

ГЛАВА 5. БРОНХОЭКТАЗЫ

А.Г. Чучалин

CHAPTER 5. BRONCHIECTASIS

Alexander G. Chuchalin

Под бронхоэктазами (БЭ) принято понимать особое состояние бронхиального дерева, которое проявляется дилатацией бронхов или же их эктазией. Эти два термина близки, однако в них вкладывается разный смысл. Феномен расширения просвета дыхательных путей можно наблюдать у спортсменов в период активных физических нагрузок, у больных БА, которые при обострении заболевания интенсивно и часто используют ингаляционные β_2 -агонисты, и при некоторых других состояниях. Так, описано нарушение соотношения диаметра бронха и сопутствующей бронхиальной артерии у курящих лиц. Считается, что эти изменения возникают за счет вазоконстрикторного эффекта табачного дыма. В таких случаях дилатация бронхов носит преходящий адаптивный характер.

Термин «эктазия» (от др.-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, БЭ могут быть представлены в виде кист (кистозная дегенерация бронхиального дерева).

БЭ определяются рядом признаков:

- Характеризуются патологической дилатацией дыхательных путей и утолщением стенки бронха.
- Клиническими симптомами являются кашель и повышенная продукция слизисто-гнойного и вязкого гнойного секрета.
- БЭ развиваются при большой группе заболеваний, однако все они объединены инфекционным поражением и нарушением дренажной функции дыхательных путей, а также дисрегуляцией мукозального иммунитета.

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 приобретает вид пчелиных сот. *Атрофические* БЭ

возникают в зоне атрофически измененной и истонченной стенки бронха. *Врожденные* БЭ образуются в период развития плода; они локализуются 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 дыхательных путях. *Острые* БЭ развиваются в период гнойно-деструктивных легочных заболеваний (некротическая пневмония, абсцесс и другие гнойные заболевания легких). *Диспластические* БЭ проявляются в первый год жизни ребенка и возникают вследствие неполноценного развития хрящевой ткани. Подобный тип БЭ часто развивается при бронхолегочной дисплазии у детей, родившихся с низкой массой тела. *Постбронхитические* БЭ развиваются у больных в период обострения хронического бронхита. Патогенетический механизм развития 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 является причиной деструкции стенки бронха. Типичным представителем *ретенционных* БЭ 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 — жизнеугрожающее легочное кровотечение, что является причиной выделения их в отдельную форму. *Тракционные* БЭ возникают на фоне фиброзного процесса в легочной ткани и характеризуются утолщением стенки бронха, расширением их просвета и смещением бронхо-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].

Приведенная выше характеристика БЭ не является классификацией в строгом смысле слова. Чаще всего описывается их форма: цилиндрические БЭ,

мешотчатые, веретенообразные (варикозные) и кистозная дегенерация бронхиальной стенки. Реже можно встретить указание на характер ремодулирования бронхов: гипертрофические БЭ, атрофические, диспластические, а также тракционные, ретенционные. Таким образом, при описании БЭ прибегают к разным характеристикам измененной анатомической структуры бронхов.

В отечественной медицинской школе длительное время применяли термин «бронхоэктатическая болезнь». В лечебных стационарах СССР, особенно в послевоенный период, концентрировалось значительное количество больных, у которых в клинической картине доминировали рецидивирующие инфекционные заболевания дыхательных путей. А.Я. Цигельник обобщил опыт военного и послевоенного времени в монографии «Бронхоэктатическая болезнь», вышедшей в свет в 1948 г. [2]. В последующие годы, когда наступила эра антибиотиков и их стали широко назначать при инфекционных заболеваниях дыхательных путей, бронхоэктатическая болезнь существенно изменила свое течение, и медицинское сообщество постепенно отказалось от этого термина. В настоящее время в клинической практике понятие «бронхоэктатическая болезнь» практически не используется, и, более того, стали все чаще описывать неинфекционную природу развития БЭ, так что значительно сократилась доля идиопатических БЭ. Большую роль в современной клинической практике играют имидж-диагностика органов дыхания, исследования иммунологического статуса. Кроме того, проводится генотипирование больных БЭ, а также исследуется микробиота респираторной системы.

Эпидемиология

Эпидемиология БЭ изучена недостаточно; в разных регионах мира она имеет разную степень распространенности. В странах, в которых 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 имидж-диагностики широко внедрен, БЭ встречаются относительно часто.

В США Национальным институтом здоровья проведено исследование по эпидемиологии БЭ и установлено, что > 500 000 человек в стране страдают БЭ. С возрастом количество людей с БЭ возрастает до 272 на 100 000 населения, в то время как среди молодой популяции БЭ не превышают 4 больных на 100 000; женщины болеют несколько чаще, чем мужчины [3]. В последние годы обсуждается роль нетуберкулезного микобактериоза, особенно это касается пациентов, у которых БЭ локализованы в средней доле или же в язычковом сегменте левого легкого. В современных клинических рекомендациях обращают внимание на необходимость прибегать к молекулярно-генетическим методам исследования для подтверждения микобактериальной природы БЭ.

Патогенез

В основе патогенеза БЭ лежат несколько механизмов (рис. 1), которые в конечном счете 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 др., приводят к фиксированной тракции бронхов. Пульсационная дилатация бронхов больше связана с инфекционными рецидивирующими процессами дыхательных путей. Типичным примером может служить развитие этого типа БЭ при аспергиллезе. Ингаляционный путь проникновения аспергилл приводит к образованию в просвете дыхательных путей вязкого секрета, оказывающего компрессионный эффект на просвет бронха. Большая роль, конечно, отводится воспалительному процессу стенки бронха. Третий патогенетический механизм связывают с ослаблением эластической тяги просвета дыхательных путей. Чаще всего этот тип БЭ встречается при перенесенном инфекционном заболевании бронхолегочной системы. Снижение эластической тяги дыхательных путей отмечают 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 наблюдать коллапс бронхов, что отражает нарушение эластической тяги стенки бронха.

Ниже рассматривается т. н. порочный круг воспалительного процесса, которому в патогенезе БЭ придается центральная роль [4]. Дыхательные пути непосредственно соприкасаются с окружающей средой; эволюционно развилась система защиты дыхательных путей от проникновения в организм человека вирусов, бактерий, грибов и их ассоциаций. Механизмы защиты включают макрофаги, дендритные клетки (ДК), нейтрофилы, функция которых состоит в том, чтобы поддерживать иммунную защиту легких. Другими механизмами защиты являются кашлевой рефлекс, мукоцилиарный эскалаторный механизм, а также антимикробные пептиды, такие как лизоцим, дефензины, лейкоцитарный ингибитор протеиназ, секреторный иммуноглобулин (Ig) А и Т-эффекторные лимфоциты. Определенное патогенетическое влияние на развитие БЭ играют формирование в просвете дыхательных путей вязкого секрета и нарушение механизмов его клиренса. Этот механизм может играть центральную роль при колонизации на поверхности слизистой оболочки бронхов таких патогенов, как *Aspergillus* и *Pseudomonas aeruginosa*.

В просвете бронха депонируются клетки воспаления: нейтрофилы, лимфоциты, мононуклеары. Колонизация микроорганизмами коррелирует с такими биологическими маркерами, какими являются интерлейкин (IL)-8 и IL-1 β , фактор некроза опухоли; на системный характер воспалительной реакции указывает повышение секреции E-селектина, адгезивных молекул-1. В конечном счете трансмуральный воспалительный процесс приводит к нарушению анатомической архитектуры стенки бронха.

При МВ и первичной цилиарной дискинезии (ПЦД) основными патогенетическими механизмами развития БЭ являются скопление вязкого воспалительного секрета в просвете дыхательных путей и нарушение механизмов его эскалации. Разрушение стенки бронха происходит под воздействием высокой протеолитической активности нейтрофильной эластазы и металлопротеиназ. В стенке бронха могут образовываться микроабсцессы, в которых колонизируются патогенные микроорганизмы. В воспалительных очагах создаются благоприятные условия для дальнейшего роста микроорганизмов, так как нарушаются их опсонизация и клиренс продуктов фагоцитоза из воспалительных участков стенки бронха. Некротические нейтрофилы высвобождают в большом количестве ДНК, которая как полимер оказывает влияние на вязкость бронхиального секрета. Данный механизм играет ключевую роль в развитии БЭ при МВ.

Эффероцитоз – процесс фагоцитоза нейтрофилами апоптированных клеток. Он осуществляется через фосфатидилсерин клеток в цикле апоптоза, ре-

ализуемого посредством 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.

Нейтрофилы при БЭ имеют высокую активность эластазы, тогда как апоптотическая и фагоцитарная активность снижена (в т. ч. фагоцитарная активность по отношению к *P. aeruginosa*). В высокой концентрации высвобождается белок PZP (*pregnancy zone protein*). Увеличена активность миелопероксидазы и экспрессии муцина MUC5B, что обуславливает гипервязкость.

Нейтрофильная эластаза среди прочего отвечает за образование нейтрофильных внеклеточных ловушек, частоту биения ресничек, продукцию слизи и клиренс апоптированных ловушек. Ее оценка, вероятно, может служить биомаркером тяжести и риска обострения бронхоэктатической болезни. Так, в исследованиях при данной патологии не определялись нормальные значения активной нейтрофильной эластазы. Кроме того, проводились испытания ее ингибиторов в пероральной и ингаляционной форме.

