, микобактерий, грибов) до и после длительного использования АБП. Также необходим мониторинг токсических эффектов лекарств, особенно макролидов и ингаляционных аминогликозидов.

### Проблемы внедрения

Использование ингаляционных АБП связано с возрастанием риска бронхоспазма на 10–23 % [76, 87], поэтому рекомендуется перед началом лечения дать тестовую дозу АБП с выполнением спирометрии до и после приема. В связи с этим для предотвращения бронхоспазма желательна предварительная ингаляция короткодействующих бронхолитических препаратов.

Перед началом длительной терапии макролидами эксперты рекомендуют исключить активную инфекцию НТМ, поскольку при терапии макролидами повышается риск резистентности НТМ к макролидам.

В отношении длительной АБТ у взрослых с БЭ не проводилось исследований экономической эффективности, поэтому необходимы дополнительные исследования для установления того, при каком лечении — циклическом или непрерывном, возможно, с использованием комбинации препаратов, — оптимально снижаются частота обострений, лекарственная нагрузка и риск антибактериальной резистентности.

На рис. 4 суммированы подходы к длительной АБТ у взрослых с БЭ на основе изложенных рекомендаций.

### Клиническая проблема 6.

**Насколько эффективна длительная (≥ 3 мес.) мукоактивная терапия при лечении взрослых больных с бронхоэктазами по сравнению с ее отсутствием?**

### Рекомендации

Эксперты полагают, что длительная (≥ 3 мес.) мукоактивная терапия может назначаться взрослым лицам с БЭ, испытывающим трудности в откашливании мокроты, имеющим в связи с этим низкое КЖ и у которых при использовании стандартных методик улучшения бронхиального клиренса контроль над симптомами недостаточен (*слабая рекомендация, низкое качество доказательств*).

Эксперты не рекомендуют применять рекомбинантную человеческую ДНКазу у взрослых пациентов с БЭ (*сильная рекомендация, среднее качество доказательств*).

### Резюме доказательств

Дополнительное улучшение бронхиального клиренса с помощью муколитических и гиперосмолярных препаратов может изменить вязкость мокроты и / или усилить мукоцилиарный клиренс. Эксперты нашли 3 систематических обзора [88–90] и 5 исследований по этой теме, соответствующих критериям включения в данный анализ [35, 91–94]. В 2 из 5 рандомизированных контролируемых исследований использовалась сухая пудра маннитола в дозах 320 мг ( $n = 343$ ) [93] и 400 мг 2 раза в день ( $n = 461$ ) [94], в 1 — небулизированная рекомбинантная человеческая ДНКаз в дозе 2,5 мг 2 раза в день ( $n = 349$ ) [35] и в 2 — небулизированный гипертонический рас-

твор натрия хлорида (в дозах 4 мл 7%-го раствора ( $n = 28$ ) [91] или 5 мл 6%-го раствора ( $n = 40$ ) [92] 2 раза в день). Только в 2 исследованиях [35, 93] активное лечение сравнивалось с плацебо. В 1 исследовании с маннитолом [94] и обоих исследованиях с гипертоническим раствором [91, 92] активное лечение сравнивалось с низкими дозами маннитола (50 мг 2 раза в день) [94] и изотоническим раствором [91]. В 3 предыдущих метаанализах эффективности мукоактивных и ингаляционных гиперосмолярных препаратов при БЭ, выполненных до публикации результатов последнего исследования с маннитолом [93], представлено недостаточно доказательств для выработки однозначного заключения об эффективности ингаляционных мукоактивных и гиперосмолярных препаратов в связи со значительной разницей в методологии, группах пациентов и при ограниченном объеме данных [88–90].

Гораздо большее улучшение КЖ (по суммарному баллу SGRQ) отмечено в случае  $\geq 2$  обострений в предшествующий год и исходном значении SGRQ 30 баллов при использовании маннитола по сравнению с контрольной группой (низкие дозы маннитола), хотя разница между группами не достигла минимальной клинически значимой разницы для общего балла SGRQ [93]. Улучшение КЖ по отдельным разделам SGRQ показано у лиц без хронической инфекции *P. aeruginosa*, которые лечились 7%-ным гипертоническим раствором натрия хлорида и не получали длительной АБТ [92].

Ни один из мукоактивных препаратов не вызывает достоверного снижения числа обострений; так, в группе рекомбинантной ДНКазы частота обострений была выше, чем в группе плацебо [35]. При приеме маннитола увеличивалось время до очередного обострения при  $\geq 2$  обострениях за предшествующий год [94].

В исследовании [92] с 7%-ным гипертоническим раствором натрия хлорида при сравнении проспективных данных применения гипертонического и изотонического растворов натрия хлорида показано уменьшение потребления ресурсов здравоохранения.

В 4 исследованиях при 1-м назначении маннитола выполнялся тест на толерантность к ФН (ТФН); при этом больные с бронхоспазмом, индуцированным маннитолом (16 %) [93, 94] или со снижением показателя  $\text{ОФВ}_1 > 10\%$  [92] или  $> 15\%$  [91] после ингаляции гипертонического раствора (7 и 6 % соответственно) исключались из исследований.

В 3-месячном исследовании у 1,8 % лиц, рандомизированных для лечения маннитолом, развился бронхоспазм, в 1,3 % случаев ощущалась одышка, тогда как в группе плацебо таковых не выявлено [93]. В 13-месячном исследовании у 20,2 % пациентов, получавших маннитол, и у 16,7 % лиц контрольной группы зарегистрированы побочные эффекты, связанные с изучаемым препаратом, большинство из которых были легкими или умеренно выраженными [94]. Гипертонический раствор натрия хлорида

хорошо переносился, при этом число больных, испытывавших побочные эффекты, было аналогично таковому в контрольной группе.

В исследованиях с маннитолом получено значительное увеличение массы 24-часовой мокроты на фоне маннитола по сравнению с контрольными группами при одновременном улучшении мукоцилиарного клиренса [93, 94]. В течение исследования средняя масса 24-часовой мокроты прогрессивно уменьшалась как в группах маннитола, так и в контрольных группах в обоих исследованиях, но в течение всего периода сохранялась более высокой в группах маннитола.

Легочная функция в исследованиях маннитола [93, 94] и 6%-го гипертонического раствора натрия хлорида [91] не менялась. Однако на фоне терапии 7%-ным гипертоническим раствором через 3 мес. получено достоверное улучшение ФЖЕЛ и  $\text{ОФВ}_1$  [92]. Напротив, снижение  $\text{ОФВ}_1$  наблюдалось при назначении рекомбинантной человеческой ДНКазы.

В настоящее время доказательств для оценки эффективности пероральных муколитических препаратов при БЭ, таких как карбоцистеин, недостаточно [89].

#### Обоснование рекомендаций

В целом, несмотря на большую гетерогенность исследований (используемые препараты, дизайн исследований, длительность лечения), опубликованные данные свидетельствуют о небольшом увеличении времени до очередного обострения на фоне длительной терапии ингаляционными мукоактивными препаратами при слегка повышенной, но все же приемлемой частоте побочных эффектов. Достигнутое улучшение КЖ свидетельствует, что некоторые больные будут получать пользу от такой терапии, но многие не ощутят ее эффективности.

Существующие сегодня доказательства и мнение надзорной группы пациентов с БЭ (ELF / EMBARC) показывают, что пациенты дают среднюю оценку такому лечению и осознают трудности, связанные с его проведением. Мукоактивная терапия является затратной по времени, а необходимое медицинское оборудование (небулайзеры) иногда трудно использовать вне дома.

#### Проблемы внедрения

Показания и вид лечения должны определяться в индивидуальном порядке в соответствии с исходным состоянием (частота и тяжесть обострений, КЖ, бронхиальная гиперреактивность и вязкость мокроты), исходной легочной функцией и предпочтениями больного. Эксперты полагают, что до начала терапии должен выполняться тест на ТФН, а само лечение может включать предварительное использование  $\beta$ -агонистов.

