

Бронхоэктазы

А.Г. ЧУЧАЛИН

ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России, Москва, Россия

Аннотация

В статье приводится информация о возможных подходах к классификации, патогенезу и определению этиологических причин развития бронхоэктазов. Обсуждаются группы заболеваний, ассоциированных с бронхоэктазами. Приводится подробный диагностический алгоритм, направленный на установление этиологии бронхоэктазов и маркеров эффективности различных видов лечения. Большое внимание уделяется генетически предопределенным бронхоэктазам. Обсуждаются универсальные подходы к лечению больных с бронхоэктазами в целом и методы терапии, применяемые при определенных нозологических формах бронхоэктазов.

Ключевые слова: бронхоэктазы, бронхоэктазия, бронхоэктатическая болезнь, муковисцидоз, немукковисцидозные бронхоэктазы.

Bronchiectasis

A.G. CHUCHALIN

Pulmonology Research Institute, Federal Biomedical Agency of Health of Russia, Moscow, Russia

The paper presents information on possible approaches to the classification, pathogenesis, and determination of the etiological causes of bronchiectasis. It discusses a group of bronchiectasis-associated diseases. It gives a detailed diagnostic algorithm aimed to establish the etiology of bronchiectasis and the markers of the efficiency of different treatment options. Much attention is paid to genetically predetermined bronchiectasis. Universal approaches to treating patients with bronchiectasis as a whole, as well as treatments for certain entities of bronchiectasis are discussed.

Keywords: bronchiectasis, bronchiectasia, bronchiectatic disease, cystic fibrosis, non-cystic fibrosis bronchiectasis.

ААТ — α_1 -антитрипсин
 БА — бронхиальная астма
 БЭ — бронхоэктазы
 ГКС — глюкокортикостероиды
 ДП — дыхательные пути
 ИЗДП — инфекционные заболевания ДП
 КТ — компьютерная томография

МВ — муковисцидоз
 НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты
 ПЦД — первичная цилиарная дискинезия
 РА — ревматоидный артрит
 СО — слизистая оболочка
 ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких

Определение. Под бронхоэктазами (БЭ) принято понимать особое состояние бронхиального дерева, которое проявляется дилатацией бронхов или же их эктазией. Это два схожих термина, однако в них вкладывается разный смысл. Расширение просвета дыхательных путей (ДП) можно наблюдать у спортсменов в период активных физических нагрузок; у больных бронхиальной астмой (БА), которые при обострении заболевания часто интенсивно используют β_2 -агонисты, и при некоторых других состояниях. В этих случаях дилатация бронхов носит преходящий адаптивный характер.

Термин «эктазия» (от греч. *ektasis* — растягивание, растяжение) подразумевает органическое расширение просвета бронха. БЭ могут приобретать форму цилиндра (цилиндрические БЭ), мешочка (мешотчатые БЭ), возможно веретенообразное расширение бронхов (варикозные БЭ) и, наконец, могут быть представлены в виде кист (кистозная дегенерация бронхиального дерева).

Классификация. В современной клинической практике используется целый ряд терминов, которые отражают многообразие проявлений БЭ и механизмов их образования; ниже приводится краткая характеристика каждого из них.

Ателектатические БЭ развиваются в зоне обширных ателектазов легочной ткани; паренхима легких приобре-

тает вид «пчелиных сот». *Атрофические БЭ* развиваются в зоне атрофически измененной и истонченной стенки бронха. *Врожденные БЭ* образуются в период развития плода; они локализируются в нижних отделах легких и часто сочетаются с аномалиями развития респираторной системы. *Гипертрофические БЭ* характеризуются гипертрофией гладких мышц бронхов и увеличением толщины их стенок. *Деструктивные, или мешотчатые, БЭ* возникают при гнойном воспалительном процессе в ДП. *Острые БЭ* развиваются в период гнойно-деструктивных заболеваний легких (некротическая пневмония, абсцесс и другие гнойные заболевания легких). *Диспластические БЭ* проявляются в 1-й год жизни ребенка и возникают вследствие неполноценного развития хрящевой ткани. Подобный тип БЭ часто развивается при бронхолегочной дисплазии детей, родившихся с низкой массой тела. *Постбронхитические БЭ* развиваются у больных в период обострения хро-

Контактная информация:

Чучалин Александр Григорьевич — акад. РАН, д.м.н., проф., директор ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России, главный терапевт-пульмонолог Минздрава РФ; 105077 Москва, 11-я Парковая, 32; тел.: +7(495)465-5264; e-mail: pulmo_fmba@mail.ru

нического бронхита. Патогенез данного типа БЭ связывают с дистрофическими изменениями стенки бронха. *Постстенотические БЭ* возникают при стенозе бронха, в дистальном отделе которого скапливается воспалительный секрет. Высокая протеолитическая активность воспалительного экссудата служит причиной деструкции стенки бронха. *Ретенционные БЭ*, типичным представителем которого является бронхоэктазия при муковисцидозе (МВ); тонус бронха снижен, в его просвете скапливается густой вязкий секрет. *Сухие БЭ* характеризуются тем, что в их просвете отсутствует воспалительный секрет, но при этой форме бронхоэктазии часто возникает кровохарканье, а в более тяжелых случаях — легочное кровотечение, что служит причиной выделения их в отдельную форму. *Тракционные БЭ* возникают на фоне фиброза легочной ткани и характеризуются утолщением стенки бронха, расширением их просвета и смещением сосудистого пучка. *Варикозные БЭ* характеризуются чередованием участков расширенного и суженного просвета бронхов. *Цилиндрические БЭ* имеют форму цилиндра; они наиболее часто диагностируются в клинической практике [1].

Представленная характеристика БЭ в строгом смысле слова не является классификацией; чаще всего описывается их форма: цилиндрические БЭ, мешотчатые, веретенообразные (варикозные) и кистозная дегенерация бронхиальной стенки. Реже можно встретить указание на характер ремоделирования бронхов: гипертрофические БЭ, атрофические, диспластические, а также тракционные, ретенционные, т.е. при описании БЭ прибегают к разным характеристикам измененной анатомической структуры бронхов.

В отечественной медицинской школе длительное время применяли термин «бронхоэктатическая болезнь». В лечебных стационарах бывшего СССР, особенно в послевоенный период, концентрировалось значительное число больных, у которых в клинической картине доминировали рецидивирующие инфекционные заболевания дыхательных путей (ИЗДП).

А.Я. Цигельник [2] обобщил опыт военного и послевоенного времени в монографии «Бронхоэктатическая болезнь», вышедшей в свет в 1948 г. В последующие годы, когда наступила эра антибиотиков и их стали широко назначать при ИЗДП, бронхоэктатическая болезнь существенно изменила свое течение, и постепенно от этого термина отказались. В настоящее время в клинической практике термин «бронхоэктатическая болезнь» практически не применяется. Более того, стали все чаще описывать неинфекционную природу развития БЭ, так что значительно сократилась доля идиопатических БЭ. Большую роль в современной клинической практике играют визуализирующие методы диагностики органов дыхания, исследования иммунологического статуса, проводится генотипирование больных с БЭ, а также исследуется микробиота респираторной системы.

Эпидемиология. Эпидемиология БЭ изучена недостаточно; в разных регионах мира она имеет разную степень распространенности. В странах, где часто встречаются больные туберкулезом, отмечается более высокая распространенность БЭ. Большую роль в выявлении БЭ играет компьютерная томография (КТ). В лечебных учреждениях, в которых этот метод диагностики широко внедрен, БЭ встречаются относительно часто.

Национальным институтом здоровья (США) проведено исследование по эпидемиологии БЭ и установлено, что более 110 тыс. человек в стране страдают БЭ. С возрастом число лиц с БЭ возрастает до 272 на 100 000 населения, в то время как среди молодой популяции число больных БЭ не превышает 4 на 100 000; женщины болеют несколько чаще, чем мужчины [3]. В последние годы обсуждается роль нетуберкулезного микобактериоза (НМТ); особенно это касается лиц, у которых БЭ локализованы в средней доле или язычковом сегменте левого легкого. В современных клинических рекомендациях обращается внимание на необходимость прибегать к молекулярно-генетическим методам исследования для подтверждения микобактериальной природы БЭ.

Патогенез. В основе БЭ лежит несколько механизмов, которые приводят к развитию тракционных, дилатационных БЭ. Другим механизмом развития БЭ является ослабление эластической тяги стенки бронха. Легкие находятся в расправленном состоянии за счет отрицательного внутриплеврального давления и наличия хрящевых колец трахеи, крупных и средних бронхов. Фиброзные изменения легочной ткани, которые можно наблюдать при таких заболеваниях, как саркоидоз, интерстициальные пневмонии и другие, приводят к фиксированной тракции бронхов. Пульсационная дилатация бронхов в большей степени связана с инфекционными рецидивирующими процессами в ДП. Типичным примером может служить развитие этого типа БЭ при аспергиллезе. Ингаляционный путь проникновения аспергилл приводит к образованию в просвете ДП вязкого секрета, оказывающего компрессионный эффект на просвет бронха. Большая роль, конечно, отводится воспалительному процессу в стенке бронха. Третий механизм связывают с ослаблением эластической тяги просвета ДП. Чаще всего этот тип БЭ развивается при перенесенном инфекционном заболевании бронхолегочной системы. Снижение эластической тяги ДП встречается также при некоторых наследственных формах заболеваний, для которых одним из характерных признаков является развитие БЭ. Так, БЭ можно наблюдать при синдромах Марфана, Вильямса—Кэмпбелла, Мунье—Куна. При БЭ во время проведения бронхоскопии можно видеть коллапс бронхов, что отражает нарушение эластической тяги стенки бронха.