Микробиология

Наиболее частыми микроорганизмами при БЭ являются *Haemophilus influenzae*, *Aspergillus*, *P. aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae*. В последние годы пристальное внимание уделяется исследованию микробиоты дыхательных путей. При БЭ наиболее часто выявляются такие возбудители, как *Veillonella spp.*, *Prevotella spp.*, а также *Acinetobacter*

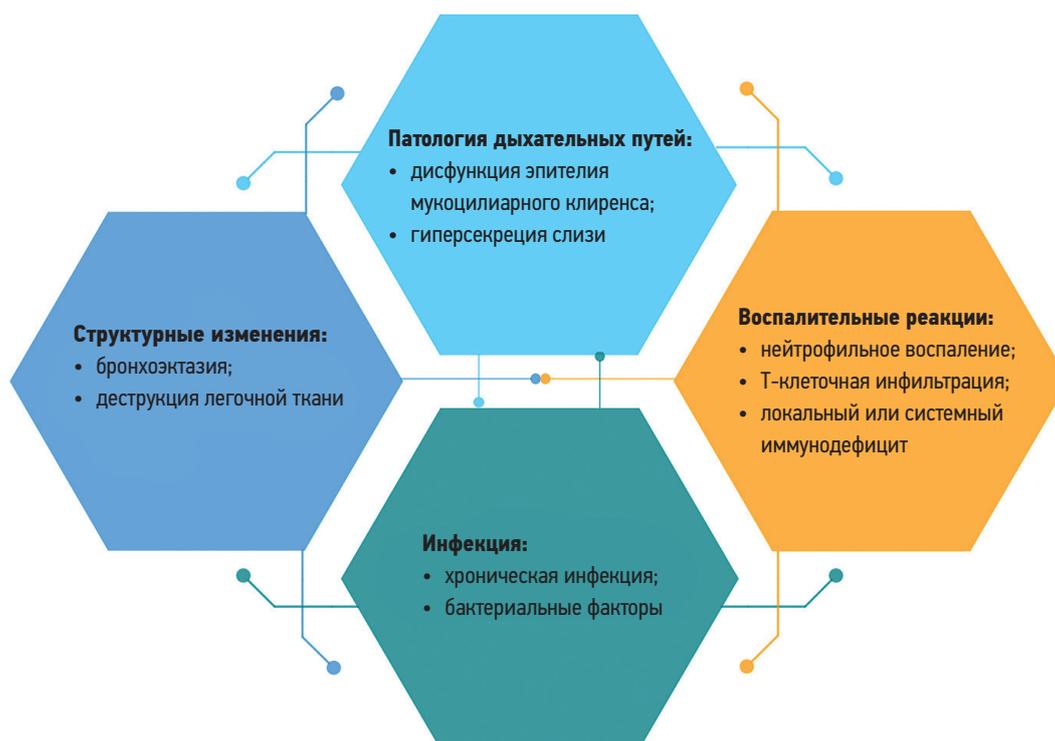


Рис. 1. Основные патогенетические процессы при бронхоэктазах

spp. и *Stenotrophomonas spp.* Следует подчеркнуть возрастающее значение нетуберкулезного микобактериоза (НМТ).

Социальное бремя этого типа инфекционно-заболевания человека связано с трудностями диагностики, которая может быть осуществлена в экспертных лабораториях, а также в необходимости проводить антимикробную терапию длительное время. При локализации БЭ в средней доле и язычковом сегменте всегда стоит заподозрить НМТ. В клинических рекомендациях обращают внимание на диагностический поиск НМТ, если локализация БЭ приходится на среднюю долю правого и язычковый сегмент левого легкого.

В 1984 г. J. Costerton выдвинул гипотезу о роли биопленки в развитии персистирующей инфекции у человека [5]. В настоящее время с биопленками связывают формирование резистентности микроорганизмов к антимикробным лекарственным средствам и рецидивирующему течению инфекционного процесса. Данная гипотеза получила свое подтверждение при изучении характера воспалительного процесса при МВ. Так, было установлено, что необходимо в 1 000 раз повысить концентрацию антибиотиков, с тем чтобы элиминировать *P. aeruginosa* из дыхательных путей больного МВ [6]. Биопленка при МВ играет ведущую роль в формировании колонизации дыхательных путей полирезистентной к лекарственным средствам микробной флоры. Таким образом, для развития БЭ необходимы два условия: 1) воспалительная реакция с локализацией в стенке бронха;

2) нарушение дренажной функции бронха с его обструкцией и снижением функциональной активности механизмов защиты. На рис. 2 представлены основные механизмы патогенеза БЭ.

Этиология

Бронхоэктазия не является болезнью *sui generis*, но как синдромокомплекс встречается при большой группе заболеваний, перечень которых приведен в табл. 1 [4].

Ниже рассматриваются отдельные формы БЭ. В настоящее время все формы БЭ делятся на те, которые наблюдаются у больных МВ, и на те, у которых отсутствуют генетические признаки МВ. На серии компьютерных томограмм (рис. 3–6), полученных при исследовании органов грудной клетки больных МВ, можно наблюдать разные формы БЭ: цилиндрические, варикозные, мешотчатые, а также кистозную дегенерацию бронхов, в просвете которых скопился воспалительный экссудат.

Муковисцидоз

В настоящее время медиана выживаемости больных МВ превышает 40 лет [8]. В России достигнут значительный прогресс в лечении и ведении больных с этой формой легочного генетического заболевания: сформирован национальный регистр, проведено генотипирование и выделены больные с «жесткими» и «мягкими» генетическими формами заболевания. В плановом порядке проводится трансплантация легких. Одним из ве-

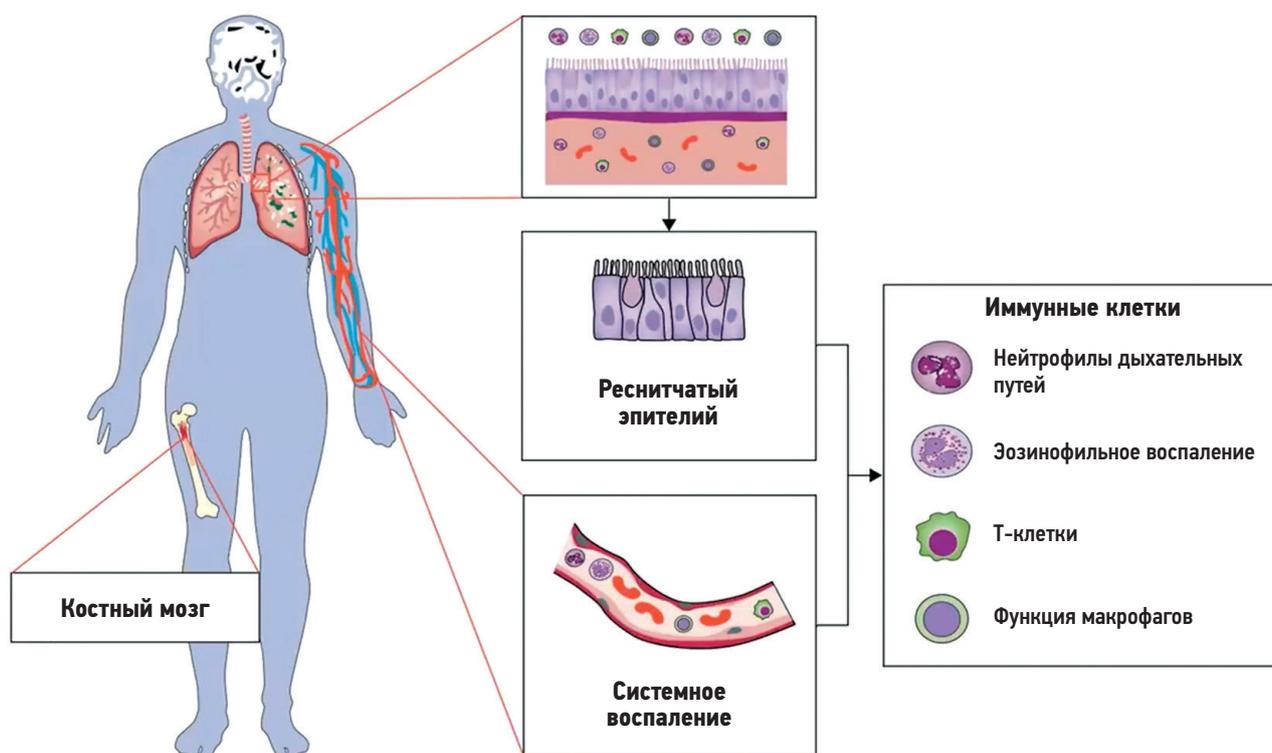
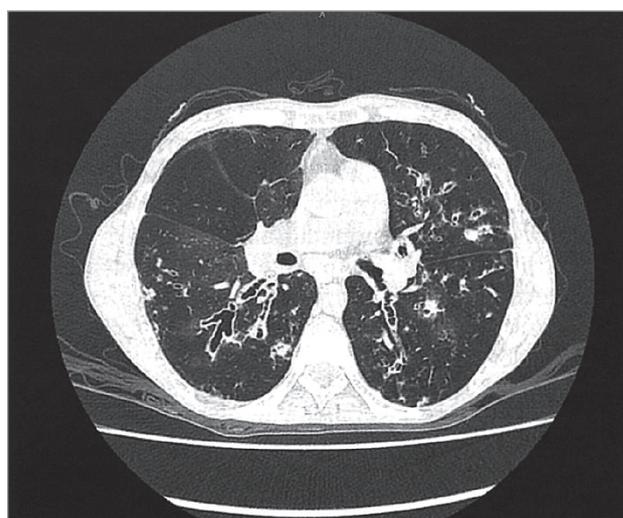
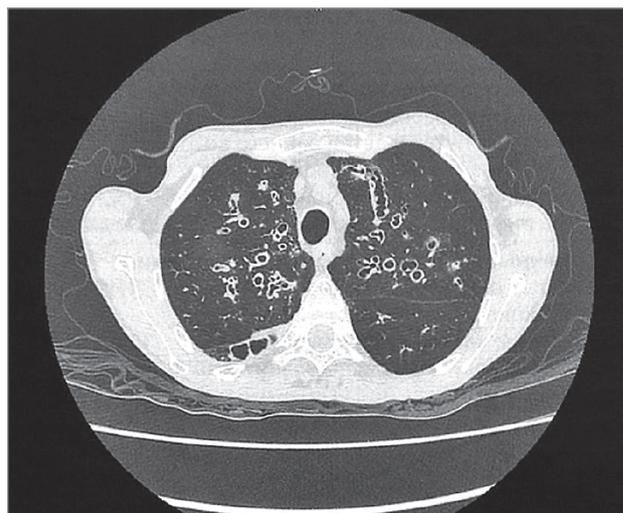
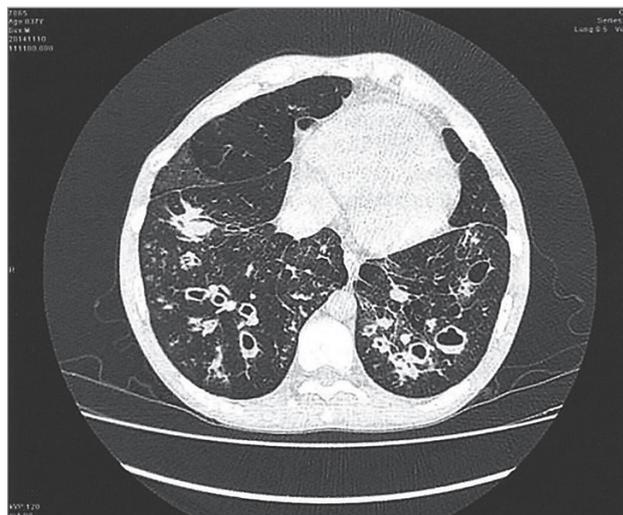


Рис. 2. Основные механизмы патогенеза бронхоэктатической болезни (по Chalmers J.D., Chotirmall S.H., 2018 [7])