В будущем необходимы более крупные исследования для изучения оптимального лечения, доз, длительности и комбинации лекарственных препаратов.

## Клиническая проблема 7. Насколько эффективна длительная ( $\geq 3$ мес.) бронхолитическая терапия при лечении взрослых больных с бронхоэктазами по сравнению с ее отсутствием?

### Рекомендации

Эксперты полагают, что длительно действующие бронходилататоры не должны назначаться взрослым лицам с БЭ в рутинном порядке (*условная рекомендация, очень низкое качество доказательств*).

Эксперты полагают, что длительно действующие бронходилататоры могут назначаться в индивидуальном порядке при выраженной одышке (*слабая рекомендация, очень низкое качество доказательств*).

Эксперты полагают, что бронходилататоры могут применяться перед дыхательной гимнастикой, ингаляциями мукоактивных препаратов и АБП, для улучшения переносимости терапии и оптимального депонирования препаратов в пораженных областях легких (*качественная клиническая практика, не прямые доказательства*).

Эксперты полагают, что диагноз «бронхоэктазы» не должен оказывать влияния на использование длительно действующих бронходилататоров при сопутствующих БА или ХОБЛ (*качественная клиническая практика, не прямые доказательства*) [95, 96].

Если у одного пациента используются несколько ингаляционных препаратов, последовательность их использования, обычно применяемая членами Рабочей группы, приведена на рис. 5.

### Резюме доказательств

Доказательства в пользу длительной терапии бронходилататорами очень ограничены, носят косвенный характер и получены из систематического обзора единственного исследования, в котором сравнивались высокие дозы иГКС с комбинацией средних доз иГКС и ДДБА [97]. По результатам этого исследования показано некоторое положительное влияние на контроль симптомов / симптоматическое улучшение, в частности уменьшение одышки, улучшение контроля над кашлем, а также КЖ, связанное со здоровьем (оцененное по разделу симптомов

SGRQ), и уменьшение потребности в  $\beta_2$ -агонистах. Специфические побочные эффекты в целом были легкими (тремор, нервозность и тахикардия). В систематическом обзоре выявлены серьезные недостатки методологии и представления результатов этого исследования [56]. Однако учитывая данные относительно популяции больных с другими обструктивными заболеваниями легких, некоторые лица с БЭ могут получить положительный эффект от лечения бронхолитическими препаратами, в частности в случае хронической бронхиальной обструкции ( $ОФВ_1 / ФЖЕЛ < 0,7$ ; с обратимостью после бронходилататоров или без таковой) либо при сопутствующей БА (в комбинации с иГКС) [95, 96].

### Обоснование рекомендаций

Эксперты полагают, что бронходилататоры могут назначаться при выраженной одышке благодаря простоте их использования, доступности на уровне первичной медицинской помощи, относительно низкой стоимости и безусловно положительному соотношению пользы и побочных эффектов. Рекомендуется индивидуальный выбор ингаляционного устройства и обучение технике ингаляций. Если терапия бронхолитическими препаратами не приводит к уменьшению симптомов, ее следует прекратить. Отсутствуют доказательства в поддержку использования бронходилататоров на рутинной основе как составной части ведения больных БЭ без одышки. В соответствии с доказательствами, полученными в исследованиях, и мнением надзорной группы пациентов представляется, что это лечение необременительное и несет низкий риск.

### Проблемы внедрения

Данное лечение просто в использовании и приемлемо в большинстве случаев. Необходимы дальнейшие исследования по эффективности бронходилататоров при БЭ в разных клинических ситуациях.

## Клиническая проблема 8. Являются ли хирургические методы лечения взрослых пациентов с бронхоэктазами более эффективными, чем стандартное (нехирургическое) лечение?

### Рекомендации

Эксперты не рекомендуют хирургическое лечение взрослым больным БЭ, кроме случаев локализованного поражения и при высокой частоте обострений, несмотря на оптимизацию всех аспектов ведения (*слабая рекомендация, очень низкое качество доказательств*).

### Резюме доказательств

Цель хирургического лечения БЭ — разорвать порочный круг воспаления путем удаления легочных сегментов, которые уже не функционируют, и предотвратить контаминации соседних зон легкого. Наиболее частым показанием к хирургическому лечению являются рецидивирующие инфекции



Рис. 5. Поэтапное терапевтическое воздействие на дыхательные пути у взрослых с бронхоэктазами  
Примечание: АБП — антибактериальные препараты.  
Figure 5. Flowchart of multiple sequential airways treatment administration in adult patients with bronchiectasis

с хронизацией симптомов (продуктивный кашель, гнойная мокрота, кровохарканье) [98, 99].

Чаще всего выполняется лобэктомия, но описаны множество других вариантов, например сегментэктомия или пульмонэктомия [100–102]. Хирургическая операция является методом выбора при массивном кровохарканье и неэффективности эмболизации бронхиальных артерий, но экстренная операция при нестабильном состоянии весьма болезненна и сопровождается высокой летальностью, достигающей 37 % [103]. Двусторонние БЭ (составляющие от 5,8 до 30 % в сериях хирургических случаев) не являются абсолютным противопоказанием к хирургическому лечению [104], но при этом нередко применяются альтернативные методы лечения, такие как длительное консервативное лечение или эмболизация бронхиальных артерий. Видеоассистированная торакоскопическая (ВАТС) операция нередко рассматривается как предпочтительный вариант, позволяющий лучше сохранить функцию легкого или уменьшить объем рубцов. По сравнению с открытой операцией ВАТС приводит к сопоставимому симптоматическому улучшению (94 % vs 88 %), но сопровождается более короткими сроками пребывания в стационаре, меньшей частотой осложнений (17,5 % vs 23,7 %) и менее выраженным болевым синдромом в послеоперационном периоде [105]. Противопоказаниями к ВАТС-операции являются массивный паренхиматозный или плевральный фиброз и кальцифицированные узлы, тесно прилежащие к сосудам корня легкого.

Рандомизированные контролируемые исследования, по результатам которых сравнивались хирургическое лечение со стандартным ведением, не проводились. В метаанализе 38 наблюдательных исследований ( $n = 5\,541$ ) сравнивались эффективность и безопасность разных хирургических вмешательств у взрослых больных БЭ по 3 основным параметрам: летальность, болезненность (побочные эффекты) и улучшение КЖ; симптоматические изменения определялись как уменьшение или усиление предоперационных симптомов [98].

Суммарная летальность в 29 исследованиях с участием взрослых составила 1,4 % (95%-ный ДИ — 0,8–2,5 %) [98]. Послеоперационная суммарная болезненность у взрослых проанализирована в 26 наблюдательных исследованиях и составила 16,2 % (95%-ный ДИ — 12,5–19,8 %) [98]. Необходимо обратить внимание, что отсутствуют сравнительные данные о болезненности при непрерывной лекарственной терапии без хирургических вмешательств. Более того, согласно упомянутым исследованиям, некоторые осложнения хирургических операций расцениваются как относительно незначительные (утечка воздуха, ателектаз; раневая инфекция). Симптоматические изменения оценивались в 26 наблюдательных исследованиях. В суммарном метаанализе усиление симптомов получено в 71,5 % (95%-ный ДИ — 68–74,9 %) случаев, уменьшение предоперационных симптомов — в 20,2 % (95%-ный ДИ — 17,3–23,1 %) взрослой популяции [98]. В других

исследованиях показано, что неблагоприятными прогностическими факторами были объем оставшихся БЭ и инфекция *P. aeruginosa* [99].