Далее рассматривается так называемый порочный круг [4] воспалительного процесса, которому в патогенезе БЭ придается центральная роль. ДП непосредственно соприкасаются с окружающей средой; эволюционно развилась система защиты ДП от проникновения в организм человека вирусов, бактерий, грибов и их ассоциаций. Механизмы защиты включают макрофаги, дендритные клетки, нейтрофилы, функция которых состоит в том, чтобы поддерживать иммунную защиту легких. Другими механизмами защиты являются кашлевой рефлекс, мукоцилиарный транспорт, а также антимикробные пептиды, такие как лизоцим, дефензины, лейкоцитарный ингибитор протеиназ, секреторный IgA и Т-эффекторные лимфоциты. Определенную патогенетическую роль в развитии БЭ играют формирование в просвете ДП вязкого секрета и нарушение механизмов его клиренса. Этот механизм может играть центральную роль при колонизации на поверхности слизистой оболочки (СО) бронхов таких патогенов, как *Aspergillus*, *Pseudomonas aeruginosa*. В просвете бронха

депонированы клетки воспаления: нейтрофилы, лимфоциты, мононуклеары. Колонизация микроорганизмами коррелирует с такими биологическими маркерами, как интерлейкин-8, интерлейкин-1 β , фактор некроза опухоли; на системный характер воспалительной реакции указывает повышение секреции Е-селектина, молекул адгезии. В конечном счете трансмуральный воспалительный процесс приводит к нарушению анатомической архитектуры стенки бронха.

При МВ и первичной цилиарной дискинезии (ПЦД) основным патогенетическим звеном развития БЭ является скопление вязкого воспалительного секрета в просвете ДП и нарушение механизмов его эскалации. Разрушение стенки бронха происходит под воздействием высокой протеолитической активности нейтрофильной эластазы и металлопротеиназы. В стенке бронха могут образовываться микроабсцессы, которые заселяются патогенными микроорганизмами. В воспалительных очагах создаются благоприятные условия для дальнейшего роста микроорганизмов, так как нарушаются их опсонизация и выведение продуктов фагоцитоза из воспаленных участков стенки бронха. Некротические нейтрофилы высвобождают в большом количестве ДНК, которая влияет на вязкость бронхиального секрета. Данный механизм играет ключевую роль в развитии БЭ при МВ.

Эффероцитоз — процесс фагоцитоза нейтрофилами апоптотических клеток. Он реализуется через фосфатидилсерин клеток в цикле апоптоза и рецепторов фосфатидилсерина на поверхности макрофагов. Однако у больных БЭ эти механизмы ингибируются нейтрофильной эластазой, разрушающей фосфатидилсерин. Таким образом, осуществляется более глубокий процесс воспалительного повреждения стенки бронха.

Микробиология. Наиболее часто встречающимися микроорганизмами при БЭ являются *H. influenzae*, *Aspergillus*, *P. aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae*. В последние годы пристальное внимание уделяется исследованию микробиоты ДП. При БЭ нередко выявляются такие возбудители, как *Veillonella*, *Prevotella*, а также *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas*. Следует подчеркнуть возрастающую роль НМТ. Социальное бремя этого типа инфекционного заболевания человека связано с трудностями диагностики, которая может быть осуществлена в экспертных лабораториях, а также в необходимости проводить антимикробную терапию в течение длительного времени. Локализация БЭ в средней доле и язычковом сегменте всегда подозрительна по НМТ. В клинических рекомендациях обращают внимание на диагностический поиск НМТ, если локализация БЭ приходится на среднюю долю правого легкого и язычковый сегмент левого легкого.

В 1984 г. J. Costerton [5] выдвинул гипотезу о роли биопленки в развитии персистирующей инфекции у человека. В настоящее время с биопленками связывают формирование резистентности микроорганизмов к антимикробным лекарственным средствам и рецидивирующему течению инфекционного процесса. Данная гипотеза получила подтверждение при изучении характера воспалительного процесса при МВ. Так, установлено, что необходимо в 1000 раз повысить концентрацию антибиотиков, чтобы элиминировать *P. aeruginosa* из ДП больного МВ [6]. Биопленка при МВ играет ведущую роль в колонизации ДП, полирезистентной к лекарственным средствам ми-

кробной флоры. Таким образом, для развития БЭ необходимы два условия: 1) воспалительная реакция с локализацией в стенке бронха; 2) нарушение дренажной функции бронха, его обструкция и снижение функциональной активности механизмов защиты.

Этиология. Бронхоэктазия не является болезнью *sui generis*, но как синдромокомплекс встречается при большой группе заболеваний [4]:

Далее рассматриваются отдельные формы БЭ. В настоящее время все формы БЭ делятся на те, которые наблюдаются у больных с МВ, и на те, у которых отсутствуют генетические признаки МВ.

МВ. Медиана выживаемости больных с МВ превышает в настоящее время 40 лет [7]. В России достигнут значительный прогресс в лечении и ведении больных с этой формой генетического заболевания легких: сформирован национальный регистр, проведено генотипирование и выделены больные с «жесткими» и «мягкими» генетическими формами заболевания. В плановом порядке проводится трансплантация легких. Одним из ведущих клинических синдромов при МВ является БЭ. Они формируются в раннем детстве и с возрастом их количество заметно возраста-

Постинфекционная природа БЭ

Инфекционные заболевания нижнего отдела ДП у детей раннего возраста

Гранулематозы инфекционной природы

Некротизирующая пневмония взрослых

Другие ИЗДП

Первичные иммунодефициты

Дефекты гуморального иммунитета

Дисфункция нейтрофилов

Нарушение клеточного иммунитета

Смешанная природа дисрегуляции иммунного ответа

Система α_1 -антитрипсина (ААТ)

Дефицит ингибитора

Аномалии

Наследственные заболевания

ПЦД

Синдром Марфана

Синдром Вильямса—Кэмпбелла

Синдром Мунье—Куна

Аномалии развития, карликовость

Синдром Картагенера

Неинфекционные воспалительные заболевания

Саркоидоз

Ревматоидный полиартрит

Анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева)

Системная красная волчанка

Синдром Шегрена

Воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона)

Рецидивирующий полихондрит

Ингаляционные агенты и обструкция

Аспирация и гастроэзофагеальная болезнь

Пневмония

Термические ожоги ДП

Постобструктивные состояния ДП

Инородные тела в ДП

Опухоли доброкачественные и злокачественные

Внешнее сдавливание бронха

Аллергический бронхопневмонит аспергиллез/микозы

Смешанные причины

ВИЧ-инфекция

Синдром желтых ногтей

Радиационное воздействие

Фиброз легких

ет, происходит трансформация патогенов, колонизирующих ДП. Так, если в детские годы основным возбудителем ИЗДП является *Staphylococcus aureus*, то с возрастом у больных МВ превалирует мукоидные штаммы *P. aeruginosa*. У некоторых индивидуумов стали выделять штаммы НТМ. Бронхиальный секрет при МВ характеризуется высокой вязкостью; больным каждый раз с трудом, во время при-

ступа мучительного кашля, удается удалить вязкий, тягучий бронхиальный секрет. Образование БЭ носит прогрессирующий характер; их форма самая многообразная: от цилиндрических до мешотчатых и кистозно-подобных БЭ. Большинство БЭ содержат гнойный секрет, создавая все предпосылки для рецидивирующего течения воспалительного процесса в дыхательных путях (рис. 1).

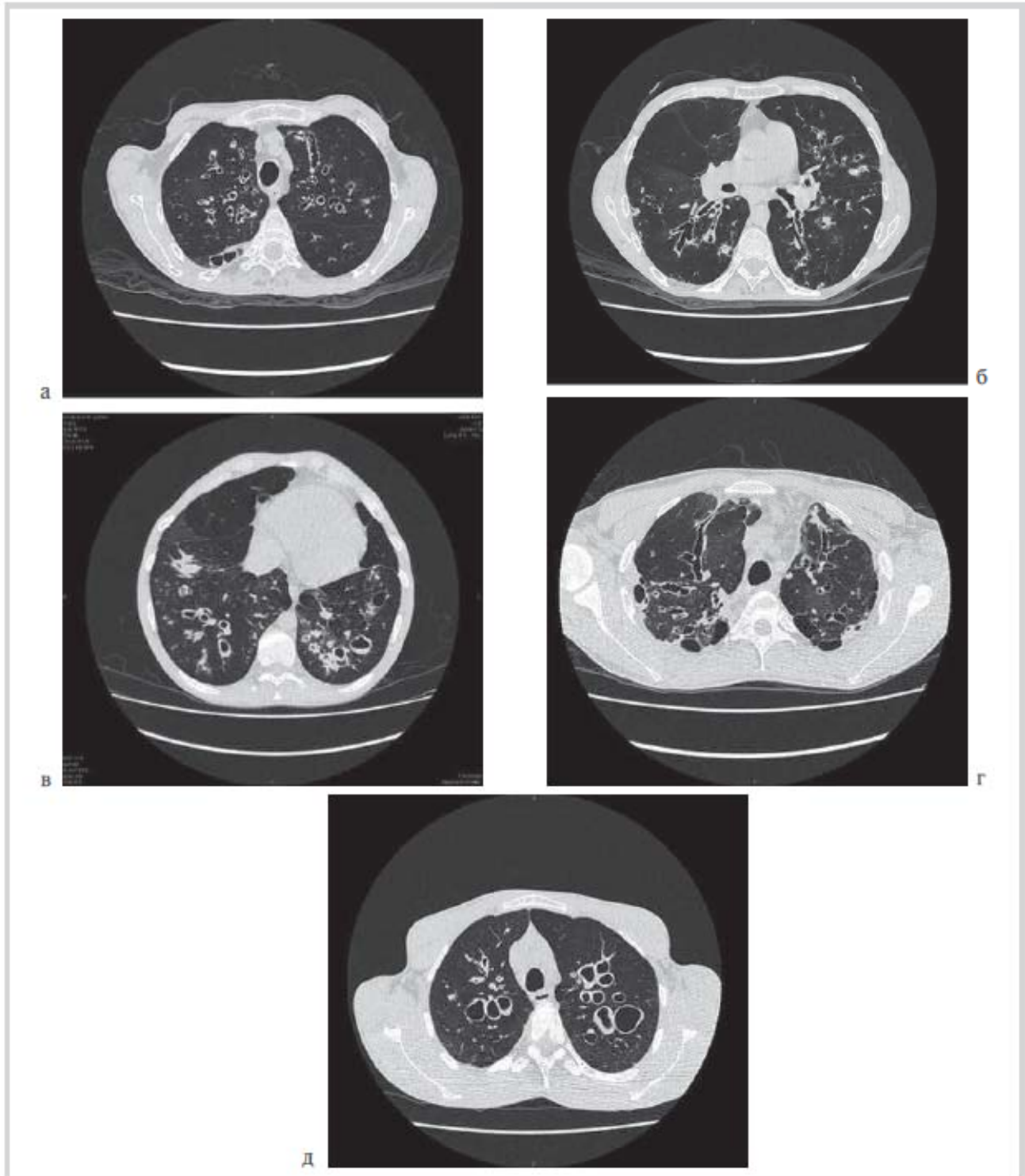


Рис. 1. Разные формы БЭ при МВ: цилиндрические, варикозные, мешотчатые БЭ, кистозная дегенерация бронхов, в просвете которых скопился воспалительный экссудат.