Таблица 1. Заболевания, связанные с развитием бронхоэктазии

<p>Постинфекционная природа бронхоэктазии Инфекционные заболевания нижнего отдела дыхательных путей у детей раннего возраста. Гранулематозы инфекционной природы. Некротизирующая пневмония у взрослых. Другие инфекционные заболевания дыхательных путей</p>
<p>Первичные иммунодефицитные состояния Дефекты гуморального иммунитета. Дисфункция нейтрофилов. Нарушение клеточного иммунитета. Смешанная природа дисрегуляции иммунного ответа</p>
<p>Система α_1-антитрипсина Дефицит ингибитора. Аномалии</p>
<p>Наследственные заболевания Первичная цилиарная дискинезия. Синдром Марфана. Синдром Вильямса–Кэмпбелла. Синдром Мунье–Куна. Аномалии развития, карликовость. Синдром Картагенера</p>
<p>Неинфекционные воспалительные заболевания Саркоидоз. Ревматоидный полиартрит. Анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева). Системная красная волчанка. Синдром Шегрена. Воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона). Рецидивирующий полихондрит</p>
<p>Ингаляционные агенты и обструкция Аспирация и гастроэзофагеальная болезнь. Пневмония. Термические ожоги дыхательных путей. Постобструктивные состояния дыхательных путей. Инородные тела в дыхательных путях. Опухоли доброкачественные и злокачественные. Компрессия бронха извне. Аллергический бронхопульмональный аспергиллез / микозы</p>
<p>Смешанные причины ВИЧ-инфекция. Синдром желтых ногтей. Радиационное воздействие. Легочный фиброз</p>

дущих клинических синдромов при МВ являются БЭ. Они формируются в раннем детстве и с возрастом их количество заметно возрастает, происходит трансформация патогенов, колонизирующих дыхательные пути. Так, если в детские годы основным возбудителем дыхательных путей был *S. aureus*, то с возрастом у больных МВ преобладают мукоидные штаммы *P. aeruginosa*. У некоторых индивидуумов стали выделять штаммы НМТ. Бронхиальный секрет при МВ характеризуется высокой вязкостью; каждый раз больным во время приступа мучительного кашля удаётся с трудом удалить вязкий, тягучий бронхиальный секрет. Образование БЭ носит прогрессирующий характер; их форма самая многообразная: от цилиндрических до мешотчатых и кистозноподобных

**Рис. 3.** Цилиндрические бронхоэктазы при муковисцидозе**Рис. 4.** Варикозные бронхоэктазы при муковисцидозе

БЭ. Большинство БЭ содержат гнойный секрет, создавая все предпосылки для рецидивирующего течения воспалительного процесса в дыхательных путях.



Рис. 5. Мешотчатые бронхоэктазы при муковисцидозе

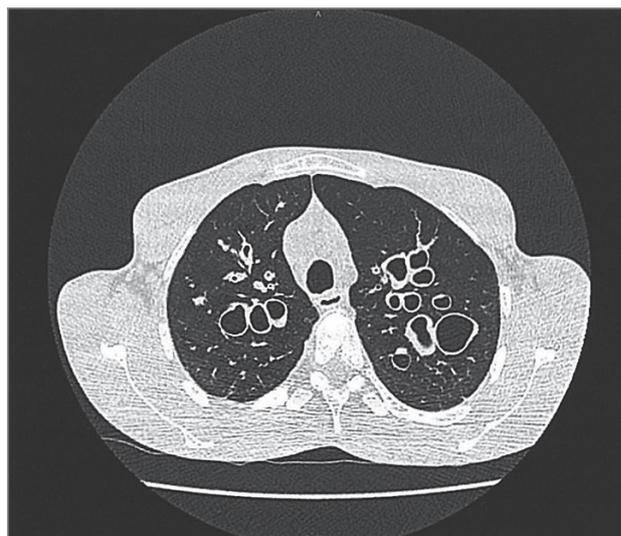


Рис. 6. Кистозные бронхоэктазы при муковисцидозе

Синдром Янга

Близким к МВ считается синдром Янга, для которого 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. В России введен неонатальный скрининг для ранней диагностики МВ, и уже сейчас можно говорить о возможных новых фенотипах МВ.

Иммунодефициты

Дисрегуляция иммунного ответа — одна 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 (НК), нейтрофилов и продукцию протеинов комплементарной системы.

Вариабельное иммунодефицитное состояние, или приобретенная гипогаммаглобулинемия, относится к числу наиболее распространенных форм дисрегуляции иммунного ответа. Мужчины и женщины одинаково часто болеют агаммаглобулинемией Брутона. Число циркулирующих В-лимфоцитов остается в пределах физиологических показателей, однако нарушены их дифференцировка и способность синтезировать АТ. Эти изменения в иммунологическом статусе являются предпосылкой к тому, что в организме человека, преимущественно в дыхательных путях, начинают колонизироваться такие микроорганизмы, как *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *P. Aeruginosa*, *H. influenzae* и другие возбудители, включая грибы и нетуберкулезные микобактерии. В практических целях у больных БЭ рекомендуется исследовать уровень IgG и IgA; у некоторых пациентов концен-

трация 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 развития БЭ. Описаны случаи склонности к рецидивирующей инфекции дыхательных путей; возбудители инфекционного процесса характеризовались множественной лекарственной устойчивостью. Данная клиническая картина встречалась при синдромах повышенной концентрации IgM и IgE (синдром Джоба). Описаны две формы синдрома с повышением концентрации иммуноглобулина IgE: аутосомно-доминантная и аутосомно-рецессивная [9]. Генотипирование первой формы связывают с мутацией гена *STAT3* — он кодирует процесс активации транскрипции. Вторая форма данного синдрома изучена недостаточно, и точные патогенетические механизмы не описаны. Больные с синдромом гиперпродукции IgE особенно склонны к инфицированию микобактериями. Предполагается, что при данном синдроме нарушен синтез IFN (интерферона)- γ . Генетическая аномалия может коснуться как клеточного, так и гуморального иммунитета и клинически проявиться рецидивирующими инфекционными заболеваниями дыхательных путей с образованием БЭ. К такого рода аномалиям относятся синдром Вискотта—Олдрича, синдром атаксии-телеангиоэктазии, а также синдром Ди Джорджи (гипоплазия вилочковой железы).

Таким образом, в современных клинических протоколах по ведению больных БЭ рекомендуется исследовать иммунный статус, чтобы исключить определенные дефициты иммунитета человека, которые могут играть патогенетическую роль в развитии БЭ [4]. Это положение особенно верно для больных, которые наблюдаются по поводу идиопатических форм

БЭ и рецидивирующих инфекционных заболеваний, резистентных к антимикробной терапии.

Дефицит α_1 -антитрипсина

Одной из причин развития БЭ может служить дефицит α_1 -антитрипсина (ААТ), который на начальном этапе изучения его патогенетической роли связывали только с развитием эссенциальной эмфиземы легких. Национальный институт здоровья (США) инициировал проведение широкого исследования по установлению роли ААТ в патогенезе ряда легочных и нелегочных заболеваний человека. В ходе работы выяснилось, что дефицит ААТ играет важную роль в развитии БЭ. У большинства пациентов с БЭ не обнаруживается дефицит ААТ, однако преимущественно доминирует гетерозиготный фенотип MS и реже — MZ, при этом общая концентрация ААТ остается в пределах нормальных величин [10]. Обращало на себя внимание, что при гетерозиготных формах ААТ наиболее частыми возбудителями были НТМ. Одной из форм БЭ является его локализация в средней доле правого легкого — синдром средней доли. Как же часто встречается гетерозиготный фенотип ААТ в американской популяции? Ответ на поставленный вопрос дало исследование Национального института здоровья, показавшее, что дефицит ААТ наблюдался у 9% обследуемого населения [11]. Однако роль гетерозиготных аномалий ААТ остается предметом дискуссий. У большинства больных этой серии не отмечались клинические признаки обструктивной болезни легких, а при проведении КТ органов грудной клетки отсутствовали признаки эмфиземы легких. Авторы исследования приходят к заключению, что генетические аномалии ААТ служат фактором риска частых и рецидивирующих инфекционных заболеваний дыхательных путей. Данный вывод подтверждается наблюдением за больными с эссенциальной эмфиземой легких, которые получали заместительную терапию ААТ (препарат *Prolastin*). Так, из 74 больных, получавших заместительную терапию, у 56 человек инфекционные заболевания дыхательных путей практически прекратились [12], хотя до начала терапии препаратом *Prolastin* у пациентов отмечалась повышенная склонность к инфекционным заболеваниям дыхательных путей. В экспериментальных исследованиях, в которых в дыхательные пути животного ингаляровался ингибитор, отмечалось значительное снижение числа колоний *P. aeruginosa* и их инвазии в слизистую оболочку дыхательных путей. 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 энзимов с протеолитической активностью и их ингибиторов. Необходимо отметить, что синтез ААТ происходит в эпителиальных клетках респираторного тракта и в 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 et al. [13] продемонстрировали ингибирующее действие ААТ при репликации вируса иммунодефицита. Таким образом, возможно, будет развиваться еще одна область клинического применения ААТ. *E. Chan et al.* [14] 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 серьезных осложнений у ВИЧ-инфицированных пациентов [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 дыхательных путей.

В 1994 г. *А.Г. Чучалин, Е.И. Самильчук и др.* описали клиническое наблюдение над молодым человеком 19 лет, у которого было диагностировано сочетанное генетическое заболевание: МВ и дефицит ААТ. Генотипированию МВ предшествовало исследование хлора в потовой жидкости, анализ оказался положительным (58 ммоль/л); последующее генетическое исследование выявило мутацию в положении дельта-F508. Диагноз был подтвержден в референс-центре НИИ медицинской генетики РАМН. Генетическое исследование было продолжено, и у того же молодого человека, который с ранних детских лет страдал частыми инфекционными заболеваниями респираторной системы и неоднократно переносил пневмонии, было выявлено гетерозиготное носительство дефицитного аллеля Z-гена ААТ. Таким образом, оказалось возможным увидеть новые грани мультигенетических заболеваний. Наблюдение за пациентом продолжалось на протяжении более чем 20 лет. Он отверг возможность легочной трансплантации, это был его самостоятельный выбор. Непосредственной причиной смерти явилось повторное профузное легочное кровотечение. На данный момент представляется сложным определить патогенетические грани МВ и дефицита ААТ в развитии БЭ.

Перечень генетических заболеваний, при которых развивается БЭ, представлен в табл. 2.