### Обоснование рекомендаций

В целом хирургические вмешательства, вероятно, эффективны только у тщательно отобранных больных при благоприятном соотношении риска и пользы (уменьшение симптомов и болезненности, связанной с хирургическим вмешательством). Мнение членов надзорной группы пациентов ELF / EMBARC свидетельствует, что пациенты могут выбрать хирургическое лечение только при отсутствии эффективных медикаментозных альтернатив; это мнение учитывалось при разработке рекомендаций.

### Проблемы внедрения

При принятии решения о хирургическом лечении желательно сотрудничество опытного хирурга и пульмонолога. Следует обратить внимание на предоперационный нутритивный статус и легочную реабилитацию. Необходимы дополнительные исследования по оценке хирургических вмешательств у взрослых с БЭ. Несмотря на то, что проведение рандомизированных исследований этого вопроса крайне затруднительно, в новые исследования должна быть включена сопоставимая контрольная популяция с подробным описанием других вариантов лечения, применявшихся в обеих популяциях.

### Клиническая проблема 9.

**Является ли лечебная физкультура (бронхиальный клиренс и / или легочная реабилитация) более эффективной, чем отсутствие такого лечения, у взрослых лиц с бронхоэктазами?**

### Рекомендации

Эксперты полагают, что методикам бронхиального клиренса больных с хроническим продуктивным кашлем или трудным откашливанием мокроты должен обучать подготовленный врач-реабилитолог с частотой занятий 1–2 раза ежедневно (*слабая рекомендация, низкое качество доказательств*).

Эксперты полагают, что взрослые с БЭ со сниженной переносимостью физических нагрузок должны вовлекаться в программы легочной реабилитации и регулярно заниматься физическими тренировками. Все мероприятия должны быть направлены на уменьшение симптомов, улучшение ТФН и характеристики болезни (*сильная рекомендация, высокое качество доказательств*).

### Резюме доказательств (рис. 6)

Распространено убеждение, что при БЭ врач-реабилитолог может улучшить клиренс мокроты и уменьшить воспалительный процесс в легких и риск инфекции. Кроме этого, лечебная физкультура хорошо воспринимается. В курс лечебной физкультуры включены методики бронхиального клиренса и легочная реабилитация [106, 107]. Методики брон-

хиального клиренса состоят из дыхательных упражнений, например, активных циклов дыхания и аутогенного дренажа, иногда в сочетании с аппаратами (флаттер или «Акапелла»), которые меняют экспираторный поток и объемы либо продуцируют осцилляции грудной стенки с целью стимуляции клиренса мокроты [108–112]. Главным результатом методик бронхиального клиренса является увеличение объема мокроты [108, 112, 113] и уменьшение влияния кашля на КЖ [109, 114]. Интересные, но по-прежнему предварительные данные свидетельствуют об уменьшении обструкции периферических ДП, числа воспалительных клеток в мокроте и улучшении переносимости ФН после применения методик бронхиального клиренса [109, 112, 114]. Цель программ легочной реабилитации состоит в улучшении ТФН и КЖ за счет целенаправленных стандартизованных протоколов физических тренировок [115–117].

Экспертами найдены 3 систематических обзора [106, 118, 119] и несколько дополнительных исследований. Всего в анализ включено 14 исследований [91, 108, 110–112, 114–117, 120–124].

По результатам суммарного анализа показано, что сразу после проведения реабилитационных программ бесспорно улучшается ТФН и недостоверно улучшается КЖ согласно вопроснику SGRQ [116, 117, 119, 122, 123]. Однако по результатам не включенного в суммарный анализ исследования *P.Mandal et al.* [122] (легочная реабилитация в течение 8 нед., что короче, чем исследования, включенные в анализ) показано, что улучшение переносимости ФН и КЖ больного могут сохраняться в течение длительного периода. Наконец, в публикации [116] показана,

но, что при легочной реабилитации (8 нед. физических тренировок под наблюдением специалиста и обзор методик бронхиального клиренса) снижается частота обострений (медиана 1; интерквартильный разброс 1–3 vs медиана 2; интерквартильный разброс 1–3;  $p = 0,012$ ) в течение 12-месячного наблюдения и увеличивается время до очередного обострения (8 мес. vs 6 мес.;  $p = 0,047$ ). Влияние методик бронхиального клиренса и легочной реабилитации на легочную функцию не является клинически значимым [107–109, 112, 121].

### Обоснование рекомендаций

Доказательства эффективности методик бронхиального клиренса слабые, т. к. исследования были небольшими и плохо сопоставимыми между собой из-за методологических проблем. Доказательства эффективности легочной реабилитации более сильные и свидетельствуют об улучшении ТФН и КЖ, уменьшении кашля и, вероятно, снижении частоты обострений. Положительные эффекты легочной реабилитации достигаются через 6–8 нед. и сохраняются в течение 3–6 мес. Наконец, эти методы не вызывают побочных эффектов, а больные БЭ высоко оценивают такое лечение.

### Проблемы внедрения

Требуются крупные контролируемые исследования с клиническими конечными показателями (обострения, кашель, КЖ); крупные контролируемые исследования дыхательных упражнений плюс мукоактивные препараты, например, гипертонический раствор натрия хлорида; исследования роли легочной реби-

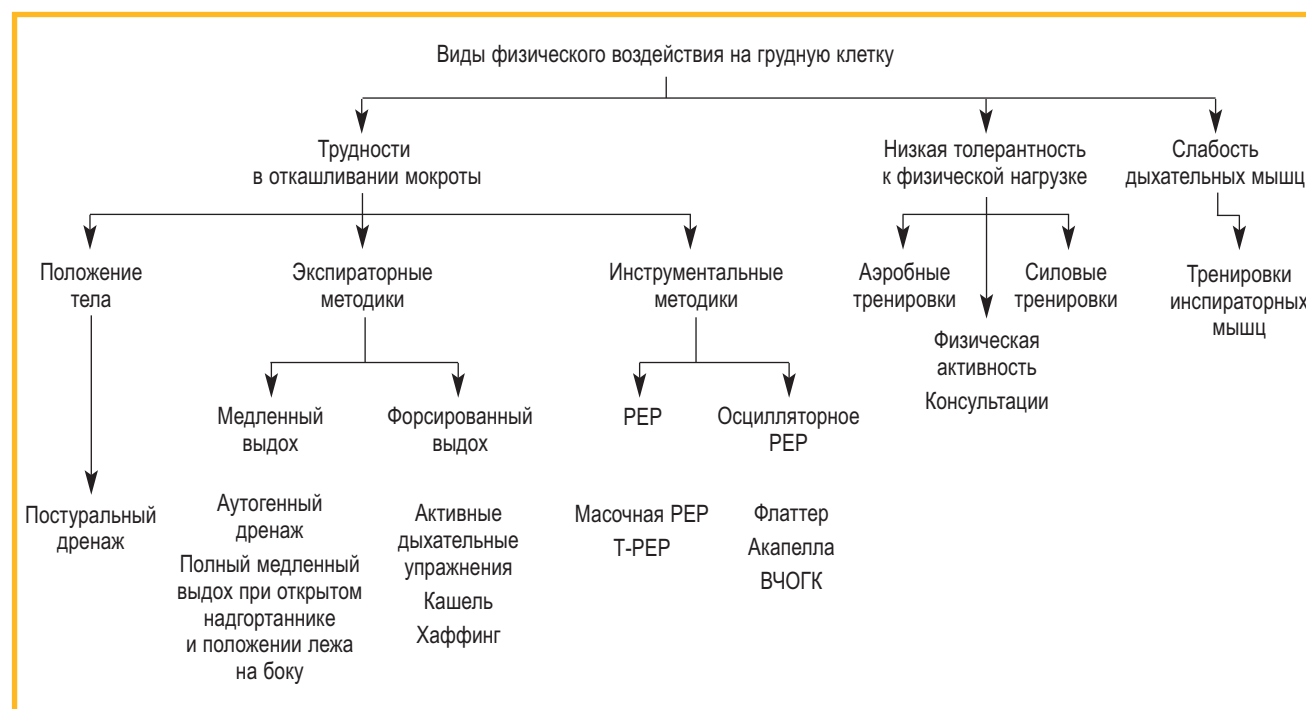


Рис. 6. Схема вариантов физического воздействия на грудную клетку, основанная на клиническом опыте членов Рабочей группы. Примечание: PEP (positive expiratory pressure) – создание положительного давления при выдохе; ВЧОГК – высокочастотные осцилляции на грудную клетку.