а–д — серия компьютерных томограмм, полученных при исследовании органов грудной клетки у больных МВ.

Синдром Янга. Сходной с МВ болезнью является синдром Янга. Для него также характерно развитие БЭ и синуситов. Отличием от МВ служит нормальная функциональная активность гена *CFTR*, т.е. функциональная активность хлорного канала эпителиальных клеток не нарушена. Ожидается описание новых генетических форм подобных МВ и БЭ.

Иммунодефициты. Дисрегуляция иммунного ответа является одной из причин развития БЭ. Первичные иммунные дефицитные состояния могут сопровождаться нарушением функциональной активности как гуморального, так и клеточного иммунитета; у ряда больных нарушен как В-клеточный, так и Т-клеточный иммунитет. Реже аномалии иммунной системы затрагивают функцию натуральных киллеров (NK), нейтрофилов и продукцию протеинов системы комплемента.

Варибельное иммунодефицитное состояние или приобретенная гипогаммаглобулинемия относятся к числу наиболее частых форм дисрегуляции иммунного ответа. Мужчины и женщины одинаково часто болеют агаммаглобулинемией Брутона. Число циркулирующих В-лимфоцитов остается в пределах физиологической нормы, однако нарушены их дифференцировка и способность синтезировать антитела. Эти изменения в иммунологическом статусе служат предпосылкой к тому, что в организме человека, преимущественно в ДП, начинается колонизация таких микроорганизмов, как *Streptococcus pneumoniae*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *H. influenzae* и другие, включая грибы нетуберкулезные микобактерии. В практических целях у больных с БЭ рекомендуется исследовать уровень иммуноглобулинов IgG, IgA, у некоторых из них концентрация иммуноглобулинов находится на предельно низком уровне. Особенно важно мониторировать иммунологический ответ при проведении вакцинации; как правило, после введения вакцин концентрация IgG и его подклассов (IgG₂, IgG₄) возрастает в несколько раз. При гипогаммаглобулинемии больные получают заместительную терапию, которая также служит методом профилактики БЭ. Описаны случаи, при которых больные склонны к рецидивирующей инфекции ДП; возбудители инфекционного процесса характеризовались множественной лекарственной устойчивостью. Данная клиническая картина встретилась при синдромах повышенной концентрации IgM и IgE (синдром Job). Описаны две формы синдрома с повышенной концентрацией иммуноглобулина IgE: аутомно-доминантная и аутомно-рецессивная [8]. Генотипирование первой формы связывают с мутацией гена *STAT3*, который кодирует процесс активации транскрипции. Вторая форма данного синдрома изучена недостаточно, и точные механизмы не описаны. Больные с синдромом гиперпродукции IgE особенно склонны к инфицированию микобактериями. Предполагается, что при данном синдроме нарушен синтез интерферона- γ . Генетическая аномалия может коснуться как клеточного, так и гуморального иммунитета и клинически проявиться рецидивирующими ИЗДП с образованием БЭ. К таким относятся синдром Вискотта—Олдрича, синдром атаксии-телеангиэктазии, а также синдром ДиДжордж (гипоплазия вилочковой железы).

Таким образом, в современных клинических протоколах по ведению больных с БЭ рекомендуется исследовать иммунный статус, чтобы исключить определенные дефициты иммунитета человека, которые могут сыграть

патогенетическую роль в развитии БЭ [4]. Это положение в наибольшей степени верно для больных, которые наблюдаются по поводу идиопатических БЭ и рецидивирующих инфекционных заболеваний, резистентных к антимикробной терапии.

α_1 -Антитрипсин (ААТ). Одной из причин развития БЭ может служить дефицит ААТ, с которым на начальном этапе изучения его патогенетической роли связывали только развитие эссенциальной эмфиземы легких. Национальный институт здоровья (США) инициировал крупное исследование по установлению роли ААТ в патогенезе ряда легочных и нелегочных заболеваний у человека. В процессе этого исследования выяснилось, что дефицит ААТ играет важную роль в развитии БЭ. У большинства больных с БЭ не обнаруживается дефицит ААТ, однако доминирует гетерозиготный фенотип преимущественно MS и реже MZ, при этом общая концентрация ААТ остается в пределах нормы [9]. Обращало внимание, что при гетерозиготных формах ААТ наиболее частым возбудителем служили нетуберкулезные микобактерии. Одной из форм БЭ является его локализация в средней доли правого легкого — синдром средней доли. Как часто встречается гетерозиготный фенотип ААТ в американской популяции? Ответ на поставленный вопрос дало исследование Национального института здоровья (США), в котором показано, что дефицит ААТ наблюдался у 9% обследуемого населения [10]. Однако роль гетерозиготных аномалий ААТ остается предметом дискуссий. У большинства этих больных отсутствовали клинические признаки обструктивной болезни легких и при КТ органов грудной клетки также отсутствовали признаки эмфиземы легких. Авторы национального исследования приходят к выводу, что генетические аномалии ААТ являются фактором риска частых и рецидивирующих ИЗДП. Данный вывод подтверждается наблюдением за больными с эссенциальной эмфиземой легких, которые находились на заместительной терапии ААТ (prolastin). Так, из 74 больных, получавших заместительную терапию, у 56 ИЗДП практически прекратились [11], хотя до начала терапии prolastin, у этих больных отмечалась повышенная склонность к ИЗДП. В экспериментальных исследованиях, в которых в дыхательные пути животных ингаляционно вводился ААТ, отмечалось значительное уменьшение числа колоний *P. aeruginosa* и их инвазии в СО ДП экспериментального животного. Эти экспериментальные данные могут лечь в основу новых показаний к назначению ААТ в борьбе с тяжелыми инфекционными заболеваниями респираторного тракта.

Патогенетическая основа назначения ААТ исходит из теории протеолиза-антипротеолиза. При инфекционном процессе в той или иной степени всегда возникает проблема дефицита ААТ, что и лежит в основе дисбаланса ферментов с протеолитической активностью и их ингибиторов. Необходимо отметить, что синтез ААТ происходит в эпителиальных клетках респираторного тракта и гепатоцитах. Если генетическая аномалия ААТ при поражении печени проявится развитием фиброзного процесса, что можно наблюдать в детской популяции, то при вовлечении в процесс эпителиальных клеток респираторного тракта это проявится рецидивирующими инфекционными заболеваниями.

L. Shapiro и соавт. [12] продемонстрировали ингибирующее действие ААТ при репликации ВИЧ. Таким об-

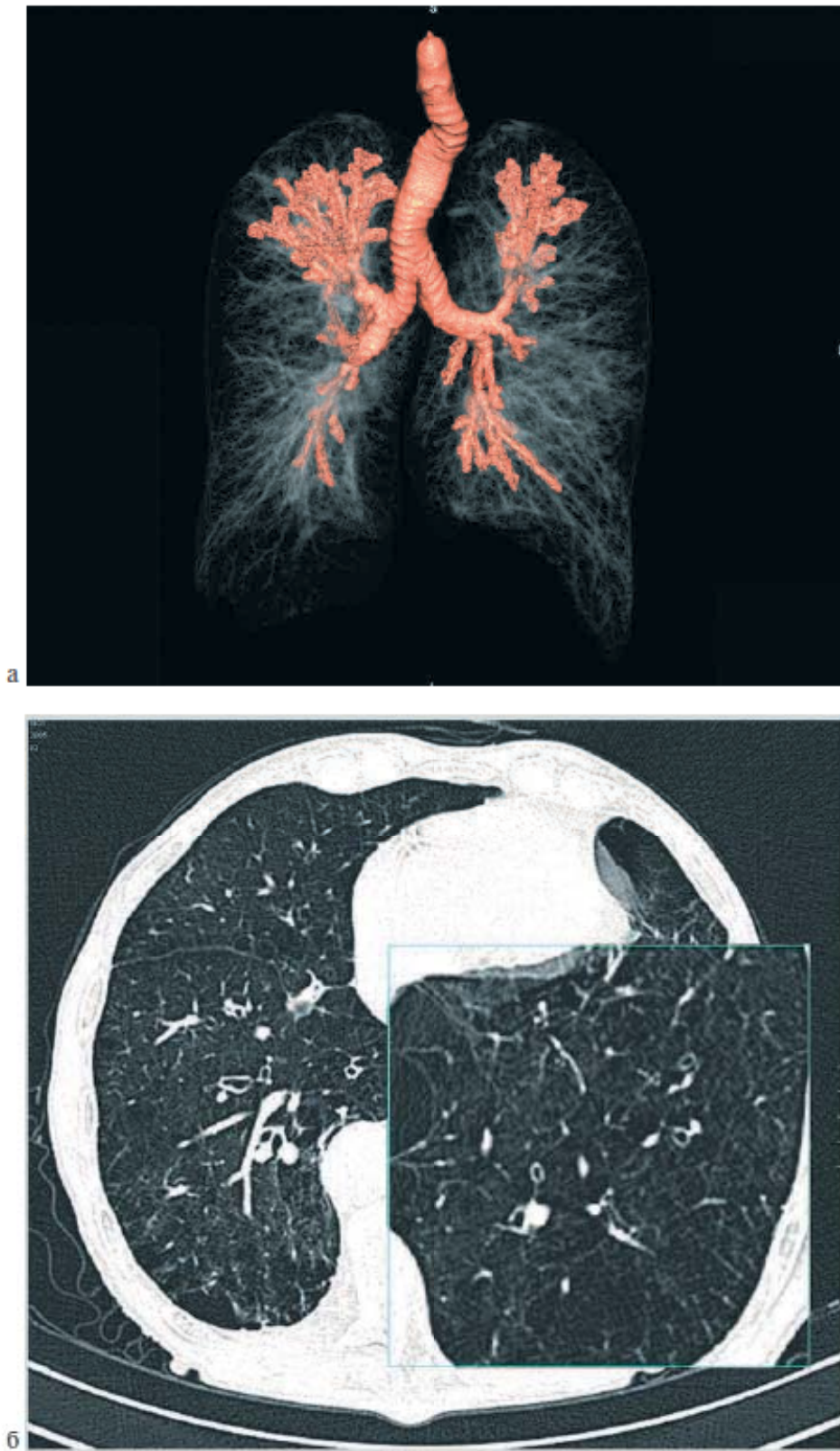


Рис. 2. Реконструкция бронхиального дерева и наиболее типичные места расположения БЭ у больных с ХОБЛ (а) и компьютерная томограмма больного ХОБЛ тяжелого течения; обращает внимание диффузный характер БЭ (б).