Таблица 2. Генетические заболевания, связанные с развитием бронхоэктазии

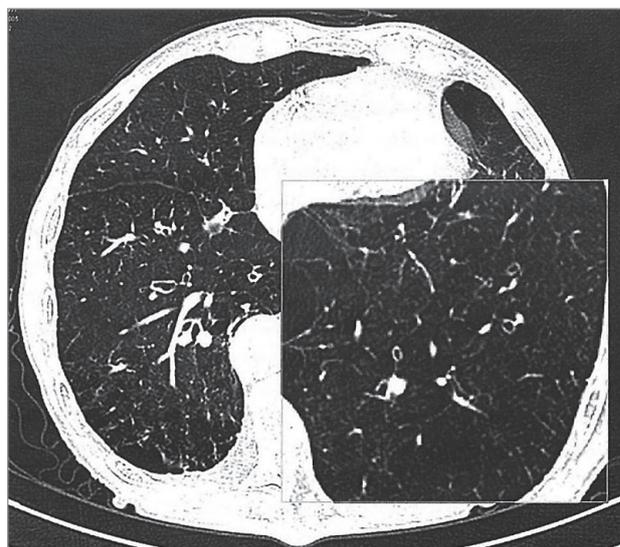
Заболевание, связанное с возникновением бронхоэктазов
Гетерозиготный вариант трансмембранного регулятора (CFTR)
Дефицит витамина D
Синдром Вильямса–Кэмпбелла – трахеобронхомегалия (дефицит хрящевой ткани в бронхах 4-го и 6-го порядка)
Синдром Мунье–Куна (диаметр трахеи в области бифуркации > 3 см, диаметр главного правого бронха > 2,5 см)
Гипогаммаглобулинемия, X-сцепленная агаммаглобулинемия
Синдром дефицита иммуноглобулина подкласса G2
Синдром Янга
Синдром Картагенера
Дефицит α_1 -антитрипсина

Хроническая обструктивная болезнь легких

В настоящее время БЭ часто выявляют у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), чему в значительной степени способствовало широкое внедрение современных методов имидж-диагностики (КТ органов грудной клетки, КТ высокого разрешения – КТВР, ядерный магнитный резонанс, КТ с применением гелия, альвеолоскопия и др.). Частота БЭ возрастает по мере того, как нарастают признаки, свидетельствующие о тяжелом течении ХОБЛ. В НИИ пульмонологии доктор Г.Э. Поливанов провел исследование по ремодулированию дыхательных путей и эмфиземы легких у больных с ХОБЛ, полученные автором данные о частоте распространенности БЭ в зависимости от степени тяжести ХОБЛ приведены в табл. 3 [15].

На рис. 7 изображены реконструкция бронхиального дерева и наиболее типичные места расположения БЭ у больных ХОБЛ. На рис. 8 представлена компьютерная томограмма больного с ХОБЛ тяжелого течения; обращает на себя внимание диффузный характер БЭ.

Следует подчеркнуть, что БЭ способствуют новым обострениям болезни, часто превращая воспалительный процесс в непрерывно рецидивирующий. При ХОБЛ, осложненной развитием БЭ, отмечаются более низкие показатели функции внешнего дыхания (ФВД). М. Martínez-García et al. продемонстрировали, что БЭ следует рассматривать как признак тяжелого течения ХОБЛ [16]. При сочетании БЭ и ХОБЛ отмечалась более высокая летальность. В современных документах, таких как Глобальная

**Рис. 7.** Реконструкция бронхиального дерева**Рис. 8.** Компьютерная томография больного с ХОБЛ тяжелого течения

инициатива по хронической обструктивной болезни легких 2023 г. (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*) сочетание ХОБЛ с БЭ выделено как фенотип заболевания.

Первичная цилиарная дискинезия

Врожденные аномалии структурных и функциональных изменений РЭ могут стать причиной развития БЭ. У этой категории больных часто возникают инфекционные заболевания как верхнего,

Таблица 3. Распространенность бронхоэктазов в зависимости от степени тяжести хронической обструктивной болезни легких (по Поливанову Г.Э. [15], 2008)

	Степень тяжести ХОБЛ			
	I (n = 6)	II (n = 19)	III (n = 15)	IV (n = 16)
Бронхоэктазы, %	0	21,0	26,6	47,4

так и нижнего отделов дыхательных путей. Так, пациенты с ПЦД часто болеют бронхитом, переносят повторную пневмонию, протекающую на фоне рецидивов синуситов, отитов. ПЦД относится к числу аутосомно-рецессивных заболеваний и встречается с частотой 1 : 12 000 человек. Для сравнения: МВ встречается в 5–6 раз чаще. В последние годы улучшилась диагностика ПЦД, что позволило более подробно изучить клинические проявления заболевания. Согласно современным представлениям, ПЦД трактуется как гетерогенная группа заболеваний, которые можно различать по морфологическим изменениям ресничек, генотипированию и различной степени нарушения эскалаторной мукоцилиарной функции [4].

Аксонема является центральной морфологической структурой реснички. В норме она устроена так, что включает 9 пар микротрубочек. В центре находятся 2 микротрубочки, которые определяют направление биения ресничек мерцательного эпителия. В структуре аксонемы выделяют также внешний и внутренний динеин (белок с АТФ-азной активностью, входящий в состав тубулин-динеинового хемомеханического преобразователя) и образует т. н. ручки, связанные с микротрубочками. Все 9 пар микротрубочек соединены между собой нексином, а периферические микротрубочки – 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 же частичная картина *situs inversus*, известная как синдром Картагенера. На рис. 9 и 10 представлены компьютерные томограммы больной с *situs inversus*,

которая наблюдалась в клинике по поводу частых инфекционных заболеваний дыхательных путей.

Синдром Картагенера связывают с нарушением органной ориентации в период эмбриогенеза, который сопровождается также нарушением 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 верхний отдел респираторного тракта – отиты, мастоидиты, синуситы, а также нижний отдел – пневмонии, бронхиты, БЭ, которые являются результатом повторных инфекционных заболеваний. У большинства больных БЭ локализируются в верхних и средних долях легочных зон. При левосторонней локализации речь идет о поражении язычковых сегментов. У больных ПЦД, синуситами и БЭ наиболее вероятным возбудителем является *H. influenza*. 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 РЭ часто развивается респираторный дистресс-синдром новорожденных.

Диагностика ПЦД нередко 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. Большим подспорьем являются данные КТ органов грудной клетки. При ПЦД наиболее характерным

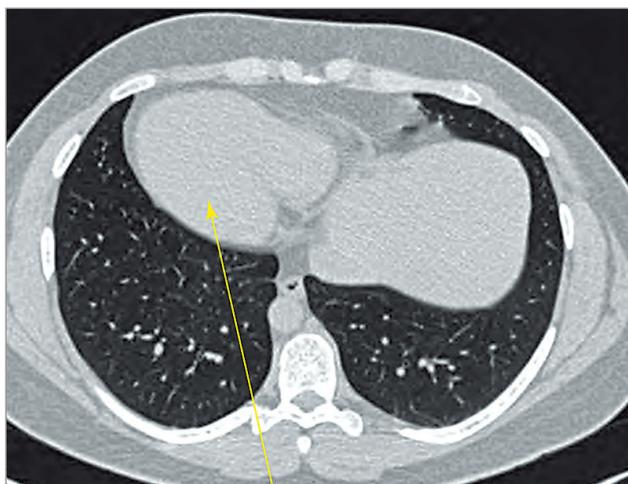


Рис. 9. Компьютерная томография грудной клетки при синдроме Картагенера
Примечание: пациентка 1991 г. р.; сердце расположено справа.

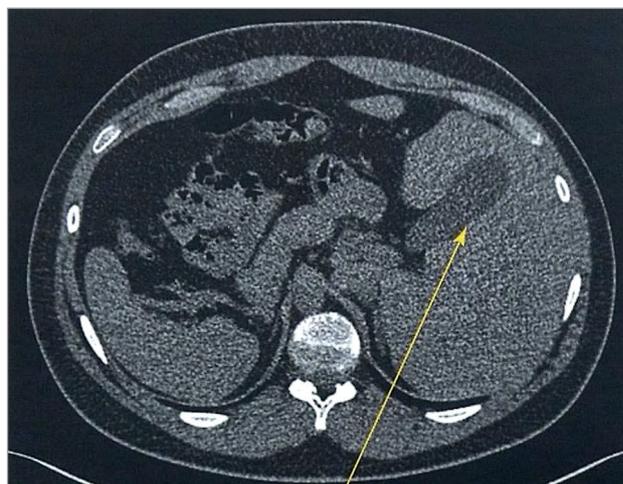


Рис. 10. Компьютерная томография брюшной полости при синдроме Картагенера
Примечание: печень и желчный пузырь расположены слева.

признаком служит появление очагов затемнения с центр лобулярной локализацией в нижней доле правого легкого. Эти изменения протекают на фоне хронического бронхита. «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, из-за чего их информативность будет невысокой. Надежным диагностическим методом остается трансмиссионная микроскопия, которая позволяет изучить анатомические нарушения структур ресничек. Так, с помощью данного метода можно установить нарушение структуры динеинового белка. Биение ресничек > 11 в секунду рассматривается как признак ПЦД. Другой метод, который может быть применен с этой целью, — сахариновый тест, позволяющий выделить пациентов с нарушенной функцией мукоцилиарного клиренса. В последние годы неинвазивным методом диагностики стало определение концентрации оксида азота (NO) в выдыхаемом воздухе. В отличие от больных бронхиальной астмой (БА), у которых данный показатель повышен, у пациентов с ПЦД он предельно низок, вплоть до нулевого [17]. В настоящее время NO рассматривается в качестве биологического маркера БА и ПЦД. Следует указать, что низкая концентрация NO также определяется при идиопатической форме легочной гипертензии.