Figure 6. Chest physiotherapy interventions flow chart based on clinical experience from the task force panel

литации в борьбе с обострениями и, наконец, исследования комплаенса с этими методами лечения в течение длительного периода (> 12 мес.) [125].

## Резюме

Рекомендации суммированы в табл. 2. Ведение БЭ имеет целью снижение частоты обострений, уменьшение симптомов, улучшение КЖ [126, 127] и снижение риска будущих осложнений, таких как снижение легочной функции [128] и тяжелые обострения [129].

При выборе лечения должны учитываться потенциальные положительные эффекты, нагрузка на больного, которую создает лечение, а также риск побочных эффектов. При принятии любых решений относительно лечения наряду с анамнезом обострений, КЖ [126, 127], тяжестью заболевания [9] и этиологией БЭ [22], которые могут повлиять на отдаленные исходы заболевания, важно принимать во внимание пожелания и предпочтения пациента [130–132].

Целью настоящих клинических рекомендаций явилось улучшение качества медицинской помощи

**Таблица 2**  
**Резюме клинических проблем и рекомендаций**  
**Table 2**  
**Summary of PICO questions and recommendations**

Клиническая проблема	Формулировка	Рекомендации
1	Имеет ли стандартизованное исследование для установления причины БЭ преимущества перед нестандартизованным?	<p>Эксперты полагают, что при постановке диагноза БЭ в минимальный набор этиологических исследований должны быть включены (условная рекомендация, очень низкое качество доказательств):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• клинический анализ крови;</li> <li>• сывороточные Ig (общие Ig – G, A, M);</li> <li>• диагностика аллергического бронхолегочного аспергиллеза.</li> </ul> <p>Предполагается, что для мониторингирования бактериальной инфекции должен выполняться посев мокроты. В отдельных случаях при подозрении на НТМ как причину БЭ могут быть целесообразны посевы на микобактерии. При специфических клинических признаках, тяжелом или быстро прогрессирующем течении заболевания могут выполняться дополнительные исследования</p>
2	Имеют ли 14–21-дневные курсы системных АБП преимущества перед более короткими (< 14 дней) курсами при лечении обострения БЭ у взрослых?	<p>Эксперты полагают, что при обострении БЭ АБП должны назначаться на 14 дней (условная рекомендация, очень низкое качество доказательств)</p> <p>Возможно, что в некоторых случаях (например, в зависимости от тяжести обострений, ответа на лечение и микробиологии) могут назначаться более короткие или более продолжительные курсы АБП</p>
3	Имеет ли преимущества эрадикационная терапия при лечении пациента с БЭ и новыми изолятами патогенных микроорганизмов по сравнению с другими вариантами лечения?	<p>Эксперты полагают, что взрослым с БЭ при появлении инфекции <i>P. aeruginosa</i> следует проводить эрадикационную АБТ (условная рекомендация, очень низкое качество доказательств)</p> <p>Эксперты полагают, что эрадикационная АБТ у взрослых с БЭ при появлении несинеющей инфекции не требуется (условная рекомендация, очень низкое качество доказательств)</p>
4	Имеет ли преимущества длительная (≥ 3 мес.) противовоспалительная терапия по сравнению с ее отсутствием у взрослых с БЭ?	<p>Эксперты полагают, что взрослые с БЭ не нуждаются в лечении иГКС (условная рекомендация, низкое качество доказательств)</p> <p>Эксперты не рекомендуют назначать статины для лечения БЭ (сильная рекомендация, низкое качество доказательств)</p> <p>Эксперты полагают, что диагноз «бронхоэктазы» не должен оказывать влияние на применение иГКС при сопутствующих БА или ХОБЛ (совет качественной клинической практики, косвенные доказательства)</p>
5	Имеет ли преимущества длительная (≥ 3 мес.) терапия АБП по сравнению с ее отсутствием у взрослых с БЭ?	<p>Эксперты полагают, что длительная АБТ может проводиться у взрослых с БЭ, переносящих ≥ 3 обострений в год (условная рекомендация, среднее качество доказательств)</p> <p>Все последующие рекомендации относятся к пациентам, переносящим ≥ 3 обострений в год</p> <p>Эксперты полагают, что длительная терапия ингаляционными АБП может назначаться взрослым с БЭ и хронической инфекцией <i>P. aeruginosa</i> (условная рекомендация, среднее качество доказательств)</p> <p>Эксперты полагают, что терапия макролидами (азитромицин, эритромицин) может назначаться взрослым с БЭ и хронической инфекцией <i>P. aeruginosa</i>, у которых ингаляционные АБП противопоказаны, плохо переносятся или недоступны (условная рекомендация, низкое качество доказательств)</p> <p>Эксперты полагают, что терапия макролидами (азитромицин, эритромицин) в дополнение или вместо ингаляционных АБП может назначаться взрослым с БЭ и хронической инфекцией <i>P. aeruginosa</i> с высокой частотой обострений, несмотря на терапию ингаляционными АБП (условная рекомендация, низкое качество доказательств)</p> <p>Эксперты полагают, что длительная терапия макролидами (азитромицин, эритромицин) может назначаться взрослым с БЭ, не инфицированным <i>P. aeruginosa</i> (условная рекомендация, среднее качество доказательств)</p>

Окончание табл. 2 см. на стр. 164

		Эксперты полагают, что длительная терапия пероральными АБП (выбор конкретного АБП зависит от чувствительности микроорганизмов и переносимости пациентом) может назначаться взрослым с БЭ, не инфицированным <i>P. aeruginosa</i> , при противопоказаниях к терапии макролидами ( <i>условная рекомендация, низкое качество доказательств</i> )
		Эксперты полагают, что длительная терапия ингаляционными АБП может назначаться взрослым с БЭ, не инфицированным <i>P. aeruginosa</i> , при противопоказаниях, непереносимости или неэффективности профилактических курсов пероральных АБП ( <i>условная рекомендация, низкое качество доказательств</i> )
		Длительная АБТ должна обсуждаться только после оптимизации общих аспектов ведения больных с БЭ (бронхиальный клиренс и терапия модифицируемых причин)
6	Насколько длительная мукоактивная терапия (≥ 3 мес.) эффективна в лечении взрослых с БЭ по сравнению с ее отсутствием?	Эксперты полагают, что длительная (≥ 3 мес.) мукоактивная терапия может назначаться взрослым с БЭ, испытывающим трудности в откашливании мокроты, имеющим в связи с этим низкое КЖ и у которых при использовании стандартных методик улучшения бронхиального клиренса симптомы контролируются недостаточно ( <i>слабая рекомендация, низкое качество доказательств</i> )
		Эксперты не рекомендуют применять рекомбинантную человеческую ДНКазу у взрослых с БЭ ( <i>сильная рекомендация, среднее качество доказательств</i> )
7	Насколько длительная бронхолитическая терапия (≥ 3 мес.) эффективна в лечении взрослых с БЭ по сравнению с ее отсутствием?	Эксперты полагают, что длительно действующие бронходилататоры не должны назначаться взрослым с БЭ в рутинном порядке ( <i>условная рекомендация, очень низкое качество доказательств</i> )
		Эксперты полагают, что длительно действующие бронходилататоры могут назначаться в индивидуальном порядке при выраженной одышке ( <i>слабая рекомендация, очень низкое качество доказательств</i> )
		Эксперты полагают, что бронходилататоры могут применяться перед дыхательной гимнастикой, ингаляциями мукоактивных препаратов и АБП, для улучшения переносимости терапии и оптимального депонирования препаратов в пораженных областях легких ( <i>качественная клиническая практика, непрямые доказательства</i> )
		Эксперты полагают, что диагноз БЭ не должен влиять на использование длительно действующих бронходилататоров при сопутствующих БА или ХОБЛ ( <i>качественная клиническая практика, непрямые доказательства</i> )
8	Являются ли хирургические методы лечения взрослых БЭ более эффективными по сравнению со стандартным (нехирургическим) лечением?	Эксперты не рекомендуют хирургическое лечение взрослым больным с БЭ, кроме лиц с локализованным поражением и высокой частотой обострений, несмотря на оптимизацию всех аспектов ведения ( <i>слабая рекомендация, очень низкое качество доказательств</i> )
9	Являются ли дыхательные упражнения (бронхиальный клиренс и / или легочная реабилитация) более эффективными, чем отсутствие такого лечения у взрослых с БЭ?	Эксперты полагают, что подготовленный врач-реабилитолог должен обучать пациентов с хроническим продуктивным кашлем или трудным откашливанием мокроты с частотой занятий 1–2 раза ежедневно ( <i>слабая рекомендация, низкое качество доказательств</i> )
		Эксперты полагают, что взрослые с БЭ со сниженной переносимостью ФН должны вовлекаться в программы легочной реабилитации и регулярно заниматься физическими тренировками. Все мероприятия должны быть направлены на уменьшение симптомов, улучшение ТФН и характера болезни ( <i>сильная рекомендация, высокое качество доказательств</i> )