разом, возможно, будет развиваться еще одна область клинического применения ААТ. E. Chan и соавт. [13] исследовали процесс повышения фагоцитарной активности макрофагов при инвазии *Mycobacterium abscessus*, которая значительно возрастала при добавлении в культуральную среду ААТ. Необходимо отметить, что НТМ является одним из тяжелых осложнений у ВИЧ-инфицированных [4].

Однако следует подчеркнуть, что патогенетическая роль ААТ при развитии БЭ остается предметом научной дискуссии и необходима более строгая доказательная база генетической аномалии ААТ в развитии бронхоэктатического процесса в дыхательных путях.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). БЭ стала часто выявляться у больных ХОБЛ, чему в значительной степени способствовало широкое внедрение современных методов визуализирующей диагностики (КТ органов грудной клетки, КТ высоких разрешений, ядерно-магнитный резонанс, КТ с применением гелия, альвеолоскопия и др.). Частота развития БЭ возрастает по мере того как прогрессируют признаки, свидетельствующие о тяжелом течении ХОБЛ, т.е. чем тяжелее протекает ХОБЛ, тем чаще выявляются БЭ. В НИИ пульмонологии Г.Э. Поливановым [14] проведено исследование по ремоделированию ДП и эмфиземы легких у больных ХОБЛ (рис. 2 см. на с. в. вклейке). Распространенность БЭ в зависимости от степени тяжести ХОБЛ оказалась следующей: I степень (у 6) — 0%, II степень (у 19) — 21%, III степень (у 15) — 26,6%, IV степень (у 16) — 47,4%.

Следует подчеркнуть, что БЭ способствуют новым обострениям болезни, часто превращая воспалительный процесс в непрерывно рецидивирующий. У больных ХОБЛ, у которых течение болезни осложнилось развитием БЭ, отмечаются более низкие показатели функции внешнего дыхания. M. Martinez-Carcia и соавт. [15] продемонстрировали, что БЭ следует рассматривать как признак тяжелого течения ХОБЛ. При сочетании БЭ и ХОБЛ отмечалась более высокая летальность.

ПЦД. Врожденные аномалии структурных и функциональных изменений реснитчатого эпителия могут стать причиной развития БЭ. У больных этой категории часто возникают инфекционные заболевания как верхнего, так и нижнего отделов ДП. Так, больные с первичной ПЦД, часто болеют бронхитами, переносят повторные пневмонии, которые протекают на фоне рецидивов синуситов, отитов. ПЦД относится к числу заболеваний, наследуемых по аутосомно-рецессивному типу, и встречается с частотой 1 на 12 000 жителей. Следует отметить, что МВ встречается в 5–6 раз чаще, чем ПЦД. В последние годы улучшилась диагностика ПЦД, что позволило более подробно изучить его клинические проявления. Современная трактовка характеризует ПЦД как гетерогенную группу заболеваний, которые можно различать по морфологическим изменениям ресничек, генотипированию и разной степени нарушения мукоцилиарного транспорта [4].

Аксонема является центральной морфологической структурой реснички. В норме она устроена так, что включает девять пар микротрубочек. В центре аксонема находится две микротрубочки, которые определяют направление биения ресничек мерцательного эпителия. В структуре аксонема выделяют также внешний и внутренний динеин (белок с АТФазной активностью, входящий в состав тубулинеинового хемомеханического преобразователя)

и образует так называемые ручки, связанные с микротрубочками. Девять пар микротрубочек соединены между собой нексинном. Наконец, периферические микротрубочки соединены центральными радиальными лучами. Направление биения ворсинок определяется ориентацией центральных микротрубочек. Описано несколько аномалий в структуре реснитчатого мерцательного эпителия. Среди гетерогенной группы структурных изменений реснитчатого эпителия выделяется отсутствие внешних и внутренних динеинов, что приводит к обездвиженности ресничек и последующему стазу бронхиального секрета. В клинической практике более изучена полная или частичная картина *situs viscerum inversus*, известная под названием синдрома Картагенера (рис. 3).

Этот синдром связывают с нарушением органной ориентации в период эмбриогенеза, которая сопровождается также снижением мобильности ресничек мерцательного эпителия. Нарушение функциональной активности ресничек мерцательного эпителия приводит к стагнации и аккумуляции бронхиального секрета, что создает благоприятные условия для колонизации микроорганизмов. В инфекционный патологический процесс включаются как верхний отдел респираторного тракта (отиты, мастоиди-

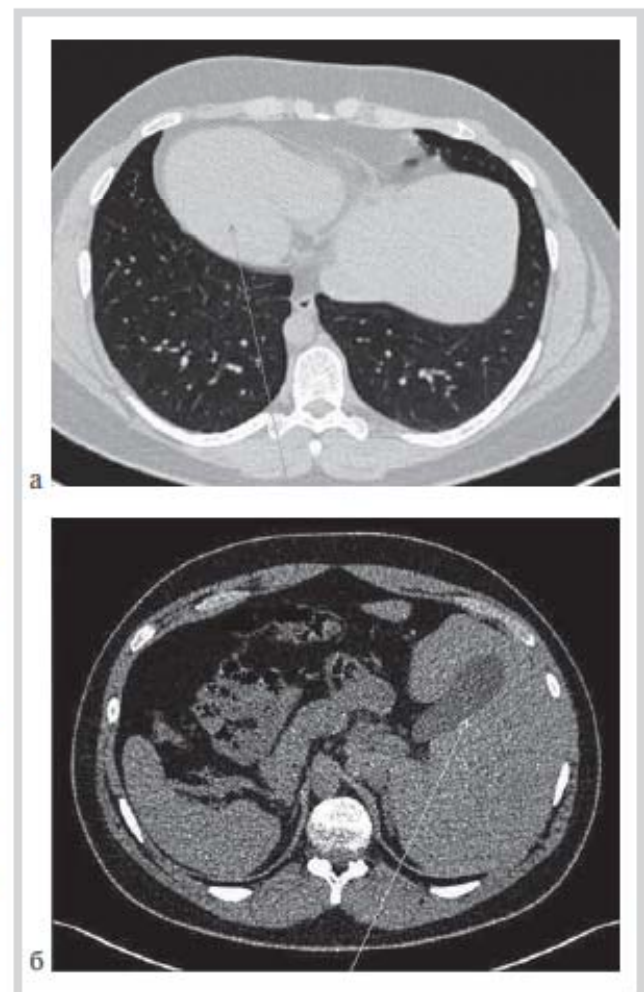


Рис. 3. Компьютерные томограммы (а, б) больной с синдромом Картагенера (*situs viscerum inversus*), которая наблюдается в клинике по поводу частых ИЗАП.

ты, синуситы), так и нижний отдел (пневмонии, бронхиты, бронхоэктазы), которые являются результатом повторных инфекционных заболеваний. БЭ локализируются у большинства больных в верхних и средних долях легочных зон. При левосторонней локализации речь идет о поражении язычковых сегментов. У больных с ПЦД, синуситами и БЭ наиболее вероятным возбудителем является *H. influenzae*. Точный механизм подобного рода закономерности не установлен, предполагается дисфункция адаптивного иммунитета. При дефекте функции ресничек необходимо обращать внимание на нарушение подвижности сперматозоидов. Так, у мужчин часто развивается бесплодие из-за нарушенной подвижности сперматозоидов. Необходимо собирать анамнез, включая неонатальный период. У детей с нарушенной функцией реснитчатого эпителия часто развивается респираторный дистресс-синдром новорожденных.

Диагностика ПЦД часто является проблематичной. Если дети в раннем возрасте склонны к респираторным рецидивирующим инфекционным заболеваниям, то всегда возникает необходимость исключить нарушение функции реснитчатого эпителия. Нарушение фертильности в мужской популяции побуждает к тому, чтобы исключить синдром Янга. «Золотым стандартом» является исследование структуры ресничек с помощью электронной микроскопии. В последние годы стали прибегать к высокоскоростной видеомикроскопии. Однако следует подчеркнуть, что воспалительный инфекционный процесс может снизить чувствительность данных методов и они могут оказаться малоинформативными. Надежным диагностическим методом остается трансмиссионная электронная микроскопия, которая позволяет изучить анатомические нарушения структур ресничек. Так, с помощью данного метода можно установить нарушение структуры динеинового белка. Биение ресничек менее 11 в секунду рассматривается как признак ПЦД. Другим методом, который может быть применен для диагностики нарушенной функции ресничек, является сахариновый тест, позволяющий выделить лиц с нарушением мукоцилиарного транспорта. В последние годы неинвазивным методом диагностики стало определение оксида азота в выдыхаемом воздухе. В отличие от больных БА, у которых повышена концентрация оксида азота в выдыхаемом воздухе, у больных ПЦД наблюдается предельно низкая его концентрация вплоть до нулевого содержания [16]. В настоящее время оксид азота рассматривается в качестве биологического маркера БА и ПЦД. Следует указать, что еще при одном состоянии определяется низкая концентрация оксида азота — это идиопатическая форма легочной гипертензии.