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

Итак, диагностический алгоритм при феномене ПЦД включает данные анамнеза, физикального обследования и специальных методов диагностики, как инвазивных, так и неинвазивных. В сборе анамнеза уделяется внимание рецидивирующим инфекционным заболеваниям как верхнего, так и нижнего отдела дыхательных путей и образованию БЭ с преимущественной локализацией в нижних отделах легочных полей. Особое место занимают феномен *situs inversus* и фертильность лиц мужского пола. Также уделяется внимание КТ органов грудной клетки, позволяющей локализовать БЭ, установить их форму и в целом оценить процесс ремодулирования дыхательных путей. Среди неинвазивных методов диагностики отводится большая роль исследованию NO в выдыхаемом воздухе: для данной патологии характерны предельно низкие концентрации оксида азота. Наконец, в современной клинической практике необходимо стремиться к генотипированию ПЦД. «Золотым стандартом» остается исследование биоптата слизистой оболочки дыхательных путей с помощью электронной микроскопии, которую же-

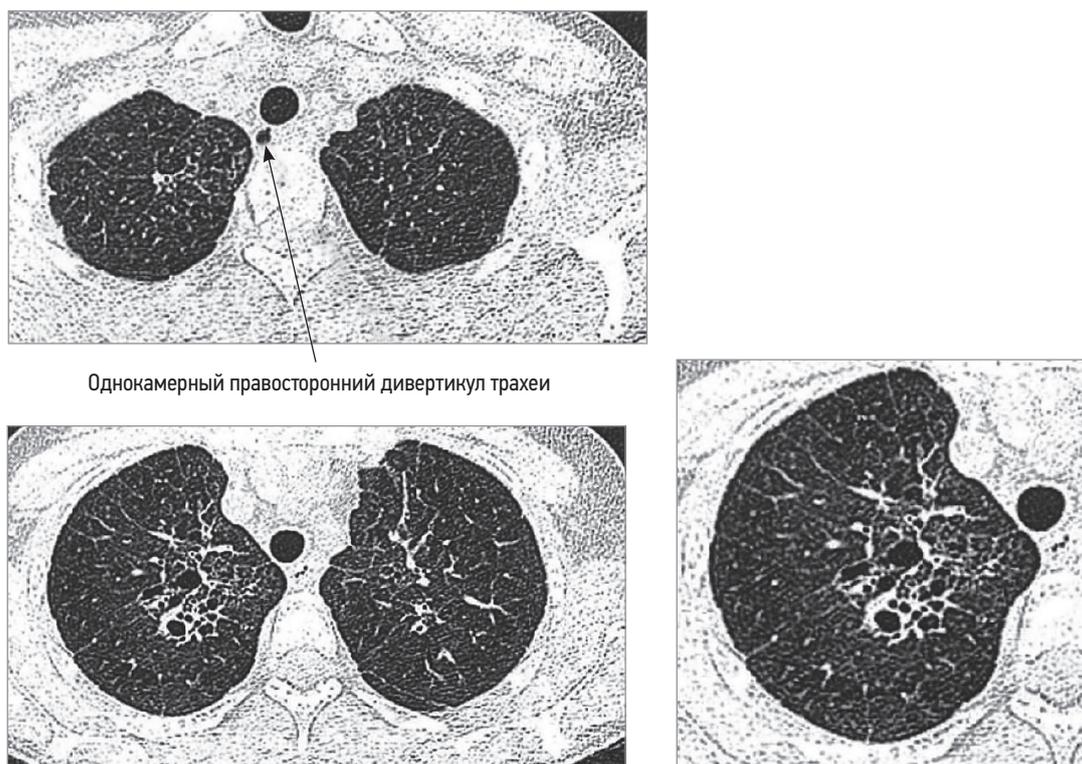
лательно проводить в специализированных центрах. В последнее время в связи с БЭ обращают внимание на такой феномен, как поликистоз почек, который может выявляться при аутосомно-доминантной дискинезии ресничек. Дефект в функциональной активности ресничек эпителия связывают с нарушением экспрессии цилиарного протеина (полицистина-1 и полицистина-2). Отсутствие белка полицистина может стать причиной образования БЭ.

Дефекты соединительной ткани

Причинами развития БЭ могут стать 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 дыхательных путей развивается вследствие дефекта развития эластической ткани и атрофии гладких мышц трахеи. Анатомическая структура дистального отдела дыхательных путей, как правило, имеет нормальное строение. Однако следует подчеркнуть, что для клинической картины данного аномального синдрома характерна рецидивирующая инфекция нижнего отдела дыхательных путей. При проведении КТ у этой категории больных 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 инфекционными заболеваниями дыхательных путей и прогрессирующим нарушением вентиляционной функции, которая протекает по obstructivному типу. В диагностическом алгоритме большая роль отводится имидж-диагностике с трехмерной реконструкцией трахеи, диаметр которой может превысить 27 мм [18]. В лечебных программах прибегают к стентированию трахеи, используя или металлические, или силиконовые стенты. У отдельных больных была успешно проведена трансплантация как легких, так и трахеи. На рис. 11–14 представлены компьютерные томограммы больной, которая была направлена в клинику с диагнозом «БА тяжелого течения». При обследовании выявлены дивертикул трахеи и БЭ, выполнена 3D-реконструкция трахеи и крупных бронхов [18].

Другой аномалией развития хрящевой ткани дыхательных путей является синдром Вильямса—Кэмпбелла. Описаны семейные случаи данного синдрома. Клиническая картина характеризуется инфекционными заболеваниями дыхательных путей, которые проявляются уже в первые дни жизни ребенка. Патогенетическая черта синдрома — отсутствие хряще-



Однокамерный правосторонний дивертикул трахеи

Рис. 11. Компьютерная томография при однокамерном правостороннем дивертикуле трахеи (по Марченкову Я.В., 2013 [18])

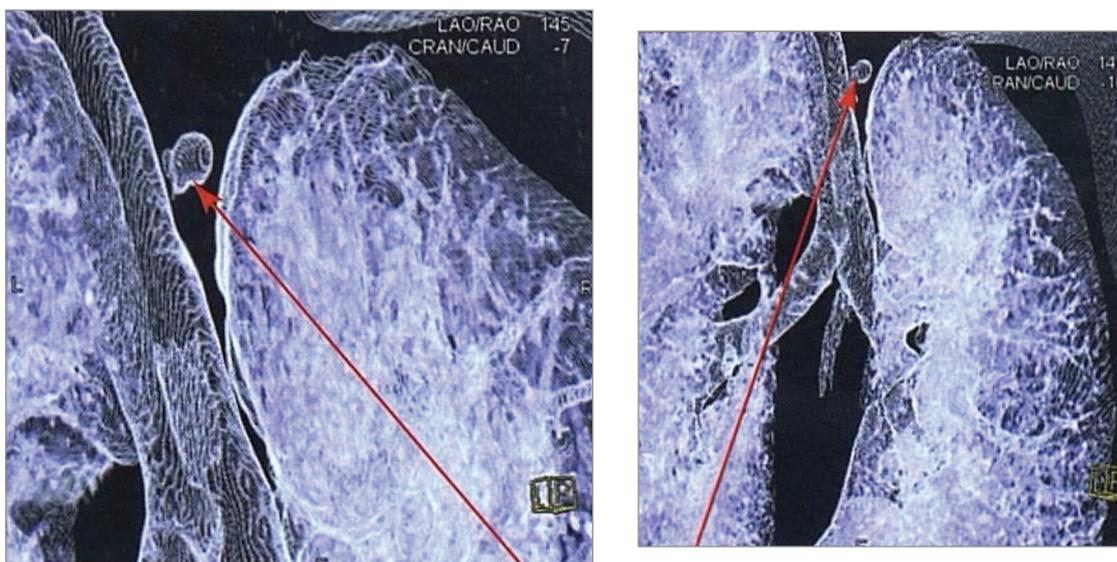


Рис. 12. Однокамерный правосторонний дивертикул трахеи (стрелка) в 3D-реконструкции (по Марченкову Я.В., 2013 [18])

вой ткани сегментарных бронхов первых генераций, в то время как проксимальные бронхи могут иметь нормальную анатомическую структуру. В диагностическом алгоритме синдрома Вильямса–Кэмпбелла большое значение имеет КТ, с помощью которой выявляются баллонная дилатация бронхов в период инспирации и коллапс дыхательных путей при экспирации. Дистальные бронхи часто дилатированы и имеют вид БЭ. В литературе описаны больные, которым была успешно проведена трансплантация легких.

Бронхоэктазия нередко сопровождается аномалии соединительной ткани. Так, у больных с синдромом Марфана БЭ встречаются часто, что отражает склонность таких пациентов к рецидивирующим инфекционным заболеваниям дыхательных путей [4]. К другим врожденным аномалиям развития легких, связанным с БЭ, относятся дистальная ацинарная эмфизема, дегенеративные кисты, спонтанный пневмоторакс, буллы, апикальный фиброз и врожденная мальформация, известная как гипоплазия средней доли. В клинической картине синдрома Марфана

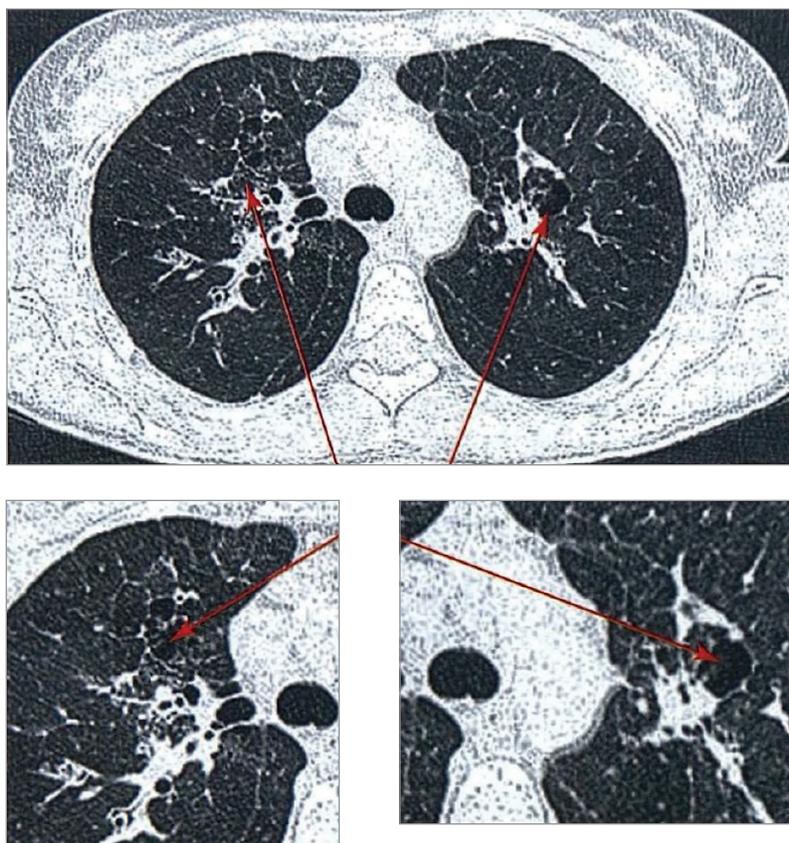


Рис. 13. Компьютерная томография с признаками кистозной перестройки легочной ткани преимущественно в перибронховаскулярных зонах (стрелки), уровень бифуркации трахеи (по Марченкову Я.В., 2013 [18])