Примечание: БЭ – бронхоэктазы; Ig – иммуноглобулины; НТМ – нетуберкулезный микобактериоз; АБТ – антибактериальная терапия; АБП – антибактериальные препараты; ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; БА – бронхиальная астма; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ТФН – толерантность к физической нагрузке; ФН – физическая нагрузка; КЖ – качество жизни.

таким больным и обеспечение безопасного, эффективного и экономически обоснованного лечения. Однако большинство рекомендаций являются условными и основаны на доказательствах низкого качества. Кроме того, данные рекомендации призваны инициировать дальнейшие исследования по оптимальному лечению пациентов с БЭ. БЭ – быстро развивающаяся область пульмонологии, следовательно, по мере получения новых данных потребуются пересмотр рекомендаций через несколько лет.

Адаптированный перевод к. м. н. Чикиной С.Ю.

Adapted translation — Svetlana Yu. Chikina, Candidate of Medicine

## Литература / References

- Winter D.H., Manzini M., Salge J.M. et al. Aging of the lungs in asymptomatic lifelong nonsmokers: findings on. *HRCT. Lung.* 2015; 193 (2): 283–290. DOI: 10.1007/s00408-015-9700-3.
- Brozek J.L., Akl E.A., Compalati E. et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines Part 3 of 3. The GRADE approach to developing recommendations. *Allergy.* 2011; 66 (5): 588–595. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2010.02530.x.
- Andrews J., Guyatt G., Oxman A.D. et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: The significance and presentation of recommendations. *J. Clin. Epidemiol.* 2013; 66 (7): 719–725. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2012.03.013.
- King P.T., Holdsworth S.R., Freezer N.J. et al. Characterisation of the onset and presenting clinical features of adult bronchiectasis. *Respir. Med.* 2006; 100 (12): 2183–2189. DOI: 10.1016/j.rmed.2006.03.012.
- Raghu G., King T.E., Behr J. et al. Quality of life and dyspnoea in patients treated with bosentan for idiopathic pulmonary fibrosis (BUILD-1). *Eur. Respir. J.* 2010; 35 (1): 118–123. DOI: 10.1183/09031936.00188108.
- Tashkin D.P., Celli B., Senn S. et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359 (15): 1543–1554. DOI: 10.1056/NEJMoa0805800.
- Chalmers J.D., Smith M.P., McHugh B.J. et al. Short- and long-term antibiotic treatment reduces airway and systemic inflammation in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186 (7): 657–665. DOI: 10.1164/rccm.201203-0487OC.
- Sheehan R.E., Wells A.U., Copley S.J. et al. A comparison of serial computed tomography and functional change in bronchiectasis. *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 581–587. DOI: 10.1183/09031936.02.00284602.