Генетические исследования, проведенные у больных с ПЦД, выявили несколько мутаций: *DNA11*, *DNAH5*, *DNAH11*. С экспрессией данных генов связано кодирование белка аксоном, функция которого обеспечивает их мобильность. В настоящее время ведутся исследования по установлению феномена генотип-фенотип.

Таким образом, диагностический алгоритм при ПЦД включает сбор анамнеза, физическое обследование и специальные методы диагностики как инвазивные, так и неинвазивные. В сборе анамнеза уделяется внимание рецидивирующим инфекционным заболеваниям как верхнего, так и нижнего отделов ДП, образованию БЭ с преимуще-

ственной локализацией в нижних отделах легочных полей. Особое место занимает феномен *situs viscerum inversus* и фертильность лиц мужского пола. В диагностическом алгоритме внимание уделяется данным КТ грудной клетки, с помощью которой возможно локализовать БЭ, установить их форму и оценить в целом процесс ремоделирования ДП. Среди неинвазивных методов диагностики большая роль отводится исследованию оксида азота в выдыхаемом воздухе. Следует подчеркнуть, что для данной патологии характерны предельно низкие концентрации оксида азота. Наконец, в современной клинической практике необходимо стремиться к генотипированию ПЦД. «Золотым стандартом» в диагностике остается исследование биоптатов СО ДП с помощью электронной микроскопии, что желательнее проводить в специализированных центрах.

Дефекты соединительной ткани. Другой причиной развития БЭ могут быть дефекты хрящевой ткани трахеи и крупных бронхов, а также нарушения структуры эластической ткани легких. Хрящевая ткань трахеи и крупных бронхов играет важную физиологическую роль в респираторном цикле, фиксируя легочную структуру в период экспирации и кашля.

Синдром Мунье-Куна относится к числу врожденных аномалий развития трахеи и крупных бронхов, и характеризуется мегалией последних. Дилатация ДП развивается вследствие дефекта развития эластической ткани и атрофии гладких мышц трахеи. Анатомическая структура дистального отдела ДП, как правило, имеет нормальное строение. Однако следует подчеркнуть, что для клинической картины данного синдрома характерна рецидивирующая инфекция нижнего отдела ДП. При КТ у больных этой категории могут выявляться дивертикулы трахеи и крупных бронхов. Последние могут встречаться и как самостоятельные проявления аномального развития бронхов. Болезнь может быть диагностирована в ранние периоды развития ребенка или же в более поздние сроки, когда больные подвергаются более углубленному обследованию в связи с рецидивирующими ИЗДП и прогрессирующим нарушением вентиляционной функции, которая протекает по обструктивному типу. В диагностическом алгоритме большая роль отводится методам визуализирующей диагностики с трехмерной реконструкцией трахеи, диаметр которой может превысить 27 мм (рис. 4) [17]. В программах лечения прибегают к стентированию трахеи, используя металлические, или силиконовые стенты. У отдельных больных успешно проведена трансплантация как легких, так и трахеи.

Другой аномалией развития хрящевой ткани ДП является синдром Вильямса—Кэмпбелла. Описаны семейные случаи данного синдрома. Клиническая картина характеризуется ИЗДП, которые проявляются в первые дни жизни ребенка. Патогенетической чертой синдрома является отсутствие хрящевой ткани сегментарных бронхов первых генераций, в то время как проксимальные бронхи могут иметь нормальную анатомическую структуру. В диагностическом алгоритме синдрома Вильямса—Кэмпбелла большое значение придается КТ, с помощью которой выявляются баллонная дилатация бронхов в период инспирации и коллапс ДП при экспирации. Дистальные бронхи часто дилатированы и имеют вид бронхоэктазов. В литературе описаны больные, которым успешно проведена трансплантация легких.

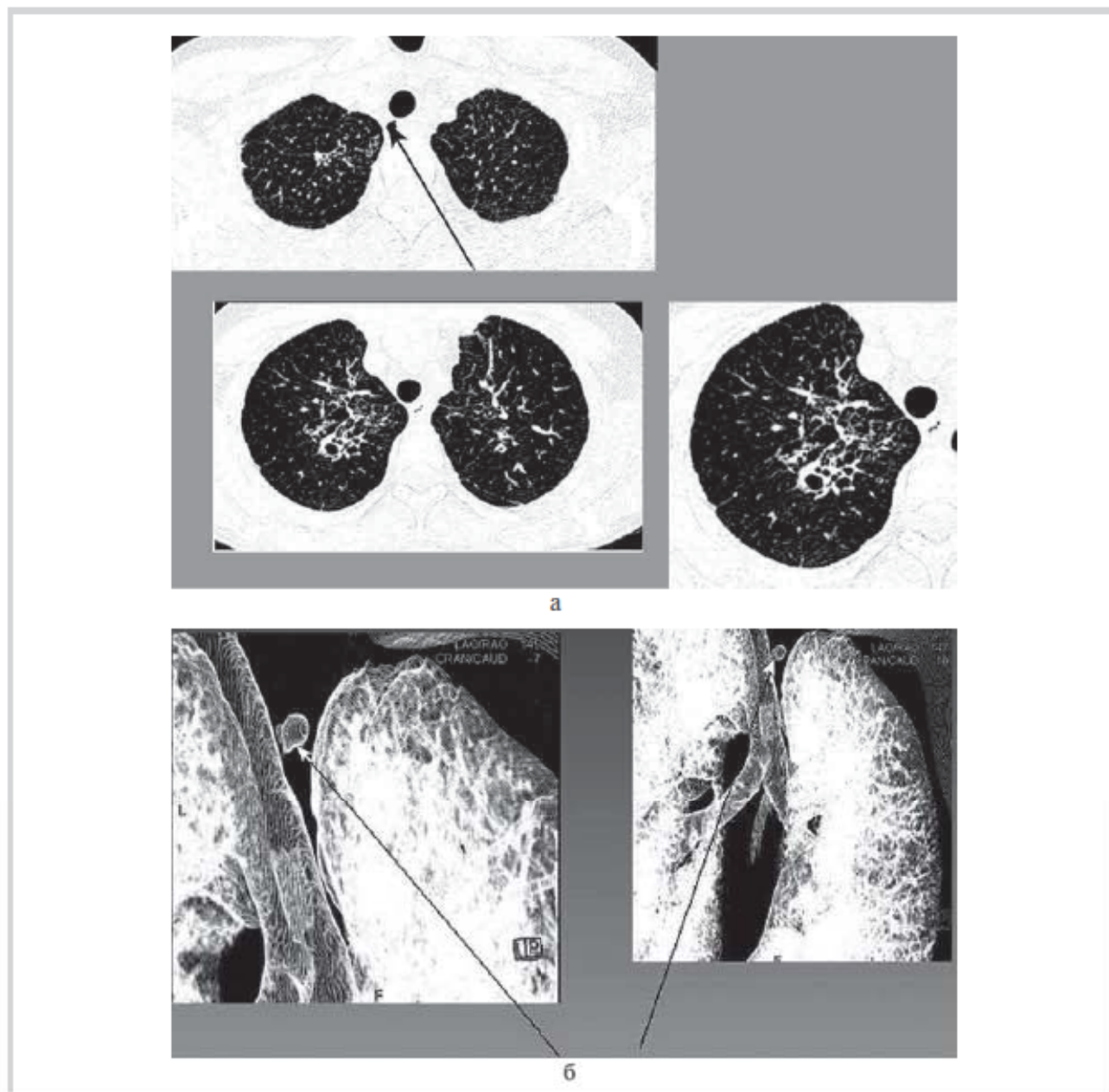


Рис. 4. Компьютерные томограммы больной, направленной в клинику с диагнозом БА тяжелого течения [17].

а — однокамерный правосторонний дивертикул трахеи, выявленный при обследовании (стрелка), и БЭ; б — 3D-реконструкция трахеи и крупных бронхов.

БЭ нередко отмечаются при аномалиях соединительной ткани. Так, у больных, страдающих синдромом Марфана, БЭ встречаются часто, что отражает также их склонность к рецидивирующим ИЗДП [4]. Другими характерными для данного синдрома аномалиями легких являются дистальная ацинарная эмфизема, дегенеративные кисты, буллы, апикальный фиброз, спонтанные пневмотораксы и врожденная мальформация, известная как гипоплазия средней доли. В клинической картине синдрома Марфана обращают внимание и другие синдромокомплексы: впалая форма грудной клетки (*pectus excavatum*), килевидная форма грудной клетки (*pectus carinatum*), пролапс митрального клапана, сколиоз, недостаточность аортального клапана и аномалия развития аорты. Сколиоз и киле-

видная форма грудной клетки встречаются при других врожденных аномалиях: синдромы Люиса—Дитца, Шпрингера—Гольдберга, Элерса—Данло, синдром старой кожи (*cutis laxa*). Необходимо подчеркнуть, что аномальное состояние соединительной ткани является предрасполагающим фактором для колонизации микобактериями. У этой категории больных БЭ часто развиваются на фоне других аномалий соединительной ткани, стигмами которых могут быть такие клинические проявления, как килевидная форма грудной клетки, пролапс митрального клапана, сколиоз. В женской популяции эти изменения встречаются значительно чаще, чем в мужской. Подчеркиваются определенные антропометрические характеристики БЭ, развившихся на фоне аномалии соедини-