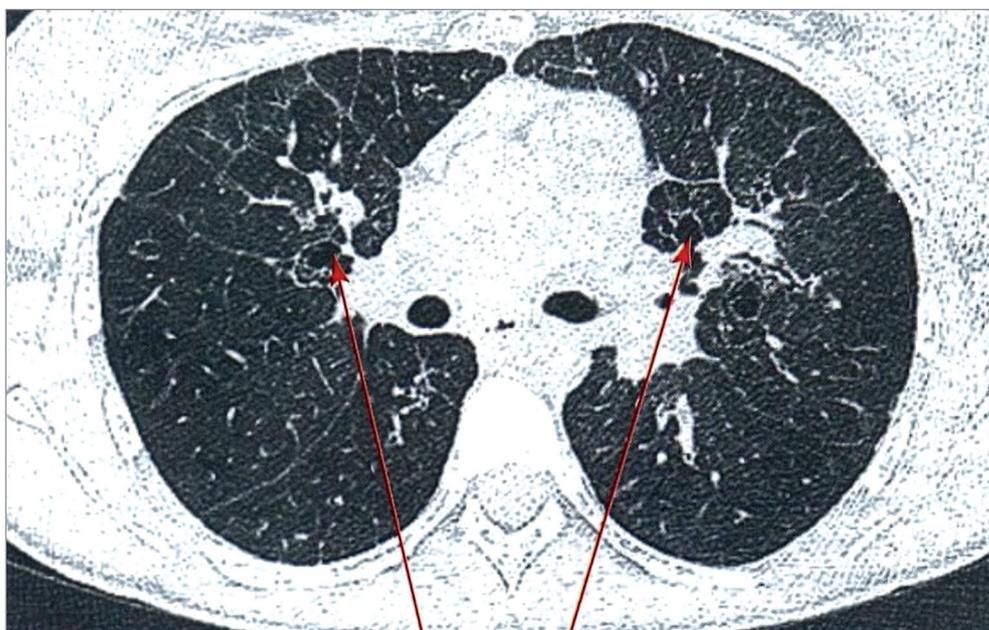


Рис. 14. Компьютерная томография с признаками кистозной перестройки легочной ткани преимущественно в перибронховаскулярных зонах (стрелки), уровень главных бронхов (по Марченкову Я.В., 2013 [18])

обращают на себя внимание и другие синдромо-комплексы: *pectus excavatum* (впалая форма грудной клетки), *pectus carinatum* (килевидная форма грудной клетки), пролапс митрального клапана, сколиоз, недостаточность аортального клапана и аномалия раз-

вития аорты. Сколиоз и килевидная форма грудной клетки встречаются при других врожденных аномалиях: синдромах Люиса–Дитца, Шпрингцена–Гольдберга, Элерса–Данло, *cutis laxa* (т. н. синдром старой кожи). Необходимо подчеркнуть, что абнор-

мальное состояние соединительной ткани является предрасполагающим фактором в колонизации микобактерий. 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 и др. БЭ описаны у больных с болезнью Бехтерева. В женской популяции эти изменения встречаются значительно чаще, чем это можно наблюдать в мужской. Подчеркиваются определенные антропометрические характеристики БЭ, развившихся на фоне аномалии соединительной ткани: эти пациенты имеют высокий рост, у них снижена масса тела, узкая грудная клетка, при рентгенографии органов грудной клетки выявляются БЭ. Часто проводится дифференциальная диагностика с синдромом Марфана. Национальный институт здоровья (США) провел молекулярно-биологические исследования с участием данной категории больных, у которых была отмечена предельно низкая концентрация IFN- γ [19]. При синдроме Марфана установлена мутация гена *FBNI*, с экспрессией которого связан синтез фибриллина. В настоящее время описано более 600 мутаций *FBNI*, и высказывается предположение о возможных генетических предрасполагающих факторах БЭ при аномалиях соединительной ткани [20]. На основании этой гипотезы сделано предположение о нарушенном развитии хрящевой ткани бронха, что может быть предпосылкой к развитию БЭ. Большую роль, несомненно, играет инфекционный процесс с локализацией в дыхательных путях. Возбудителями могут выступать не только НТМ, но, возможно, и грамотрицательная флора.

Возрастной фактор играет определенную роль в развитии БЭ. Так, клинический анализ показал, что БЭ чаще регистрируются у женщин в менопаузальный период. Исследована роль эстрогенов, и было показано, что дефицит последних может играть патогенетическую роль в развитии БЭ, так как может затронуть функцию соединительной ткани. В связи с этим выделяют синдром леди Уиндермир [21]. Он назван по имени героини из пьесы *Оскара Уайльда* — элегантной дамы, которая в силу воспитания заставляла себя подавлять кашель, не избавляясь от секрета, скапливающегося в дыхательных путях [13].

Пороки развития легких

БЭ часто встречаются при гипоплазии легочной ткани, агенезе, атрезии, секвестрации. При этих аномалиях развития легочной ткани можно наблюдать повышенную восприимчивость к инфекционным заболеваниям дыхательных путей. Секвестрация относится к числу эмбриопатий, она может затрагивать бронхиальное дерево, и часто кровообращение происходит непосредственно от аорты. Клиническая картина перечисленных аномалий характеризуется рецидивирующим течением инфекционного заболевания. При рентгенографии

органов грудной клетки обращает на себя внимание повышенная прозрачность легочной ткани в изолированном месте — синдром Суайра—Джеймса, или синдром Маклеода, этиология и патогенез которого изучены недостаточно. Данное заболевание относят к числу редких.

Аспирационные синдромы

БЭ могут развиваться вследствие проникновения (аспирации) инородных частиц в дыхательные пути. Наиболее вероятными являются два сценария. При первом микрофлора из орофарингеальной области аспирируется в нижний отдел дыхательных путей. Агрессивные возбудители слизистой оболочки верхнего отдела дыхательных путей могут приводить к развитию некротической пневмонии, исходом которой и станет БЭ. При втором сценарии содержимое желудка аспирируется в дыхательные пути, что чаще всего происходит при рефлюкс-эзофагите. Если в первом случае превалирует флора, которая колонизируется в орофарингеальной области, — это преимущественно кокки и анаэробы, то при аспирации содержимого желудка преобладают грамотрицательная флора и *Helicobacter pylori*, а также соляная кислота, пищевые комочки и ферменты поджелудочной железы. Рекомендуется проводить исследование рН бронхиального секрета, который будет кислым в случае, когда аспирация произошла из желудка. Механизм аспирации связан с развитием депрессии кашлевого рефлекса, что может происходить с больными в период нарушения в сфере сознания, при злоупотреблении алкоголем, передозировке снотворных препаратов, заболеваниях пищевода с развитием его дисмобильности (ахалазия пищевода, радиационный или химический ожог), а также при нарушении моторики желудка. Наиболее частой причиной развития аспирационной пневмонии является рефлюксная болезнь пищевода и желудка. Также БЭ могут формироваться из-за проникновения в дыхательные пути инородных тел, что особенно часто происходит у детей. История медицины накопила большой опыт извлечения из дыхательных путей таких инородных тел, как пуговицы, монеты, зубы, украшения и многое другое. При остро возникшей клинической картине удушливого кашля и ателектаза легкого, который выявляется при рентгенографии органов грудной клетки, рекомендуется проводить диагностическую и лечебную бронхоскопию. Описаны случаи длительного нахождения инородных тел в дыхательных путях, становившегося причиной рецидивирующих пневмоний и БЭ. В практической медицине учитывается факт локального расположения БЭ и повторяющихся эпизодов пневмонии. У этой категории больных весьма высока вероятность хронического носительства инородного тела в дыхательных путях. Современные методы диагностики, включая виртуальную бронхоскопию, позволяют диагностировать инородное тело; «золотым стандартом» является бронхоскопия.

Бронхолегочный аспергиллез

Аллергический бронхолегочный аспергиллез — относительно частая причина развития БЭ. Колонизация аспергилл приводит к образованию слизистой пробки, нарушающей бронхиальную проходимость, как правило, бронхов среднего калибра. Тонкостенные БЭ имеют центральную локализацию, т. е. расположены в прикорневой зоне. В клинической картине данной формы аспергиллеза доминируют признаки стероидозависимой БА. С одной стороны, глюкокортикостероиды (ГКС) позволяют контролировать течение БА, с другой — служат фактором риска дальнейшего распространения аспергиллеза, т. е. формируется порочный круг. Аллергический бронхопультмональный аспергиллез часто является причиной тяжелого течения БА. В последнее время проведена апробация моноклональных антител против IgE и получены положительные результаты по контролю над течением тяжелой формы БА. Помимо типичных симптомов обострения заболевания, в этот период у пациентов появляются такие признаки, как повышенная температура тела, повторные эпизоды озноба, боль плеврального характера, меняется характер мокроты. При лабораторной диагностике обращают на себя внимание гиперэозинофилия и высокая концентрация IgE, также можно обнаружить специфические антитела против аспергиллезного антигена. При прогрессировании заболевания к грибковой флоре могут присоединиться такие возбудители, как *P. aeruginosa*, что свидетельствует о серьезных расстройствах иммунного статуса у пациента.

Системные заболевания

БЭ могут встречаться при большой и многообразной по своим клиническим и патогенетическим механизмам когорте системных заболеваний, таких как саркоидоз, ревматоидный артрит, системная красная волчанка (СКВ), синдром Шегрена, заболевания кишечника.

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

Ревматоидный артрит относится к болезням, при которых могут наблюдаться разные формы легочной патологии: плеврит, интерстициальная пневмония, пневмонит, БЭ. С внедрением в клиническую практику современных методов имидж-диагностики повысился процент больных, у которых выявляется эктазия бронхов. Так, по данным Национального института здоровья (США), приблизительно $\frac{1}{3}$ пациентов с ревматоидным артритом

имеют БЭ [22]. В большинстве таких случаев бронхоэктазия протекает бессимптомно. Однако определенная часть больных артритом страдают рецидивирующей инфекцией дыхательных путей, причиной которой является развитие БЭ. Инфицирование БЭ при ревматоидном артрите усугубляется назначением терапии стероидными препаратами и цитостатиками. В последние годы инфекционные осложнения часто встречаются при использовании биологических препаратов. С последними связано также развитие нетуберкулезного микобактериоза, при котором наиболее часто отмечается БЭ, что уже обсуждалось выше.

В литературе описаны наблюдения сочетания ревматоидного артрита и синдрома Шегрена [22]. У этих больных обращали на себя внимание диффузные БЭ. Данное сочетание предположительно рассматривается как неблагоприятный признак течения ревматоидного артрита [23]. Поражение слизистых желез, характерное для синдрома Шегрена, оказывает значительное влияние на присоединение инфекции дыхательных путей.

Анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева) 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, что возникает из-за спондилита и рестрикции верхних ребер.

СКВ также является болезнью, при которой диагностируется БЭ. С внедрением современных диагностических методов, в первую очередь КТВР, БЭ при СКВ стали выявляться чаще, чем в обычной практике. Однако остаются неясными механизмы развития БЭ при этой форме системного заболевания. Возможно, не последнюю роль играет ятрогенная причина, связанная с иммуносупрессивной терапией.