9. Chalmers J.D., Goeminne P., Aliberti S. et al. The bronchiectasis severity index. An international derivation and validation study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 189 (5): 576–585. DOI: 10.1164/rccm.201309-1575OC.
10. Aliberti S., Lonni S., Dore S. et al. Clinical phenotypes in adult patients with bronchiectasis. *Eur. Respir. J.* 2016; 47 (4): 1113–1122. DOI: 10.1183/13993003.01899-2015.
11. Kapur N., Masters I.B., Chang A.B. Longitudinal growth and lung function in pediatric non-cystic fibrosis bronchiectasis: What influences lung function stability? *Chest.* 2010; 138 (1): 158–164. DOI: 10.1378/chest.09-2932.
12. Chalmers J.D., Aliberti S., Polverino E. et al. The EMBARC European Bronchiectasis Registry: protocol for an international observational study. *ERJ Open Res.* 2016; 2 (1): 00081–2015. DOI: 10.1183/23120541.00081-2015.
13. Loebinger M.R., Wells A.U., Hansell D.M. et al. Mortality in bronchiectasis: a long-term study assessing the factors influencing survival. *Eur. Respir. J.* 2009; 34 (4): 843–849. DOI: 10.1183/09031936.00003709.
14. McDonnell M.J., Aliberti S., Goeminne P.C. et al. Multidimensional severity assessment in bronchiectasis: an analysis of seven European cohorts. *Thorax.* 2016; 71 (12): 1110–1118. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2016-208481.
15. 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.
16. Wilson C.B., Jones P.W., O'Leary C.J. et al. Systemic markers of inflammation in stable bronchiectasis. *Eur. Respir. J.* 1998; 12 (4): 820–824. DOI: 10.1183/09031936.98.12040820.
17. Tsang K.W., Chan K.N., Ho P.L. et al. Sputum elastase in steady-state bronchiectasis. *Chest.* 2000; 117 (2): 420–426. DOI: 10.1378/chest.117.2.420.
18. Chalmers J.D., Moffitt K.L., Suarez-Cuartin G. et al. Neutrophil elastase activity is associated with exacerbations and lung function decline in bronchiectasis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 195 (10): 1384–1393. DOI: 10.1164/rccm.201605-1027OC.
19. Chalmers J.D., Hill A.T. Mechanisms of immune dysfunction and bacterial persistence in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Mol. Immunol.* 2013; 55 (1): 27–34. DOI: 10.1016/j.molimm.2012.09.011.
20. Snijders D., Dominguez B.F., Calgaro S. et al. Mucociliary clearance techniques for treating non-cystic fibrosis bronchiectasis: Is there evidence? *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2015; 28 (2): 150–159. DOI: 10.1177/0394632015584724.
21. McDonnell M.J., Aliberti S., Goeminne P.C. et al. Comorbidities and the risk of mortality in patients with bronchiectasis: an international multicentre cohort study. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (12): 969–979. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30320-4.
22. Du Q., Jin J., Liu X. et al. Bronchiectasis as a comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2016; 11 (3): e0150532. DOI: 10.1371/journal.pone.0150532.
23. Navaratnam V., Muirhead C.R., Hubbard R.B. et al. Critical care admission trends and outcomes in individuals with bronchiectasis in the UK. *Q. J. Med.* 2016; 109 (8): 523–526. DOI: 10.1093/qjmed/hcv206.
24. Navaratnam V., Millett E.R., Hurst J.R. et al. Bronchiectasis and the risk of cardiovascular disease: a population-based study. *Thorax.* 2017; 72 (2): 161–166. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-208188.
25. Ringshausen F.C., de Roux A., Pletz M.W. et al. Bronchiectasis-associated hospitalizations in Germany, 2005–2011: a population-based study of disease burden and trends. *PLoS One.* 2013; 8 (8): e71109. DOI: 10.1371/journal.pone.0071109.
26. Weycker D., Edelsberg J., Oster G. et al. Prevalence and economic burden of bronchiectasis. *Clin. Pulm. Med.* 2005; 12 (4): 205–209. DOI: 10.1097/01.cpm.0000171422.98696.ed.
27. Kwak H.J., Moon J.Y., Choi Y.W. et al. High prevalence of bronchiectasis in adults: analysis of CT findings in a health screening program. *Tohoku J. Exp. Med.* 2010; 222 (4): 237–242. DOI: 10.1620/tjem.222.237.
28. 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.
29. Chang A.B., Grimwood K., Mulholland E.K. et al. Bronchiectasis in Indigenous children in remote Australian communities. *Med. J. Aust.* 2002; 177 (4): 200–204.
30. Seitz A.E., Olivier K.N., Steiner C.A. et al. Trends and burden of bronchiectasis-associated hospitalizations in the United States, 1993–2006. *Chest.* 2010; 138 (4): 944–949. DOI: 10.1378/chest.10-0099.
31. Finklea J.D., Khan G., Thomas S. et al. Predictors of mortality in hospitalized patients with acute exacerbation of bronchiectasis. *Respir. Med.* 2010; 104 (6): 816–821. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.11.021.
32. Goeminne P.C., Nawrot T.S., Rutters D. et al. Mortality in non-cystic fibrosis bronchiectasis: a prospective cohort analysis. *Respir. Med.* 2014; 108 (2): 287–296. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.12.015.
33. de la Rosa D., Martinez-Garcia M.A., Oliveira C. et al. Annual direct medical costs of bronchiectasis treatment: Impact of severity, exacerbations, chronic bronchial colonization and chronic obstructive pulmonary disease coexistence. *Chron. Respir. Dis.* 2016; 13 (4): 361–371. DOI: 10.1177/1479972316643698.
34. Gursel G. Does coexistence with bronchiectasis influence intensive care unit outcome in patients with chronic obstructive pulmonary disease? *Heart Lung.* 2006; 35 (1): 58–65. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2005.04.003.
35. O'Donnell A.E., Barker A.F., Ilowite J.S. et al. Treatment of idiopathic bronchiectasis with aerosolized recombinant human DNase I. *Chest.* 1998; 113 (5): 1329–1334. DOI: 10.1378/chest.113.5.1329.
36. Barker A.F., O'Donnell A.E., Flume P. et al. Aztreonam for inhalation solution in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis (AIR-BX1 and AIR-BX2): Two randomised double-blind, placebo-controlled phase 3 trials. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2 (9): 738–749. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70165-1.
37. Vendrell M., de Gracia J., Oliveira C. et al. Normativa SEPAR: diagnóstico y tratamiento de las bronquiectasias. *Arch. Bronconeumol.* 2008; 44 (11): 629–640. DOI: 10.1016/S1579-2129(08)60117-2.
38. Pasteur M.C., Bilton D., Hill A.T. et al. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax.* 2010; 65 (Suppl. 1): i1–58. DOI: 10.1136/thx.2010.136119.
39. Woodhead M., Blasi F., Ewig S. et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections—full version. *Clin. Microbiol. Infect.* 2011; 17 (Suppl. 6): E1–59. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03672.x.

40. Andrews J.C., Schünemann H.J., Oxman A.D. et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation—determinants of a recommendation's direction and strength. *J. Clin. Epidemiol.* 2013; 66 (7): 726–735. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2013.02.003.
41. Alonso-Coello P., Schünemann H.J., Moher J. et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *Br. Med. J.* 2016; 353: i2016. DOI: 10.1136/bmj.i2016.
42. 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.
43. Shoemark A., Ozerovitch L., Wilson R. Aetiology in adult patients with bronchiectasis. *Respir. Med.* 2007; 101 (6): 1163–1170. DOI: 10.1016/j.rmed.2006.11.008.
44. 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.
45. 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.
46. Greenberger P.A. When to suspect and work up allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2013; 111 (1): 1–4. DOI: 10.1016/j.anai.2013.04.014.
47. Knutsen A.P., Bush R.K., Demain J.G. et al. Fungi and allergic lower respiratory tract diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 129 (2): 280–291. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.12.970.
48. Griffith D.E., Aksamit T., Brown-Elliott B.A. et al. An official ATS/IDSA statement: Diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175 (4): 367–416. DOI: 10.1164/rccm.200604-571ST.
49. 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): 1601090. DOI: 10.1183/13993003.01090-2016.
50. Bilton D., Henig N., Morrissey B. et al. Addition of inhaled tobramycin to ciprofloxacin for acute exacerbations of *Pseudomonas aeruginosa* infection in adult bronchiectasis. *Chest.* 2006; 130 (5): 1503–1510. DOI: 10.1378/chest.130.5.1503.
51. Murray M.P., Turnbull K., MacQuarrie S. et al. Assessing response to treatment of exacerbations of bronchiectasis in adults. *Eur. Respir. J.* 2009; 33 (2): 312–317. DOI: 10.1183/09031936.00122508.
52. Orriols R., Roe J. Inhaled antibiotic therapy in non-cystic fibrosis patients with bronchiectasis and chronic bronchial infection by *Pseudomonas aeruginosa*. *Respir. Med.* 1999; 93 (7): 476–480.
53. McDonnell M.J., Jary H.R., Perry A. et al. Non cystic fibrosis bronchiectasis: a longitudinal retrospective observational cohort study of *Pseudomonas* persistence and resistance. *Respir. Med.* 2015; 109 (6): 716–726. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.07.021.
54. Orriols R., Hernando R., Ferrer A. et al. Eradication therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respiration.* 2015; 90 (4): 299–305. DOI: 10.1159/000438490.
55. White L., Mirrani G., Grover M. et al. Outcomes of *Pseudomonas* eradication therapy in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respir. Med.* 2012; 106 (3): 356–360. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.11.018.
56. Goyal V., Chang A.B. Combination inhaled corticosteroids and long-acting beta2-agonists for children and adults with bronchiectasis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; (6): CD010327. DOI: 10.1002/14651858.CD010327.pub2.
57. Steele K., Greenstone M., Lasserson J.A. Oral methylxanthines for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2001; (1): CD002734. DOI: 10.1002/14651858.CD002734.
58. Lasserson T., Holt K. Oral corticosteroids for bronchiectasis (stable and acute exacerbations). *Cochrane Database Syst. Rev.* 2001; (4): CD002162. DOI: 10.1002/14651858.CD002162.
59. Corless J.A., Warburton C.J. Leukotriene receptor antagonists for non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000; (4): CD002174. DOI: 10.1002/14651858.CD002174.
60. Kapur N., Chang A.B. Oral non steroid anti-inflammatories for children and adults with bronchiectasis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007; (4): CD006427. DOI: 10.1002/14651858.CD006427.pub2.
61. Pizzutto S.J., Upham J.W., Yerkovich S.T. et al. Inhaled non-steroid anti-inflammatories for children and adults with bronchiectasis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; (1): CD007525. DOI: 10.1002/14651858.CD007525.pub3.
62. Tsang K.W., Tan K.C., Ho P.L. et al. Inhaled fluticasone in bronchiectasis: a 12 month study. *Thorax.* 2005; 60 (3): 239–243. DOI: 10.1136/thx.2002.003236.
63. Mandal P., Chalmers J.D., Graham C. et al. Atorvastatin as a stable treatment in bronchiectasis: A randomized controlled trial. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2 (6): 455–463. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70050-5.
64. Hernando R., Drobnic M.E., Cruz M.J. et al. Budesonide efficacy and safety in patients with bronchiectasis not due to cystic fibrosis. *Int. J. Clin. Pharm.* 2012; 34 (4): 644–650. DOI: 10.1007/s11096-012-9659-6.
65. Brodt A.M., Stovold E., Zhang L. Inhaled antibiotics for stable non-cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (2): 382–393. DOI: 10.1183/09031936.00018414.
66. Gao Y., Guan W., Xu G. et al. Macrolide therapy in adults and children with non-cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014; 9 (3): e90047. DOI: 10.1371/journal.pone.0090047.
67. Shi Z.L., Peng H., Hu X.W. et al. Effectiveness and safety of macrolides in bronchiectasis patients: a meta-analysis and systematic review. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2014; 28 (2): 171–178. DOI: 10.1016/j.pupt.2013.09.003.
68. Wu Q., Shen W., Cheng H. et al. Long-term macrolides for non-cystic fibrosis bronchiectasis: A systematic review and meta-analysis. *Respirology.* 2014; 19 (3): 321–329. DOI: 10.1111/resp.12233.
69. Zhuo G.Y., He Q., Xiang-Lian L. et al. Prolonged treatment with macrolides in adult patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2014; 29 (1): 80–88. DOI: 10.1016/j.pupt.2014.02.002.
70. Fan L.C., Lu H.W., Wei P. et al. Effects of long-term use of macrolides in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Infect. Dis.* 2015; 27 (15): 160. DOI: 10.1186/s12879-015-0872-5.
71. Yang J.W., Fan L.C., Lu H.W. et al. Efficacy and safety of long-term inhaled antibiotic for patients with noncystic fibrosis bronchiectasis: a meta-analysis. *Clin. Respir. J.* 2016; 10 (6): 731–739. DOI: 10.1111/crj.12278.
72. Hnin K., Nguyen C., Carson K.V. et al. Prolonged antibiotics for non-cystic fibrosis bronchiectasis in children and

- adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; (8): CD001392. DOI: 10.1002/14651858.CD001392.pub3.
73. Currie D.C., Garbett N.D., Chan K.L. et al. Double-blind randomized study of prolonged higher-dose oral amoxycillin in purulent bronchiectasis. *Q. J. Med.* 1990; 76 (280): 799–816.
  74. Cymbala A.A., Edmonds L.C., Bauer M.A. et al. The disease-modifying effects of twice-weekly oral azithromycin in patients with bronchiectasis. *Treat. Respir. Med.* 2005; 4 (2): 117–122.
  75. Drobnic M.E., Suñé P., Montoro J.B. et al. Inhaled tobramycin in non-cystic fibrosis patients with bronchiectasis and chronic bronchial infection with *Pseudomonas aeruginosa*. *Ann. Pharmacother.* 2005; 39 (1): 39–44. DOI: 10.1345/aph.1E099.
  76. Murray M.P., Govan J.R.W., Doherty C.J. et al. A randomized controlled trial of nebulized gentamicin in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183 (4): 491–499. DOI: 10.1164/rccm.201005-0756OC.
  77. Wong C., Jayaram L., Karalus N. et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in non-cystic fibrosis bronchiectasis (EMBRACE): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2012; 380 (9842): 660–667. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60953-2.
  78. Serisier D.J., Bilton D., De Soyza A. et al. Inhaled, dual release liposomal ciprofloxacin in non-cystic fibrosis bronchiectasis (ORBIT-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Thorax.* 2013; 68 (9): 812–817. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2013-203207.
  79. 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.
  80. Altenburg J. Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *JAMA.* 2013; 309 (12): 1251–1259. DOI: 10.1001/jama.2013.1937.
  81. De Diego A., Milara J., Martinez-Moragón E. et al. Effects of long-term azithromycin therapy on airway oxidative stress markers in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respirology.* 2013; 18 (7): 1056–1062. DOI: 10.1111/resp.12130.
  82. Tabernero Huguet E., Gil Alaña P., Alkiza Basañez R. et al. [Inhaled colistin in elderly patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis and chronic *Pseudomonas aeruginosa* bronchial infection]. *Rev. Esp. Geriatr. Gerontol.* 2015; 50 (3): 111–115. DOI: 10.1016/j.regg.2014.09.005 (in Spanish).
  83. 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.
  84. PROLONGED antibiotic treatment of severe bronchiectasis; a report by a subcommittee of the Antibiotics Clinical Trials (non-tuberculous) Committee of the Medical Research Council. *Br. Med. J.* 1957; 2 (5039): 255–259.
  85. Lourdesamy A.I., Muthukumar U. Efficacy of azithromycin in the treatment of bronchiectasis. *Respirology.* 2014; 19 (8): 1178–1182. DOI: 10.1111/resp.12375.
  86. Liu J., Zhong X., He Z. et al. Effect of Low-Dose, long-term roxithromycin on airway inflammation and remodeling of stable noncystic fibrosis bronchiectasis. *Mediators Inflamm.* 2014; 2014: 708608. DOI: 10.1155/2014/708608.
  87. 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 (2, Pt 1): 481–485. DOI: 10.1164/ajrcm.162.2.9910086.
  88. Hart A., Sugumar K., Milan S.J. et al. Inhaled hyperosmolar agents for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; (5): CD002996. DOI: 10.1002/14651858.CD002996.pub3.
  89. Wilkinson M., Sugumar K., Milan S.J. et al. Mucolytics for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; (5): CD001289. DOI: 10.1002/14651858.CD001289.pub2.
  90. Wills P., Greenstone M. Inhaled hyperosmolar agents for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002; (2): CD002996. DOI: 10.1002/14651858.CD002996.
  91. Nicolson C.H.H., Stirling R.G., Borg B.M. et al. The long term effect of inhaled hypertonic saline 6% in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respir. Med.* 2012; 106 (5): 661–667. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.12.021.
  92. 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.
  93. Bilton D., Daviskas E., Anderson D. et al. Phase 3 randomized study of the efficacy and safety of inhaled dry powder mannitol for the symptomatic treatment of non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Chest.* 2013; 144 (1): 215–225. DOI: 10.1378/chest.12-1763.
  94. Bilton D., Tino G., Barker A.F. et al. Inhaled mannitol for non-cystic fibrosis bronchiectasis: a randomised, controlled trial. *Thorax.* 2014; 69 (12): 1073–1079. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-205587.
  95. Vogelmeier C.F., Criner G.J., Martinez F.J. et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (3): 1700214. DOI: 10.1183/13993003.00214-2017.
  96. Reddel H.K., Bateman E.D., Becker A. et al. A summary of the new GINA strategy: A roadmap to asthma control. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (3): 622–639. DOI: 10.1183/13993003.00853-2015.
  97. Martínez-García M.Á., Soler-Cataluña J.J., Catalán-Serra P. et al. Clinical efficacy and safety of budesonide-formoterol in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Chest.* 2012; 141 (2): 461–468. DOI: 10.1378/chest.11-0180.
  98. Fan L.C., Liang S., Lu H.W. et al. Efficiency and safety of surgical intervention to patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: a meta-analysis. *Sci. Rep.* 2015; 2 (5): 17382. DOI: 10.1038/srep17382.
  99. Hiramatsu M., Shiraishi Y., Nakajima Y. et al. Risk factors that affect the surgical outcome in the management of focal bronchiectasis in a developed country. *Ann. Thorac. Surg.* 2012; 93 (1): 245–250. DOI: 10.1016/j.athoracsurg.2011.08.077.
  100. Hoffman E. The late results of the conservation of the apical segment of the lower lobe in resections for bronchiectasis. *Thorax.* 1955; 10 (2): 137–141. DOI: 10.1136/thx.10.2.137.
  101. Collis J. Fate of the lower apical segment in resections for bronchiectasis. *Thorax.* 1953; 8 (4): 323–325. DOI: 10.1136/thx.8.4.323.
  102. Tanaka H., Matsumura A., Okumura M. et al. Pneumnectomy for unilateral destroyed lung with pulmonary hypertension due to systemic blood flow through bronchopulmonary shunts. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2005; 28 (3): 389–393. DOI: 10.1016/j.ejcts.2005.04.044.