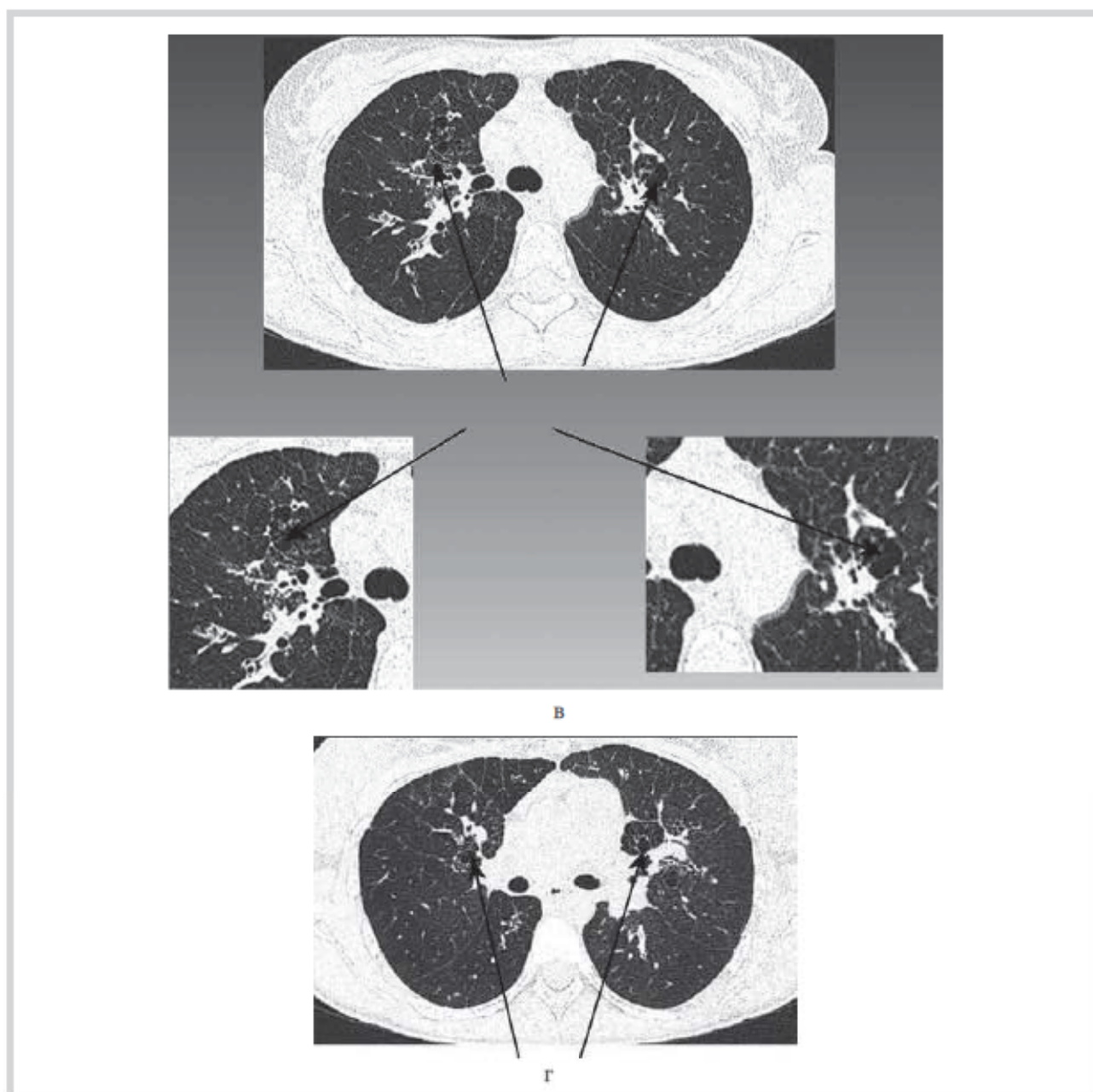


Рис. 4. Компьютерные томограммы больной, направленной в клинику с диагнозом БА тяжелого течения [17].

в, г — кистозная перестройка легочной ткани преимущественно в перибронховаскулярных зонах (стрелки).

тельной ткани: эти пациенты имеют высокий рост, узкую форму грудной клетки, у них снижена масса тела, при рентгенографии органов грудной клетки выявляются БЭ. Часто проводится дифференциальный диагноз с синдромом Марфана. Результаты молекулярно-биологических исследований, проведенных Национальным институтом здоровья (США), свидетельствуют о предельно низкой концентрации интерферона- γ у больных данной категории [18]. При синдроме Марфана установлена мутация гена *FBN1*, с экспрессией которого связан синтез фибриллина. В настоящее время описано более 600 мутаций *FBN1* и высказывается предположение о возможных генетических предрасполагающих факторах БЭ при аномалиях соединительной ткани [19]. С позиций этой гипотезы вы-

сказано предположение о нарушенном развитии хрящевой ткани бронха, что может служить предпосылкой к развитию БЭ. Большую роль, несомненно, играет инфекционный процесс с локализацией в дыхательных путях. В качестве возбудителей могут выступать не только нетуберкулезные микобактерии, но и преимущественно грамотрицательная флора.

Возрастной фактор играет определенную роль в развитии БЭ. Так, клинический анализ показал, что БЭ чаще регистрируются у женщин в постменопаузе. При исследовании роли эстрогенов в развитии БЭ показано, что дефицит последних может быть патогенетическим звеном в развитии БЭ, так как может затронуть функцию соединительной ткани. В этой связи выделяют синдром леди Вин-

дермер. O. Wilde [20] описал элегантную леди, которая постоянно подавляла свой кашель из-за скапливающего секрета в дыхательных путях.

Пороки развития легких. БЭ часто встречаются при таких аномалиях, как гипоплазия легочной ткани, агенезия, атрезия, секвестрация. При этих аномалиях развития легочной ткани можно наблюдать повышенную восприимчивость к ИЗДП. Секвестрация относится к числу эмбриопатий; она может затрагивать бронхиальное дерево, и часто кровоснабжение происходит непосредственно от аорты. Клиническая картина перечисленных аномалий развития легочной ткани характеризуется рецидивирующим течением инфекционного заболевания. При рентгенографии органов грудной клетки обращает внимание повышенная прозрачность легочной ткани в изолированном месте (синдром Свайера—Джеймса—МакЛауда). Этиология и патогенез этого синдрома, который относят к числу редких заболеваний, изучен недостаточно.

Аспирационные синдромы. БЭ могут развиваться вследствие проникновения (аспирации) инородных частиц в ДП. Наиболее вероятными являются два варианта. При первом микрофлора из орофарингеальной области аспирируется в нижний отдел ДП. Агрессивные возбудители, попав на СО верхнего отдела ДП, могут вызывать некротическую пневмонию, исходом которой и является БЭ. При втором варианте содержимое желудка аспирируется в ДП, что чаще всего происходит при рефлюкс-эзофагите. Если в первом случае превалирует микрофлора, которая колонизируется в орофарингеальной области (преимущественно кокки и анаэробы), то при аспирации содержимого желудка доминирует грамотрицательная микрофлора и *Helicobacter pylori*. Кроме того, аспирируется соляная кислота, пищевые комочки и ферменты поджелудочной железы. Рекомендуется проводить исследование рН бронхиального секрета, который будет кислым в случае, если аспирация произошла из желудка. Механизм аспирации связан с развитием депрессии кашлевого рефлекса, что может наблюдаться у больных в период нарушения сознания, при злоупотреблении алкоголем, передозировке снотворных препаратов, заболеваниях пищевода, когда развивается его дисмобильность: ахалазия пищевода, радиационный или химический ожог, а также при нарушении моторики желудка. Наиболее частой причиной аспирационной пневмонии является рефлюксная болезнь пищевода и желудка. Другой причиной развития БЭ может быть проникновение в ДП инородных тел, что особенно часто можно встретить у детей. История медицины накопила большой опыт извлечения из ДП таких инородных тел, как пуговицы, монеты, зубы, украшения и др. Рекомендуется проводить диагностическую и лечебную бронхоскопию при остро возникшей клинической картине удушливого кашля и ателектаза легкого, который выявляется при рентгенографии органов грудной клетки. Описаны случаи длительного нахождения инородных тел в ДП, что служило причиной рецидивирующих пневмоний и развития БЭ. В практической медицине учитываются локальность расположения БЭ и повторяющиеся эпизоды пневмонии. В таких случаях весьма возможно хроническое носительство инородного тела в ДП. Современные методы диагностики, включая виртуальную бронхоскопию, позволяют диагностировать инородное тело; «золотым стандартом» диагностики является бронхоскопия.

Бронхолегочный аспергиллез. Аллергический бронхолегочный аспергиллез является относительно частой причиной БЭ. Колонизация аспергилл приводит к образованию слизистой пробки, нарушающей проходимость бронхов, как правило, среднего калибра. Тонкостенные БЭ имеют центральную локализацию, т.е. расположены в прикорневой зоне. В клинической картине данной формы аспергиллеза доминируют признаки стероидозависимой БА. Глюкокортикостероиды (ГКС), с одной стороны, контролируют течение БА, с другой — служат фактором риска дальнейшего распространения аспергиллеза, т.е. формируется порочный круг. Аллергический бронхопульмональный аспергиллез — частая причина тяжелого течения БА. Помимо типичных признаков БА у больных в период обострения заболевания появляются такие симптомы, как повышенная температура тела, повторные ознобы, боли плеврального характера, меняется характер мокроты. При лабораторной диагностике обращают внимание гиперэозинофилия, высокая концентрация IgE, а также можно обнаружить специфические антитела против аспергиллезного антигена. При прогрессировании заболевания к грибковой флоре могут присоединиться такие возбудители, как синегнойная палочка, что отражает глубокие расстройства иммунного статуса больного человека.

Неинфекционные воспалительные заболевания. БЭ могут встречаться при многообразных по своим клиническим проявлениям и механизмам развития системных заболеваниях: саркоидоз, ревматоидный артрит (РА), системная красная волчанка, синдром Шегрена, заболевания кишечника.

При *саркоидозе* БЭ диагностируются относительно часто. Они возникают по механизму тракционных БЭ вследствие склеротических и фиброзных изменений паренхимы легочной ткани. Другим механизмом развития БЭ служит образование саркоидной гранулемы, которая выдается в просвет бронха и при развитии фиброзного процесса образуется БЭ. Компрессия бронхов является благоприятной средой для развития инфекционного процесса, который способствует развитию эктазии бронха.