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

Наконец, следует указать на рецидивирующий полихондрит как причину развития БЭ [4]. В клинической картине этой группы больных превалируют признаки поражения хрящевой ткани носа, ушной раковины, трахеи и крупных бронхов. Одним из осложнений данной патологии является рецидивирующая инфекция дыхательных путей, которая в сочетании с полихондритом трахеи и бронхов и является причиной развития БЭ. Механизмами развития воспалительного процесса являются коллапс дыхательных путей, их обструкция и воспалительная реакция, приводящая в конечном счете к эктазии бронха.

БЭ часто обнаруживаются у больных, инфицированных ВИЧ, и при синдроме желтых ногтей [4]. Клиническая картина последнего характеризуется желтым цветом дистрофически измененных ногтей пластинок, лимфатическим отеком лица, рук и конечностей. Характерными признаками являются депонирование жидкости в плевральной полости и БЭ. У женщин синдром желтых ногтей встречается чаще, чем это в мужской популяции.

Идиопатические бронхоэктазы

Современные достижения в диагностике бронхоэктатической болезни, однако, не исключают концепции «идиопатических БЭ», о которых говорят в случае, когда не удается установить причину их возникновения. Предполагается, что на долю идиопатических БЭ приходится от 25 до 50%. Каждый 2–4-й случай БЭ рассматривается как идиопатическая форма болезни. Следует подчеркнуть, что диагностический процесс в данном случае построен на исключении известных причин развития эктазии бронхов. Фенотипически идиопатические БЭ характеризуются локализацией в нижних долях легких и двусторонними риносинуситами. Генетическими предрасполагающими факторами являются *HLA-B5*, *HLA-B52*; также отмечена повышенная активность НК-клеток [24].

К возможным причинам, ведущим к развитию БЭ, относится радиационное воздействие на легочную ткань, в частности радиационная терапия при раке молочной железы, опухолях средостения, лимфомах, включая и лимфогранулематоз. Присоединяющиеся инфекционные заболевания дыхательных путей приводят к развитию инфицированных эктазов бронхов.

В медицинской литературе прошлых лет было обращено внимание на развитие артропатий в виде «барабанных палочек» и «часовых стекол». Эти симптомы схематически изображены на рис. 15. В современной клинической практике, когда стали широко применять антибиотики для лечения этой категории больных особенно в период обострения БЭ, эти фенотипические признаки стали регистрироваться у больных значительно реже.

Период обострения БЭ характеризуется развитием симптомов, свидетельствующих о развитии респираторной инфекции: кашля (в 98% случаев), повышенной продукции и гнойности мокроты с ее ежедневным отхождением (78%), одышки (62%), кровохарканья (27%), боли в груди (20%), снижения толерантности к физическим нагрузкам, общей усталости и недомогания. Будет уместным привести историю болезни *Федора Михайловича Достоевского*. С подросткового периода он страдал кашлем; его мать умерла от прогрессирующей чахотки, когда мальчику было всего 14 лет. В юношеские годы он обучался в инженерном училище в Санкт-Петербурге, часто простужался и длительно кашлял особенно по ночам. Первым врачом Ф.М. Достоевского был



Рис. 15. Артропатии в виде «барабанных палочек» и «часовых стекол»

слушатель Военно-медицинской академии *Александр Ризенкампф*, который описал болезнь писателя после его смерти. Они вместе снимали квартиру, по свидетельству А. Ризенкамфа, по ночам ночью Ф.М. Достоевский сильно кашлял. Доктор прописал ему смилакс – экстракт перуанской лианы, существенно облегчивший кашель. Первая жена Ф.М. Достоевского, Мария Дмитриевна, скончалась от прогрессирующей легочной чахотки в Новокузнецке, где супруги поселилась после писателя. С большой долей вероятности можно утверждать, что его легочное здоровье было осложнено тесным контактом с близкими ему людьми, умершими от тяжелой формы легочного туберкулеза. *Дмитрий Иванович Кошлаков*, наблюдавший Ф.М. Достоевского на излете жизни, убедил писателя отправиться на курортное лечение в Эмс (Германия) и оказывал ему помощь в последние дни. Непосредственной причиной смерти Ф.М. Достоевского явилось легочное кровотечение, источником которого, по всей видимости, были посттуберкулезные БЭ. В день кончины он попросил свою вторую жену, Анну Григорьевну, принести Евангелие, подаренное ему в тобольской пересыльной тюрьме женами декабристов, отметил стих и попросил его прочесть: «Иоанн же удерживал Его и говорит: мне надобно креститься от Тебя, и Ты ли приходишь ко мне? Но Иисус сказал ему в ответ: не удерживай, ибо так надлежит нам исполнить великую правду»



Рис. 16. Крамской И.Н. Федор Михайлович Достоевский на смертном одре 29 января 1881 года

(Матф. 3:14–15, перевод 1820-х гг.). С этими словами Ф.М. Достоевский обратился к жене: «Ты слышишь: «не удерживай»». И.Н. Крамской оставил портрет Ф.М. Достоевского на смертном одре (рис. 16).

Диагностика бронхоэктазов

В диагностическом процессе БЭ существенная роль отводится сбору анамнеза инфекционных заболеваний дыхательных путей, при этом большое значение имеют детские инфекционные заболевания: корь, коклюш, круп и др. В истории заболевания больных БЭ часто упоминаются эпизоды частых обострений бронхита или же повторно переносимой пневмонии. Некоторые из пациентов с БЭ наблюдаются у врачей по поводу БА. Настораживающим признаком возможной БЭ является кровохарканье, которое всегда тревожит больного, и он, как правило, безотлагательно обращается за врачебной помощью.

Диагностический алгоритм включает в себя лабораторную-диагностику, имидж-диагностику и функциональные методы исследования. В современной клинической практике о БЭ заходит речь при проведении КТ органов грудной клетки, которая может быть проведена по разным причинам. В верификации БЭ большое значение придается имидж-диагностике, позволяющей определить локализацию, распространенность, связь с артериальным руслом и состоянием лимфатических узлов. Одним из вариантов БЭ является развитие синдрома средней доли или же ателектаза язычкового сегмента левого легко-

го. У больных БЭ необходимо всегда проводить КТ назальных синусов, так как гаймориты и фронтиты часто сопутствуют бронхоэктазии.

Диагностический алгоритм БЭ также включает в себя исследование ФВД, благодаря которому возможно оценить вентиляционную и диффузионную функцию легких. У большинства больных выявляется нарушение вентиляционной функции по obstructivному типу, что побуждает определить ее обратимость. С этой целью проводят исследование параметров вентиляционной функции до назначения бронхорасширяющих лекарственных средств и после их назначения. Бронходилатационный тест часто положителен при сочетании БА и БЭ. Программа функционального обследования предполагает: спирометрию (измерение функциональной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), ОФВ₁/ФЖЕЛ); 6-минутный шаговый тест; оценку легочного клиренса; импульсную осциллометрию; измерение парциального давления кислорода и углекислого газа.

Анемия, выявленная при общем анализе крови, свидетельствует о возможном кровохарканье и постгеморрагической природе. Микрокровохарканье может стать причиной повышенной концентрации угарного газа (СО) в выдыхаемом воздухе. Патогенетический механизм увеличения концентрации СО обусловлен распадом гема, из-за чего повышается уровень билирубина. При грибковом поражении дыхательных путей 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. Следует всегда исключать роль туберкулеза и НТМ, а также наличие грибковой колонизации БЭ.

Лабораторные исследования включают в себя анализ следующих показателей: лейкоцитоз, тромбоцитоз ($> 400 \times 10^9 / л$), эозинофилия; иммуноглобулины (IgG, IgM, IgA, IgE); хлориды потовой жидкости; генетический анализ; антитела к аспергиллезному антигену; антитела к серотипам пневмококкового антигена; α_1 -антитрипсин; клиническая микробиология. Тест на содержание хлоридов в отношении к числу скрининговых методов, позволяющих исключить МВ. Это особенно важно у детей с диагностированными БЭ. Одним из современных критериев в постановке диагноза БЭ является его связь с МВ. Опыт клиники свидетельствует о том, что относительно часто диагноз МВ ставится больным уже во взрослом состоянии. В диагностический алгоритм включены определение и генотипирование ААТ, который может играть патогенетическую роль в развитии не только эссенциальной эмфиземы, но и БЭ. Определение иммуноглобулинов и их подклассов проводится с целью исключить роль иммунодефицитного состояния в патогенезе БЭ.

Скрининговым тестом, позволяющим исключить влияние ПЦД в развитии БЭ, служит определение NO в выдыхаемом воздухе. В настоящее время методически возможно отдельно оценивать концентрацию NO в порции воздуха, который проходит верхний отдел и нижний отдел дыхательных путей.

В диагностический алгоритм входит пищеводная манометрия, с помощью которой можно определить роль рефлюкс-эзофагита в развитии аспирационных пневмоний и в последующем — БЭ.

Наконец, может возникнуть необходимость исключить ревматическую патологию — ревматоидный полиартрит, СКВ, синдром Шегрена и др. В этом случае диагностическая программа включает определение ревматоидного фактора, антител к циклическому цитруллинированному пептиду, SSA/Ro, SSB/Lb, HLA-B27, тест Ширмера и др. Необходимо также учитывать, что при синдроме приобретенного иммунодефицита, паразитарных заболеваниях и лучевом воздействии на легочную ткань набор диагностических методов может быть расширен.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ

Хроническая инфекция дыхательных путей

Антибактериальная терапия:

- ингаляционная;
- таргетная;
- макролиды

Приобретенная флора

Эрадикация *Pseudomonas aeruginosa*

Иммунодефицит

Заместительная терапия иммуноглобулинами
Профилактическая антибактериальная терапия

Нетуберкулезный микобактериоз

Антибактериальная терапия

Аллергический бронхолегочный аспергиллез

Глюкокортикостероиды ±
противогрибковые препараты

Обструкция дыхательных путей и нарушения функции внешнего дыхания

Легочная реабилитация
Бронходилататоры

Гиперпродукция мокроты

Клиренс дыхательных путей
Мукоактивные препараты

Бронхиальная астма и эозинофилия

Ингаляционные глюкокортикостероиды

Дефицит массы тела

Нутритивная поддержка

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

Ингибиторы протонной помпы
+/- прокинетики

Лечение

На рис. 17 представлены основные терапевтические подходы к лечению БЭ. Лечебный алгоритм включает 5 разделов. К 1-му разделу относятся **мероприятия, направленные на гигиену дыхательных путей и удаление воспалительного секрета** из эктатически расширенных бронхов. В настоящее время прибегают к инструментальным методам, позволяющим усилить кашлевой рефлекс и фрагментировать бронхиальный секрет, что повышает его клиренс из дыхательных путей. Широкое распространение получает метод альвеолярной перкуссии, в основу которого положен феномен осцилляции воздушного потока. Наш опыт его применения касается большой группы больных, включая тех, кому была проведена трансплантация легких. Другим немедикаментозным методом является применение вибрационных дыхательных тренажеров, способствующих отхождению мокроты. В целях повышения мукоцилиарного клиренса также проводят ингаляции гипертоническим раствором хлористого натрия (5%) несколько раз