103. Gourin A., Garzon A.A. Operative treatment of massive hemoptysis. *Ann. Thorac. Surg.* 1974; 18 (1): 52–60.
104. Schnitzer D., Meyer N., Lardinois D. et al. Surgery for non-localized bronchiectasis. *Br. J. Surg.* 2005; 92 (7): 836–839. DOI: 10.1002/bjs.4949.
105. Zhang P., Zhang F., Jiang S. et al. Video-assisted thoracic surgery for bronchiectasis. *Ann. Thorac. Surg.* 2011; 91 (1): 239–243. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2010.08.035.
106. Lee A.L., Burge A.T., Holland A.E. Airway clearance techniques for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; (11): CD008351. DOI: 10.1002/14651858.CD008351.pub3.
107. Bradley J., Moran F., Greenstone M. Physical training for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002; (2): CD002166. DOI: 10.1002/14651858.CD002166.
108. Guimarães F.S., Moço V.J.R., Menezes S.L.S. et al. Effects of ELTGOL and Flutter VRP1® on the dynamic and static pulmonary volumes and on the secretion clearance of patients with bronchiectasis. *Rev. Bras. Fisioter.* 2012; 16 (2): 108–113. DOI: 10.1590/S1413-35552012005000016.
109. 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; 4 (13): 21. DOI: 10.1186/1471-2466-13-21.
110. Eaton T., Young P., Zeng I. et al. A randomized evaluation of the acute efficacy, acceptability and tolerability of flutter and active cycle of breathing with and without postural drainage in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Chron. Respir. Dis.* 2007; 4 (1): 23–30. DOI: 10.1177/1479972306074481.
111. Naraparaju S., Vaishali K., Venkatesan P. et al. A comparison of the Acapella and a threshold inspiratory muscle trainer for sputum clearance in bronchiectasis – a pilot study. *Physiother. Theory Pract.* 2010; 26 (6): 353–357. DOI: 10.3109/09593981003596616.
112. Figueiredo P.H., Zin W.A., Guimarães F.S. Flutter valve improves respiratory mechanics and sputum production in patients with bronchiectasis. *Physiother. Res. Int.* 2012; 17 (1): 12–20. DOI: 10.1002/pri.507.
113. Patterson J.E., Bradley J.M., Hewitt O. et al. Airway clearance in bronchiectasis: A randomized crossover trial of active cycle of breathing techniques versus acapella? *Respiration.* 2005; 72 (3): 239–242. DOI: 10.1159/000085363.
114. Murray M.P., Pentland J.L., Hill A.T. A randomised crossover trial of chest physiotherapy in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Eur. Respir. J.* 2009; 34 (5): 1086–1092. DOI: 10.1183/09031936.00055509.
115. Faulkner J., Gerhard J., Stoner L. et al. Self-paced walking within a diverse topographical environment elicits an appropriate training stimulus for cardiac rehabilitation patients. *Rehabil. Res. Pract.* 2012; 2012: 140871. DOI: 10.1155/2012/140871.
116. Lee A.L., Hill C.J., Cecins N. et al. The short and long term effects of exercise training in non-cystic fibrosis bronchiectasis – a randomised controlled trial. *Respir. Res.* 2014; 15 (15): 44. DOI: 10.1186/1465-9921-15-44.
117. 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.
118. Bradley J., Moran F., Greenstone M. Physical training for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002; (3): CD002166. DOI: 10.1002/14651858.CD002166.
119. Lee A.L., Hill C.J., McDonald C.F. et al. Pulmonary rehabilitation in individuals with non-cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2017; 98 (4): 774–782.e1. DOI: 10.1016/j.apmr.2016.05.017.
120. Patterson J.E., Bradley J.M., Elborn J.S. Airway clearance in bronchiectasis: a randomized crossover trial of active cycle of breathing techniques (incorporating postural drainage and vibration) versus test of incremental respiratory endurance. *Chron. Respir. Dis.* 2004; 1 (3): 127–130. DOI: 10.1191/1479972304cd0340a.
121. Gokdemir Y., Karadag-Saygi E., Erdem E. et al. Comparison of conventional chest physiotherapy and high-frequency chest wall oscillation in primary ciliary dyskinesia. *Pediatr. Pulmonol.* 2014; 49 (6): 611–616. DOI: 10.1002/ppul.22861.
122. Mandal P., Sidhu M.K., Kope L. et al. A pilot study of pulmonary rehabilitation and chest physiotherapy versus chest physiotherapy alone in bronchiectasis. *Respir. Med.* 2012; 106 (12): 1647–1654. DOI: 10.1016/j.rmed.2012.08.004.
123. Newall C., Stockley R.A., Hill S.L. Exercise training and inspiratory muscle training in patients with bronchiectasis. *Thorax.* 2005; 60 (11): 943–948. DOI: 10.1136/thx.2004.028928.
124. Liaw M.Y., Wang Y.H., Tsai Y.C. et al. Inspiratory muscle training in bronchiectasis patients: a prospective randomized controlled study. *Clin. Rehabil.* 2011; 25 (6): 524–536. DOI: 10.1177/0269215510391682.
125. Aliberti S., Masefield S., Polverino E. et al. Research priorities in bronchiectasis: a consensus statement from the EMBARC Clinical Research Collaboration. *Eur. Respir. J.* 2016; 48 (3): 632–647. DOI: 10.1183/13993003.01888-2015.
126. Wilson C.B., Jones P.W., O’Leary C.J. et al. Validation of the St. George’s respiratory questionnaire in bronchiectasis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156 (2, Pt 1): 536–541. DOI: 10.1164/ajrccm.156.2.9607083.
127. Quittner A.L., O’Donnell A.E., Salathe M.A. et al. Quality of Life Questionnaire-Bronchiectasis: final psychometric analyses and determination of minimal important difference scores. *Thorax.* 2015; 70 (1): 12–20. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-205918.
128. Martínez-García M.A., Soler-Cataluña J.J., Perpiñá-Tordera M. et al. Factors associated with lung function decline in adult patients with stable non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Chest.* 2007; 132 (5): 1565–1572. DOI: 10.1378/chest.07-0490.
129. Chalmers J.D., Aliberti S., Blasi F. Management of bronchiectasis in adults. *Eur. Respir. J.* 2015; 45 (5): 1446–1462. DOI: 10.1183/09031936.00119114.
130. Goeminne P.C., Scheers H., Decraene A. et al. Risk factors for morbidity and death in non-cystic fibrosis bronchiectasis: a retrospective cross-sectional analysis of CT diagnosed bronchiectatic patients. *Respir. Res.* 2012; 16 (13): 21. DOI: 10.1186/1465-9921-13-21.
131. Hill A.T., Haworth C.S., Aliberti S. et al. Pulmonary exacerbation in adults with bronchiectasis: a consensus definition for clinical research. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (6): 1700051. DOI: 10.1183/13993003.00051-2017.
132. Spinou A., Siegert R.J., Guan W.J. et al. The development and validation of the bronchiectasis health questionnaire. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (5): 1601532. DOI: 10.1183/13993003.01532-2016.

Поступила 03.05.18  
Received May 03, 2018