РА относится к болезням, при которых могут наблюдаться разные формы патологии легки: плеврит, интерстициальная пневмония, пневмонит, БЭ. С внедрением в клиническую практику современных методов визуализирующей диагностики увеличилось число больных, у которых выявляется эктазия бронхов. Так, по данным Национального института здоровья (США), приблизительно у 1/3 больных с РА имеется БЭ [21]. В большинстве случаев они протекают бессимптомно. Однако ряд больных с артритом страдают рецидивирующими ИЗДП, причиной которых служит развитие БЭ. Инфицирование БЭ при РА усугубляется применением терапии ГКС, цитостатиков, а в последние годы инфекционные осложнения часто встречаются при применении биологических препаратов. С последними связано также развитие НТМ, при котором наиболее часто встречается БЭ (см. ранее).

В литературе описаны наблюдения сочетания РА и синдрома Шегрена [21]. У этих больных обращает внимание развитие диффузных БЭ. Данное сочетание предположительно рассматривается как неблагоприятный признак течения РА [22]. Поражение слизистых желез, что является характерным признаком для синдрома Шегрена,

оказывает значительное влияние на присоединение инфекции ДП.

Анкилозирующий спондилит в классической форме сочетается с развитием кистозной и фибротической дегенерации верхней зоны правого и левого легкого. Механизм развития БЭ связывают с нарушенной вентиляцией верхней зоны легких из-за спондилита и рестрикции верхних ребер.

Системная красная волчанка является болезнью, при которой диагностируется БЭ. С внедрением современных диагностических методов, в первую очередь КТ высоких разрешений, БЭ при системной красной волчанке стали выявляться чаще, чем в обычной практике. Однако остаются неясными механизмы развития БЭ при этой форме системного заболевания. Возможно, ятрогенная причина, связанная с иммуносупрессивной терапией, играет не последнюю роль.

При *болезни Крона* отмечается относительно частое поражение легких БЭ [4]. Высказано предположение о роли сенсибилизации СО кишки и СО бронхов при этой сочетанной патологии. В последние годы, когда терапия биологическими препаратами стала назначаться при болезни Крона, участились и случаи развития БЭ при воспалительном процессе в толстой кишке.

Наконец, следует указать на *рецидивирующий полихондрит* как причину развития БЭ [4]. В клинической картине у больных этой группы преобладают признаки поражения хрящевой ткани носа, ушной раковины, трахеи и крупных бронхов. Одним из осложнений данной патологии является рецидивирующая инфекция ДП, которая в сочетании с полихондритом трахеи и бронхов служит причиной развития БЭ. Одним из механизмов развития воспалительного процесса является коллапс ДП, их обструкция и воспалительная реакция, приводящая к экстази бронха.

Другие причины. БЭ часто выявляются у больных, инфицированных ВИЧ, а также при синдроме желтых ногтей [4]. Клиническая картина последнего характеризуется желтым цветом дистрофически измененных ногтей пластинок, лимфатическим отеком лица, рук и конечностей. Характерным признаком служит депонирование жидкости в плевральной полости и БЭ. У женщин синдром желтых ногтей встречается чаще, чем у мужчин.

Идиопатические БЭ. Современные достижения в диагностике бронхоэктатической болезни, однако, не исключают концепции «идиопатических БЭ»; о них начинают говорить в случае, если не удается установить причину их возникновения. Предполагается, что на долю идиопатических БЭ приходится от 25 до 50%. Каждый второй — четвертый случай БЭ рассматривается как идиопатическая форма болезни. Следует подчеркнуть, что диагностический процесс при этом построен на исключении известных причин развития экстази бронхов. Фенотипически идиопатические БЭ характеризуются локализацией в нижних долях легких и двусторонними риносинуситами. Генетическим предрасполагающим фактором является HLA-B5, HLA-B52; отмечена также повышенная активность NK-клеток [23].

К возможным причинам, ведущим к развитию БЭ, относится также радиационное воздействие на легочную ткань, радиационная терапия, которая проводится при раке молочной железы, опухолях средостения, лимфомах,

включая лимфогранулематоз, может стать причиной развития БЭ. Присоединяющиеся ИЗДП приводят к развитию инфицированных экстазов бронхов.

Алгоритм диагностики. В диагностическом процессе БЭ большая роль отводится сбору анамнеза ИЗДП, при этом особое внимание уделяется детским инфекционным заболеваниям: кори, коклюшу и др. В истории заболевания больных с БЭ часто упоминаются эпизоды частых обострений бронхита или повторных пневмоний. Некоторые пациенты с БЭ наблюдаются у врачей по поводу БА. Настораживающим признаком возможной БЭ является кровохарканье. Оно всегда тревожит больного человека и он, как правило, безотлагательно обращается за врачебной помощью. В современной клинической практике о БЭ заходит речь при КТ органов грудной клетки, которая может быть выполнена по разным причинам. Визуализирующим методом диагностики придается большое значение в верификации БЭ, их локализации, распространенности, связи с артериальным руслом, лимфатическими узлами.

Алгоритм диагностики БЭ включает исследование функции внешнего дыхания, которое позволяет оценить вентиляционную и диффузионную функцию легких. У большинства больных выявляется нарушение вентиляционной функции по обструктивному типу, что побуждает определить ее обратимость. С этой целью исследуют параметры вентиляционной функции до назначения бронхорасширяющих лекарственных средств и после их назначения. Бронходилатационный тест часто положителен при сочетании БА и БЭ.

В общем анализе крови может быть выявлена анемия, что свидетельствует о возможном кровохарканье и постгеморрагической ее природе. Микрокровохарканье может стать причиной повышенной концентрации СО в выдыхаемом воздухе. Повышенное содержание угарного газа в выдыхаемом воздухе обусловлено распадом гема, что и является причиной повышения концентрации билирубина и угарного газа. При грибковом поражении ДП и БЭ может выявляться гиперэозинофилия как в периферической крови, так и при исследовании жидкости бронхоальвеолярного лаважа. Большое значение придается микробиологическому исследованию мокроты. Необходимо установить спектр микроорганизмов, которые могут стать причиной обострения БЭ. Необходимо всегда исключать роль туберкулеза и НТМ, а также роль грибковой колонизации БЭ.

У больных с БЭ всегда необходимо проводить КТ назальных синусов, так как гаймориты, фронтиты являются часто сопутствующей патологией БЭ.

К специальным методам исследования относится тест на содержание хлоридов в потовой жидкости. Это скрининговый метод, позволяющий исключить МВ, что особенно важно у детей с диагностированными БЭ. Опыт НИИ пульмонологии свидетельствует, что часто диагноз МВ устанавливается больным уже во взрослом возрасте.

В диагностический алгоритм включено определение и генотипирование ААТ, который может играть патогенетическую роль в развитии не только эссенциальной эмфиземы, но и БЭ.

Рекомендуется определение иммуноглобулинов и их подклассов, чтобы исключить роль иммунодефицитных состояний в патогенезе БЭ.

Скрининговым тестом, позволяющим исключить роль ПЦД в развитии БЭ, является определение оксида азота в выдыхаемом воздухе. В настоящее время методически возможно определять отдельно оксид азота в порции воздуха, который проходит верхний и нижний отдел ДП.

Пищеводная манометрия включена в алгоритм диагностики, так как с ее помощью можно исключить или подтвердить роль рефлюкс-эзофагита в развитии аспирационных пневмоний и в последующем БЭ.

Наконец, может возникнуть необходимость исключить роль таких ревматических заболеваний, как ревматоидный полиартрит, системная красная волчанка, синдром Шегрена и другие, что побуждает осуществить диагностическую программу для подтверждения роли этих заболеваний, которая включает ревматоидный фактор, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, SSA/Ro, SSB/Lb, HLA-B27, Schirmer test и др. Необходимо также учитывать, что при таких заболеваниях, как СПИД, паразитарные заболевания, лучевое воздействие на легочную ткань, диагностическая программа может быть расширена.

Лечение. Алгоритм лечения состоит из 5 разделов.

1. Мероприятия, которые направлены на *гигиену ДП* и удаления воспалительного секрета из экстремически расширенных бронхов. В настоящее время прибегают к инструментальным методам, позволяющим усилить кашлевой рефлекс и фрагментировать бронхиальный секрет, что улучшает выведение его из ДП. Широкое распространение получает метод альвеолярной перкуссии, в основу которого положен феномен осцилляции воздушного потока. Наш опыт его применения касается большой группы больных, включая также тех, кому произведена трансплантация легких.

Другими немедикаментозными методами является применение клапана Флютерра, Акапеллы. С целью улучшения мукоцилиарного транспорта прибегают к ингаляции гипертонического 7% раствора хлорида натрия; гипертонический раствор ингалируют несколько раз в течение дня. В последние годы с этой же целью стали назначать ингаляции маннитола. Больным с МВ назначают ферменты, разрушающие ДНК. Вязкий секрет образуется у больных с МВ вследствие воспалительной реакции ДП; в просвете ДП депонируется большое количество нейтрофилов, с распадом которых связано высвобождение ДНК, оказывающего эффект повышенной вязкости секрета. Пульмозим является одним из представителей ДНКазы и входит в состав базисной терапии больных МВ.

2. *Антимикробная терапия.* Антибиотики традиционно назначают при БЭ, особенно в период обострения. Однако следует подчеркнуть, что с позиций доказательной медицины не все рекомендации имеют строгую доказательную базу. Так, некоторые авторы рекомендуют назначать антибиотики с профилактической целью для предотвращения обострения БЭ. Выбор антибактериального препарата должен быть основан на данных микробиологического исследования мокроты больного с БЭ. В некоторых случаях прибегают к назначению антибиотиков в виде аэрозоля. Так, при обострении МВ, при котором часто происходит колонизация *Pseudomonas*, назначают ингаляционно тобрамицин или колистин. Последний может быть назначен и при других грамотрицательных возбудителях. При БЭ необходимо исключать этиологическую

роль микобактерий туберкулеза и атипичных возбудителей микобактериоза. Антибактериальная терапия может ухудшить состояние больного, если этиологическим фактором БЭ является аспергиллез или другие грибковые возбудители. Описано длительное в течение года назначение ингаляций гентамицина с целью профилактики обострения БЭ [24].

3. *Назначение лекарственных средств противовоспалительного действия.* Предпосылкой к их назначению служит влияние противовоспалительных средств на состав цитокинов как воспалительных, так и провоспалительных. К этой группе относят нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), макролиды, которые назначают в интермиттирующих режимах, и ингаляционные ГКС. Наиболее изученными является НПВП. В Кохрейновской библиотеке содержится систематический обзор и метаанализ по эффективности и безопасности ибупрофена при БЭ у детей с МВ. В обзоре приводятся доказательства регрессии воспалительного процесса при БЭ [25]. Патогенетическое обоснование применения НПВП основано на участии арахидонового каскада в воспалительной реакции при БЭ и их ингибирующем влиянии на синтез простагландинов.

Ингаляционные ГКС дают положительный эффект при БЭ, что продемонстрировано на группе больных, у которых фоновым заболеванием были БА, ХОБЛ. Так как в просвете ДП аккумулируются преимущественно нейтрофилы, то требуется назначение высоких доз ГКС. При нейтрофильном характере воспалительной реакции низкие и средние дозы ГКС не дают достаточно выраженного противовоспалительного эффекта, и на этом основана рекомендация высоких доз ГКС при БЭ. При обострении БЭ рекомендуется сочетать антимикробную терапию и ингаляционные ГКС. Положительные эффекты получены при применении азитромицина и ингаляционных ГКС. Частое назначение азитромицина сопряжено с развитием феномена резистентности орофарингеальной флоры к макролидам [26]. В настоящее время большое внимание уделяется исследованию микробиоты верхнего и нижнего отделов ДП и влияния на нее антимикробной и глюкокортикостероидной терапии.

4. Применение *хирургических методов лечения.* С позиций доказательной медицины они не имеют строгой доказательной базы. Исторически они широко применялись. В настоящее время хирургическое лечение имеет ограниченное применение, что связано в первую очередь с теми методами лечения которые рассмотрены выше. Следует подчеркнуть, что к хирургическим методам лечения прибегают при угрожающих жизни легочных кровотечениях. Иногда приходится сочетать методы эмболизации бронхиальных артерий с методом хирургической резекции части легкого, которое является источником кровотечения.

5. В программы лечения больных с БЭ включают занятия *по отказу от курения*; с целью профилактики гриппа прибегают к *противогриппозной вакцинации*. В настоящее время календарь вакцин значительно расширен. Разработаны вакцины против синегнойной палочки, гемофильной; в России разработана вакцина иммуновак, которая предназначена повысить врожденный иммунитет. У больных с БЭ выявляется дефицит витамина D, поэтому рекомендуется *заместительная терапия витамином D*.

Он обладает также антимикробными свойствами. Проведены исследования по снижению колонизации *P. aeruginosa* при назначении витамина D [27].

Заключение

БЭ часто выявляются в современной клинической практике благодаря внедрению визуализирующей диагностики. Принято подразделять БЭ на те, которые формируются у больных с МВ, и те, которые наблюдаются при других заболеваниях. Это разнообразная группа болезней, однако следует подчеркнуть, что инфекционная природа является ведущим фактором риска развития БЭ. Клиницисту всегда предстоит напряженная диагностическая и лечебная работа при постановке диагноза БЭ. Успехи достигнуты не только в области визуализирующей

диагностики, но также в области генотипирования отдельных форм БЭ, иммунологии и микробиологии. Однако при значительном прогрессе в понимании природы возникновения БЭ сохраняется идиопатические БЭ. Данный диагноз — исключение других самых разнообразных и часто редких форм патологии легочной ткани, которые могут проявляться развитием БЭ. Алгоритм лечения предполагает определенную последовательность как медикаментозных, так и немедикаментозных методов лечения. У ряда больных с БЭ возникает необходимость в проведении неотложных мероприятий, включая эмболизацию бронхиальных артерий или экстренное хирургическое вмешательство по удалению части легочной ткани, которая является источником кровотечения.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Улумбсков Э.Г. *Большой энциклопедический словарь медицинских терминов*. Геотар-Медиа. М.: 2012.
2. Цигельник А.Я. *Бронхоэктатическая болезнь*. Государственное издательство медицинской литературы. 1948 г.
3. Weycker D, Edelsberg J, Oster G, Tino G. Prevalence and Economic Burden of Bronchiectasis. *Clinical Pulmonary Medicine*. 2005;12(4):205-209.
doi:10.1097/01.cpm.0000171422.98696.ed
4. Nadel J, Murray J, Masson R, Ernst J. *Textbook of respiratory medicine*. sixth edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014:853-877.
5. Costerton J. The Etiology and Persistence of Cryptic Bacterial Infections: A Hypothesis. *Clinical Infectious Diseases*. 1984; 6(Suppl.3): S608-S616.
doi:10.1093/clinids/6.supplement_3.s608
6. Mason A, Gasnier C, Kichler A et al. Enhanced Membrane Disruption and Antibiotic Action against Pathogenic Bacteria by Designed Histidine-Rich Peptides at Acidic pH. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2006;50(10):3305-3311.
doi:10.1128/aac.00490-06
7. *Муковисцидоз: монография*. Под ред. Капранова Н.И., Каширской Н.Ю.: Медпрактика; 2014:глава 10.
8. Freeman A, Holland S. The Hyper-IgE Syndromes. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2008;28(2):277-291.
doi:10.1016/j.iaac.2008.01.005
9. Parr D, Guest P, Reynolds J, Dowson L, Stockley R. Prevalence and Impact of Bronchiectasis in $\alpha 1$ -Antitrypsin Deficiency. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2007;176(12):1215-1221.
doi:10.1164/rccm.200703-489oc
10. de Serres F. Worldwide Racial and Ethnic Distribution of $\alpha 1$ -Antitrypsin Deficiency. *Chest*. 2002;122(5):1818-1829.
doi:10.1378/chest.122.5.1818
11. Lieberman J. Augmentation Therapy Reduces Frequency of Lung Infections in Antitrypsin Deficiency. *Chest*. 2000;118(5):1480-1485.
doi:10.1378/chest.118.5.1480
12. SHAPIRO L. Alpha-1-antitrypsin inhibits human immunodeficiency virus type 1. *The FASEB Journal*. 2001;15(1):115-122.
doi:10.1096/fj.00-0311.com
13. Chan E, Kaminska A, Gill W et al. Alpha-1-antitrypsin (AAT) anomalies are associated with lung disease due to rapidly growing mycobacteria and AAT inhibits Mycobacterium abscessus infection of macrophages. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2007;39(8):690-696.
doi:10.1080/00365540701225744
14. *Полливанов Г.Э. Структурно-денситометрический анализ ткани легких у больных ХОБЛ*: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 2008. Ссылка активна на 11.11.2016. Доступно по: www.pulmonology.ru/publications/files/dissertations/POLIVANOV.doc
15. Martínez-García M, de la Rosa Carrillo D, Soler-Cataluña J et al. Prognostic Value of Bronchiectasis in Patients with Moderate-to-Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2013;187(8):823-831.
doi:10.1164/rccm.201208-1518oc
16. Noone P, Leigh M, Sannuti A et al. Primary Ciliary Dyskinesia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2004;169(4):459-467.
doi:10.1164/rccm.200303-365oc
17. *Марченко Я.В. Дивертикулы трахеи*. *Тер. архив*. 2013;85(10):119-121.
18. Kartalija M, Ovrutsky A, Bryan C et al. Patients with Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease Exhibit Unique Body and Immune Phenotypes. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2013;187(2):197-205.
doi:10.1164/rccm.201206-1035oc
19. Judge Dietz H. Marfan's syndrome. *The Lancet*. 2005;366(9501):1965-1976.
doi:10.1016/s0140-6736(05)67789-6
20. Reich Johnson R. Mycobacterium avium Complex Pulmonary Disease Presenting as an Isolated Lingular or Middle Lobe Pattern. *Chest*. 1992;101(6):1605-1609.
doi:10.1378/chest.101.6.1605
21. Perez T, Remy-Jardin M, Cortet B. Airways Involvement in Rheumatoid Arthritis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1998;157(5):1658-1665.
doi:10.1164/ajrccm.157.5.9710018

22. Swinson D, Symmons D, Suresh U, Jones M, Booth J. Decreased survival in patients with co-existent rheumatoid arthritis and bronchiectasis. *Rheumatology*. 1997;36(6):689-691. doi:10.1093/rheumatology/36.6.689
23. Boyton R, Smith J, Jones M et al. Human leucocyte antigen class II association in idiopathic bronchiectasis, a disease of chronic lung infection, implicates a role for adaptive immunity. *Clinical & Experimental Immunology*. 2008;152(1):95-101. doi:10.1111/j.1365-2249.2008.03596.x
24. Murray M, Govan J, Doherty C et al. A Randomized Controlled Trial of Nebulized Gentamicin in Non—Cystic Fibrosis Bronchiectasis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2011;183(4):491-499. doi:10.1164/rccm.201005-0756oc
25. Lands LC, Stanojevic S. Oral non-steroidal anti-inflammatory drug therapy for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4):CD001505. doi:10.1002/14651858.CD001505.pub2
26. Serisier D, Martin M, McGuckin M et al. Effect of Long-term, Low-Dose Erythromycin on Pulmonary Exacerbations Among Patients With Non—Cystic Fibrosis Bronchiectasis. *JAMA*. 2013;309(12):1260. doi:10.1001/jama.2013.2290
27. Chalmers J, McHugh B, Docherty C, Govan J, Hill A. Vitamin-D deficiency is associated with chronic bacterial colonisation and disease severity in bronchiectasis. *Thorax*. 2012;68(1):39-47. doi:10.1136/thoraxjnl-2012-202125

Поступила 14.11.2016