ДРУГИЕ ФАКТОРЫ

- Этнические различия
- Воздействие окружающей среды
- Климатические условия
- Образ жизни
- Психосоциальные факторы

ТАРГЕТНЫЕ (ЭНДОФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ)

Повреждение легочной ткани протеазами
Ингибиторы протеаз

Микобиомный (грибковый) дисбактериоз
Противогрибковые препараты

Нейтрофильная дисфункция
Ингибиторы нейтрофильной эластазы

Цилиарная дисфункция (первичная или вторичная)
Клиренс дыхательных путей
CFTR-потенцирующая

Системное воспаление и эндотелиальная дисфункция
Противовоспалительная терапия

Дисфункция CFTR
Потенциаторы CFTR
Корректоры CFTR

Врожденный иммунодефицит
Терапия, нацеленная на Toll-подобные рецепторы
Профилактическая антибактериальная терапия

Рис. 17. Основные терапевтические подходы при лечении бронхоэктазов (по Chalmers J.D., Chotirmall S.H., 2018 [7])

в течение дня. В последние годы с этой же целью стали применять ингаляции маннитола. Больным МВ назначают ферменты, разрушающие ДНК. У таких пациентов образуется вязкий секрет вследствие воспалительной реакции дыхательных путей, в просвете которых депонируется большое количество нейтрофилов. С их распадом связано высвобождение ДНК, приводящее к повышенной вязкости секрета. Одним из средств для решения этой проблемы, входящих в базисную терапию МВ, является ДН-за (Пульмозим®).

Антимикробная терапия относится ко 2-му разделу лечебного алгоритма при БЭ. Антибиотики традиционно назначают при БЭ, особенно в период обострения. Однако следует подчеркнуть, что не все рекомендации имеют строгую доказательную базу. Так, некоторые авторы рекомендуют назначать антибиотики с профилактической целью, чтобы предотвратить обострение БЭ. Выбор антибактериального препарата должен быть основан на данных микробиологического исследования мокроты больного. В некоторых случаях возможно использование аэрозольных форм. Так, при обострении МВ, при котором часто происходит колонизация *P. aeruginosa*, назначают тобрамицин или колистиметат натрия ингаляционно. Последний может быть назначен и при наличии других грамотрицательных возбудителей. При БЭ необходимо исключать этиологическую роль МБТ и атипичных возбудителей микобактериоза. Состояние больного может ухудшиться вследствие антибактериальной терапии, если этиологическим фактором БЭ является аспергиллез или влияние других грибковых возбудителей. Описано длительное — в течение года — назначение ингаляций гентамицина в целях профилактики обострений БЭ [25].

Назначение лекарственных средств с противовоспалительным эффектом представляет собой 3-й раздел лечебного алгоритма. Предпосылкой к их применению служит влияние противовоспалительных средств на профиль цитокинов — как воспалительных, так и провоспалительных. К этой группе относят нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), макролиды (назначаются в интермиттирующих схемах) и ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС). Наиболее изученными являются НПВП. В библиотеке *Cochrane* имеются систематический обзор и метаанализ эффективности и безопасности ибупрофена при БЭ у детей. В обзоре приводятся доказательства регрессии воспалительного процесса при БЭ [26]. Патогенетическое обоснование применения НПВП основано на участии арахидонового каскада в воспалительной реакции при БЭ и ингибирующем влиянии таких лекарственных средств на синтез простагландинов.

Положительный эффект при БЭ оказывают иГКС, особенно у пациентов с такими фоновыми заболеваниями, как БА и ХОБЛ. Поскольку в просвете дыхательных путей аккумулируются преимущественно нейтрофилы, требуется назначение вы-

соких доз препарата, так как при нейтрофильном характере воспалительной реакции низкие и средние дозы иГКС не обладают достаточно выраженным противовоспалительным действием. При обострении БЭ рекомендуется сочетание с антимикробной терапией. Так, получены положительные данные о применении азитромицина совместно с иГКС. Частое назначение азитромицина сопряжено с развитием феномена резистентности орофарингеальной флоры к макролидам [27]. В настоящее время большое внимание уделяется исследованию микробиоты верхнего и нижнего отделов дыхательных путей и влияния на нее антимикробной и стероидной терапии.

Хирургические методы предусмотрены 4-м разделом лечебного алгоритма. Они не имеют строгой доказательной базы, хотя исторически использовались широко. В настоящее время хирургическое лечение БА имеет ограниченное применение, что связано в первую очередь с эффективностью методов, входящих в 1–3-й разделы. Следует подчеркнуть, что к хирургическим вмешательствам прибегают при жизнеугрожающих легочных кровотечениях. Порой приходится сочетать методы эмболизации бронхиальных артерий с хирургической резекцией части легкого, которое является местом кровотечения.

Что касается 5-го раздела, то в лечебные программы больных БЭ включают **занятия по отказу от табакокурения**; в целях профилактики гриппа прибегают к противогриппозной вакцинации. В настоящее время **календарь вакцин** значительно расширен. Разработаны вакцины против *P. aeruginosa* и *H. influenzae*; в России разработана вакцина Иммуновак-ВП-4®, которая предназначена для повышения врожденного иммунитета. Кроме того, рекомендуется **заместительная терапия витамином D**, дефицит которого наблюдается у пациентов с БЭ. Он обладает и антимикробными свойствами: проведены исследования по снижению *P. aureginosa* при его назначении [28].

Заключение

БЭ достаточно часто встречаются в современной клинической практике, чему существенно способствовало внедрение в современный диагностический алгоритм методов имидж-диагностики. Принято подразделять БЭ на формирующиеся у пациентов с МВ и образующиеся при других заболеваниях. Эти разнообразны, однако следует подчеркнуть, что инфекционная природа является ведущим фактором риска в развитии БЭ. Для клинициста случаи бронхоэктазии всегда связаны с напряженной диагностической и лечебной работой. Успехи достигнуты не только в области имидж-диагностики, но также и в области генотипирования отдельных форм БЭ, иммунологии и микробиологии. Однако при значительном прогрессе в понимании природы возникновения БЭ сохраняются и идиопатические формы, определение которых предполагает исключение другой, самой разнообразной и зачастую редкой, патологии легочной ткани. Лечебный алгоритм

Завершено: 130	В процессе: 63	Не завершено набор: 13	Активно не рассматриваются: 8
Амикацин, тобрамицин, азитромицин, ципрофлоксацин, колистиметат натрия (PROMIS II), рофлумиласт, N-ацетилцистеин, комбинированные препараты (ингаляционный глюкокортико-стероид + длительнодействующий β_2 -агонист), легочная реабилитация, аторвастатин	Бренсокатиб, бенрализумаб, рофлумиласт, кларитромицин, вакцина БЦЖ, CSL787	Комбинированные препараты (длительно-действующий β_2 -агонист + длительнодействующий M-холинолитик)	Азтреонам лизин, бенрализумаб

Рис. 18. Клинические исследования методов, применяемых в терапии бронхоэктазии немукковисцидозной природы, по данным ClinicalTrials.gov на 24.01.23

предполагает определенную последовательность как медикаментозных, так и немедикаментозных методов. У ряда больных БЭ возникает необходимость в проведении неотложных мероприятий, включая эмболизацию бронхиальных артерий или экстренное хирургическое удаление части легочной ткани, являющейся источником кровотечения. В настоящее время проводятся клинические исследования различных препаратов, которые могут быть использованы в терапии БЭ (рис. 18).

Значительный успех достигнут в понимании фенотипов и эндотипов БЭ. В настоящее время выделяют фенотипы БЭ, в основе развития которых лежит нейтрофильный характер воспалительного процесса. В противоположность ему выделяют эозинофильный фенотип, наблюдаемый при аллергическом бронхопальмонарном аспергиллезе. Особую группу БЭ связывают с установлением факта иммунодефицитного состояния, которому в последнее время придается все большее значение. В классической форме дискинезию реснитчатого эпителия дыхательных путей можно наблюдать при синдроме Картагенера, однако она была установлена и при поликистозе почек как аутосомно-доминантном генетическом заболевании. Новыми направлениями в изучении природы БЭ являются исследование роли хлорных каналов и поиск новых биологических маркеров с тем, чтобы установить тот или иной эндотип БЭ. В этом научном направлении придается большое значение мультиомиксным подходам.

Литература

1. Улумбеков Э.Г. Большой энциклопедический словарь медицинских терминов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.
2. Цигельник А.Я. Бронхоэктатическая болезнь. М.: Государственное издательство медицинской литературы, 1948.
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*. 6th ed. 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. Chalmers J.D., Chotirmall S.H. Bronchiectasis: new therapies and new perspectives. *Lancet Respir. Med.* 2018; 6(9): 715–726. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30053-5.

8. Мукковисцидоз: монография / под ред. Н.И. Капранова, Н.Ю. Каширской. М.: Медпрактика, 2014.

9. Freeman A., Holland S. The hyper-IgE syndromes. *Immunology and Allergy Clinics of North America* 2008; 28(2): 277–291. doi: 10.1016/j.iac.2008.01.005.

10. Parr D., Guest P., Reynolds J. et al. 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.

11. 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.

12. 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.

13. Shapiro L. Alpha-1-antitrypsin inhibits human immunodeficiency virus type 1. *The FASEB Journal* 2001; 15(1): 115–122. doi: 10.1096/fj.00-0311com.

14. 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.

15. Поливанов Г.Э. Структурно-денситометрический анализ ткани легких у больных ХОБЛ. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2008. URL: www.pulmonology.ru/publications/files/dissertations/polivanov.doc.
16. 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.
17. 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.
18. Марченков Я.В. Дивертикулы трахеи. *Тер. архив*. 2013; 85(10): 119–121.
19. 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.
20. Judge Dietz H. Marfan's syndrome. *The Lancet* 2005; 366(9501): 1965–1976. doi: 10.1016/s0140-6736(05)67789-6.
21. 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.
22. 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.
23. Swinson D., Symmons D., Suresh U. et al. Decreased survival in patients with co-existent rheumatoid arthritis and bronchiectasis. *Rheumatology* 1997; 36(6): 689–691. doi: 10.1093/rheumatology/36.6.689.
24. 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.
25. 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.
26. Lands L.C., 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.
27. 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.
28. Chalmers J., McHugh B., Docherty C. et al. 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.

Информация об авторе

Чучалин Александр Григорьевич – академик РАН, д. м. н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации