ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ

На правах рукописи

ФРОЛОВ

ПАВЕЛ АЛЕКСАНДРОВИЧ

БРОНХОЭКТАЗЫ, НЕ СВЯЗАННЫЕ С МУКОВИСЦИДОЗОМ, У ДЕТЕЙ: ДИАГНОСТИКА, ПРЕДИКТОРЫ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ И ТЕРАПИЯ

14.01.08 – педиатрия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель –

доктор медицинских наук

Дмитрий Юрьевич Овсянников

Москва 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О БРОНХОЭКТАЗАХ, НЕ СВЯЗАННЫХ С МУКОВИСЦИДОЗОМ, У ДЕТЕЙ (обзор литературы) 13
1.1. Эпидемиология 13
1.2. Этиология 15
1.3. Патогенез и патоморфология 18
1.4. Клиническая картина 22
1.5. Диагностика 26
1.5.1. Рентгенография органов грудной клетки 26
1.5.2. Компьютерная томография органов грудной клетки 27
1.5.3. Магнитно-резонансная томография 31
1.5.4. Спирометрия 32
1.5.5. Бронхоскопия 33
1.6. Лечение и ведение пациентов 33
1.6.1. Антибиотикотерапия 36
1.6.2. Глюкокортикостероиды 40
1.6.3. Респираторная терапия 42
1.6.4. Мукоактивные препараты 46
1.6.5. Таргетная терапия, ингибирование нейтрофилов 48
1.6.6. Хирургическое лечение 48
1.7. Прогноз и профилактика 50
ГЛАВА 2. ПАЦИЕНТЫ, МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ТЕРАПИЯ 53
2.1. Пациенты, дизайн исследования, верификация диагнозов 54
2.2. Методы 60
2.2.1. Эпидемиологический и клинико-анамнестический методы, объективное и лабораторное исследование 60

2.2.2. Имидж-диагностика 62
2.2.3. Бронхоскопия, исследование жидкости бронхоальвеолярного лаважа 63
2.2.4. Микробиологический метод 63
2.2.5. Исследование ресничек респираторного эпителия 64
2.2.6. Генетическое исследование 66
2.2.7. Патологоанатомический метод 66
2.3. Терапия 67
2.4. Статистическая обработка данных 71
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ 73
3.1. Доля больных с бронхоэктазами, не связанными с муковисцидозом, в структуре госпитализированных пациентов в многопрофильный стационар, этиологическая структура и характеристика пациентов с бронхоэктазами, не связанными с муковисцидозом 73
3.1.1. Постинфекционные бронхоэктазы 77
3.1.2. Первичная цилиарная дискинезия 83
3.1.3. Бронхиальная астма 89
3.1.4. Синдром Вильямса-Кэмпбелла 93
3.1.5. Инородные тела бронхов 98
3.1.6. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь 101
3.1.7. Бронхолегочная дисплазия 105
3.1.8. Иммунодефициты 107
3.1.9. Аллергический бронхолегочный аспергиллез 110
3.1.10. Синдром «мозг-легкие-щитовидная железа» 113
3.1.11. Общая характеристика клинических, лабораторных и компьютерно-томографических данных, терапии пациентов с бронхоэктазами, не связанными с муковисцидозом 115
3.2. Характеристика и предикторы тяжелого течения бронхоэктазов у детей без муковисцидоза 121

3.3. Оценка эффективности ступенчатой комплексной консервативной терапии бронхоэктазов 129
3.4. Алгоритм обследования и ведения детей с бронхоэктазами без муковисцидоза 132
ЗАКЛЮЧЕНИЕ: ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ 134
ВЫВОДЫ 149
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 152
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 154
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 156
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ 184

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Согласно современным представлениям, бронхоэктазы – это полиэтиологическое прогрессирующее хроническое респираторное заболевание, характеризующееся хронической инфекцией, воспалением и аномальным стойким расширением бронхов, выявляемым посредством компьютерной томографии органов грудной клетки [81; 195].

Долгое время существовал диагноз «бронхоэктатическая болезнь» (синоним: «бронхоэктазии»), под которым понимали инфицированные бронхоэктазы, заболевание, характеризующееся необратимым изменением бронхов, с развитием функциональной неполноценности дилатированных бронхов и хронического гнойно-воспалительного процесса в бронхиальном дереве [30]. Другим, длительное время используемым в отечественной педиатрии, термином для характеристики хронического неспецифического воспалительного процесса в легких, являлась «хроническая пневмония», при которой бронхоэктазы расценивали как один из вариантов деформаций бронхов, возможный и при других заболеваниях (пороки развития бронхов, муковисцидоз и др.). Поэтому употребление термина «бронхоэктазы» считалось излишним и недостаточно обоснованным [18]. Бронхоэктатическую болезнь как отдельную нозологическую форму, причинами которой считались тяжелые перенесенные респираторные инфекции и инородные тела бронхов, предлагалось дифференцировать от бронхоэктазов, являющихся проявлением других заболеваний, включающих синдром Вильямса-Кемпбелла, муковисцидоз, первичную цилиарную дискинезию и ее разновидность синдром Зиверта-Картагенера, дефицит альфа-1-антитрипсина, первичные иммунодефициты, синдром приобретенного иммунодефицита, аллергический бронхолегочный аспергиллез [19]. В настоящее время различия в трактовке дефиниции заболевания отошли на второй план, а общепринятым является использование термина

«бронхоэктазы», который стал синонимом терминов «бронхоэктазии», или «бронхоэктатическая болезнь», термин «бронхоэктатическая болезнь» практически не применяется [7; 33].

Таким образом, для появления бронхоэктазов нужно причинное сопутствующее заболевание, и обнаружение бронхоэктазов или расширения дыхательных путей при рентгенологических исследованиях, должно стать началом, а не концом диагностического поиска [64]. Предлагается разделять бронхоэктазы на две группы в зависимости от этиологии: связанные и не связанные с муковисцидозом [6; 236]. Это особенно актуально в современных условиях повсеместного использования компьютерной томографии в нашей стране и проводимого неонатального скрининга на муковисцидоз, позволяющего раньше диагностировать данное заболевание, поэтому при верификации бронхоэктазов по данным компьютерной томографии возникает необходимость проведения диагностического поиска среди пациентов без муковисцидоза.

Согласно классическим представлениям, бронхоэктазы имеют свои истоки в детстве. По справедливому заключению В.А. Чуканова, «бронхоэктазы у взрослых – это в большинстве случаев конец болезни, начало которой нужно искать в детском возрасте как результат перенесенных кори, гриппа, коклюша и неоднократных пневмоний» [31]. Более чем у половины из 539 пациентов (в 52,1% случаев) заболевание начинается до 5-летнего возраста, до 10 лет заболело 72,1%, до 20 лет – 91,1%; только у 8,8% больных первые симптомы появились после 20 лет [30].

Ранее считалось, что бронхоэктазы необратимы, однако было показано, что прогрессирование заболевания у детей может быть остановлено и даже обращено вспять с помощью оптимизации медицинской помощи [70]. Таким образом, установление причины бронхоэктазов представляет собой сложную задачу, осведомленность о данном хроническом заболевании, его ранняя диагностика и своевременное лечение особенно важны в борьбе с прогрессированием бронхоэктазов и ассоциированных с ним исходов, включая экономические аспекты [54; 88].

Степень разработанности темы

В контексте хронической пневмонии постинфекционные, постпневмонические локальные бронхоэктазы были фундаментально и всесторонне изучены в исследованиях С.В. Рачинского и В.К. Таточенко [17; 18; 27]. Существенный вклад в изучение проблемы бронхоэктазов, не связанных с муковисцидозом, у детей в нашей стране внесла Н.Н. Розинова с сотрудниками [19; 20; 29]. В их многогранных работах изучены аспекты этиологии, клинико-лабораторных и инструментальных показателей, принципы терапии бронхоэктазов у детей, включая генетические причины (первичную цилиарную дискинезию, синдром Вильямса-Кемпбелла, дефицит альфа-1-антитрипсина и др.), естественное течение болезни и отдаленные исходы. Бронхоэктазы являются одновременно терапевтическим и хирургическим заболеванием, причиной хирургических вмешательств, поэтому исследования бронхоэктазов проводились также детскими хирургами [21; 28]. В 2016 г. были подготовлены Клинические рекомендации. «Бронхоэктазы у детей» Союза педиатров России [24], нашедшие отражение в одноименной публикации [3]. В данных рекомендациях приведена актуальная на момент создания информация о бронхоэктазах у детей на основе международных рекомендаций и личного опыта экспертов.

Если в начале 2000-х гг. сообщалось о снижении распространенности бронхоэктазов [19], то в последние два десятилетия отмечено увеличение случаев диагностики бронхоэктазов как у детей, так и у взрослых в развитых странах мира [72; 246]. Ответом на это явилась разработка руководства Европейского респираторного общества по лечению взрослых пациентов с бронхоэктазами [113], а в 2021 г. появилось клиническое руководство Европейского респираторного общества, посвященное бронхоэктазам у детей и подростков [114]. В обоих руководствах большая часть рекомендаций основана на доказательствах низкого уровня, указывается на необходимость проведения дальнейших научных исследований по оптимальному ведению и лечению пациентов с бронхоэктазами.

Цель исследования

Оптимизация помощи детям с бронхоэктазами, не связанными с муковисцидозом, на основании определения причины, инфекционной этиологии обострений, клинических и лабораторно-инструментальных особенностей, тяжести течения.

Задачи исследования

1. Установить долю детей с бронхоэктазами, не связанными с муковисцидозом, среди всех госпитализированных в многопрофильный стационар и в отделение пульмонологии, а также этиологическую структуру бронхоэктазов, не связанных с муковисцидозом.
2. Представить клиническую и лабораторно-инструментальную характеристику бронхоэктазов у детей без муковисцидоза.
3. Определить клинические признаки и предикторы тяжелого течения бронхоэктазов, не связанных с муковисцидозом, у детей.
4. Оценить эффективность ступенчатой комплексной терапии бронхоэктазов, не связанных с муковисцидозом, у детей, в зависимости от тяжести заболевания.
5. Разработать алгоритм обследования и ведения детей с бронхоэктазами без муковисцидоза.

Научная новизна

Впервые в России у детей с бронхоэктазами, не страдающих муковисцидозом, установлена этиологическая структура заболеваний, приводящих к их формированию.

На представленной выборке пациентов детского возраста выявлен спектр характерных клинических симптомов, а также типичных компьютерно-томографических признаков бронхоэктазов, не связанных с муковисцидозом.

Впервые установлены предикторы тяжелого течения бронхоэктазов, не связанных с муковисцидозом, у детей; доказана эффективность ступенчатой консервативной терапии, назначаемой в зависимости от тяжести бронхоэктазов.

Теоретическая и практическая значимость

Установлена этиологическая структура, описана клиническая и компьютерно-томографическая семиотика бронхоэктазов, не связанных с муковисцидозом, у детей, лабораторная характеристика и этиология их обострений, в современных условиях.

Разработана прогностическая модель для определения вероятности тяжелого течения бронхоэктазов без муковисцидоза.

Доказана эффективность ступенчатой консервативной терапии, назначаемой в зависимости от тяжести бронхоэктазов, у детей без муковисцидоза.

Обоснованы и предложены рекомендации по тактике обследования, ведения и терапии детей с бронхоэктазами, не связанными с муковисцидозом, у детей.

Методология и методы исследования

Методологическая основа диссертационной работы спланирована согласно поставленной цели и задачам исследования и включает последовательное применение методов научного познания с целью решения поставленных задач. Дизайн исследования представляет собой открытое неконтролируемое нерандомизированное когортное проспективное многоцентровое сравнительное исследование. В работе были использованы клинические, лабораторно-инструментальные, аналитические и статистические методы исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. Бронхоэктазы являются гетерогенными по этиологии (основное причинное заболевание и возбудитель обострения) и течению (легкое, среднетяжелое, тяжелое).

2. Общими проявлениями бронхоэктазов, не связанных с муковисцидозом, являются симптомы поражения дыхательных путей (кашель, одышка, непереносимость физической нагрузки, бронхиальная обструкция), системной воспалительной реакции (лихорадка, нейтрофилез, повышение уровня С-реактивного белка), доказательства необратимого инфекционно-воспалительного поражения стенки бронхов по данным компьютерной томографии легких и бронхоскопии.

3. Алгоритм обследования пациентов с бронхоэктазами, не связанными с муковисцидозом, определяется клинической симптоматикой, включает проведение компьютерной томографии органов грудной клетки с оценкой бронхо-артериального отношения в случае нетракционных бронхоэктазов, комплекс лабораторно-инструментальных методов исследования.

4. Консервативная терапия бронхоэктазов, не связанных с муковисцидозом у детей, имеет ступенчатый принцип в зависимости от тяжести течения, ее назначение позволяет снизить частоту обострений.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационного исследования используются в повседневной клинической практике в ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ», ГБУЗ «Детская инфекционная клиническая больница №6» ДЗМ.

Материалы диссертации используются в лекциях и практических занятиях со студентами, интернами, ординаторами и слушателями системы непрерывного медицинского образования, проводимых на кафедре педиатрии медицинского института Российского университета дружбы народов.

Степень достоверности результатов исследования

Высокая достоверность результатов исследования основана на достаточном количестве обследованных пациентов, использовании современных методов диагностики, адекватной статистической обработки данных.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на VII и VIII Международной Научной Конференции Молодых Ученых «Science4health-2017» и «Science4health-2018», IV и V Московском городском съезде педиатров «Трудный диагноз» в педиатрии. Мультидисциплинарный подход» (Москва, 2018, 2019 г.), Научно-практической конференции РУДН «Медицинская образовательная неделя: наука и практика – 2017» и «Медицинская образовательная неделя: наука и практика – 2018» (Москва, 2017, 2018 г.), VI Международный конгресс и школа для врачей «Кардиоторакальная радиология», IV Московский городской съезд педиатров «Трудный диагноз» в педиатрии. Мультидисциплинарный подход», V и VII Общероссийской онлайн-конференции «FLORES VITAE. Поликлиническая педиатрия» (онлайн, 2020, 2021 г.), VI Общероссийская конференция «FLORES VITAE. Педиатрия и неонатология» (онлайн, 2021 г.), онлайн клинический разбор «Первичная цилиарная дискинезия» (онлайн 2021 г.), Научно-практическая школа «Неонатология: инновации с позиций доказательной медицины» (онлайн 2021 г.), 31-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания (Москва, 2021 г.).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 16 печатных работ, в том числе 6 статей в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК и учебник «Педиатрия» для студентов и ординаторов (под ред. Д.Ю. Овсянникова, том 2, М.: РУДН, 2022).

Личный вклад соискателя

Все этапы диссертационной работы были выполнены при непосредственном участии автора, а именно обзор отечественных и зарубежных литературных источников по теме исследования, разработка структуры исследования, сбор анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных данных. Автором самостоятельно проводились микроскопические исследования подвижности ресничек эпителиоцитов респираторного тракта при диагностике первичной цилиарной дискинезии или подозрении на нее. Самостоятельно выполнена статистическая обработка данных исследования и интерпретация полученных результатов. Полученные данные обсуждены автором в научных публикациях и докладах, внедрены в практику.

Структура и объем диссертации

Работа состоит из введения, 3 глав основной части, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 221 зарубежный и 33 отечественных источников, изложена на 184 страницах машинописного текста, иллюстрирована 26 таблицами и 35 рисунками.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О БРОНХОЭКТАЗАХ, НЕ СВЯЗАННЫХ С МУКОВИСЦИДОЗОМ, У ДЕТЕЙ (обзор литературы)

1.1. Эпидемиология

Бронхоэктазы (БЭ), как правило, имеют тенденцию к утяжелению течения заболевания с возрастом. Среди пациентов старше 18 лет БЭ более распространены у женщин, установлено, что во всех возрастных группах лица женского пола имеют худший прогноз [72]. В исследовании F.C. Ringshausen с колл. (2019) было выявлено, что в Германии в период с 2009 по 2017 год распространенность БЭ у взрослых значительно увеличилась с 52,5 (95% доверительный интервал (ДИ) 50,3–54,9) до 94,8 (95% ДИ 91,7–97,9) на 100000 населения ($p<0,001$), что представляет собой среднегодовое увеличение на 10% [142].

Бронхоэктазы, не связанные с муковисцидозом (МВ), все чаще диагностируются в педиатрической популяции, что рождает предположение о их более высокой частоте, чем было задокументировано несколько лет назад. Однако вероятнее всего увеличение частоты выявляемости БЭ связано с усовершенствованием их диагностики. Существует мало исследований, посвященных изучению эпидемиологии БЭ у детей. Имеющиеся к настоящему моменту работы продемонстрировали, что распространенность БЭ у детей широко варьирует от 0,2 до 735 случаев на 100 000 детей (табл. 1.1) [70]. В РФ исследований по изучению распространенности бронхоэктазов у детей не проводилось. Имеются статистические сведения о распространенности нозологических форм, соответствующих по МКБ-10 кодам J44 (другая хроническая обструктивная легочная болезнь) и J47 (бронхоэктатическая болезнь), у детей от 0 до 14 лет: 98,3 на 100 000 детского населения в 2010 г. и 89,3 на 100 000 в 2011 г. [26].

Таблица 1.1

Эпидемиология бронхоэктазов, не связанных с муковисцидозом, у детей

Страна	Годы	Распространенность	Популяция
США [118]	1956-1966	1600 на 100000	Дети коренные жители Аляски
Финляндия [195]	1983-1992	0,5 на 100000	Среди госпитализированных детей в Финляндии
Фиджи [119]	1985-1989	7 на 100000	Дети коренные жители Фиджи
ОАЭ [92]	1994-1995	13,3 на 100000	Детская клиника в ОАЭ
Ирландия [254]	1996-2006	2,3 на 100000	Ирландская детская больница
Новая Зеландия [103]	1998-2000	1 на 6000	Оклендский специализированный медицинский центр
Канада [90]	1998-2011	202 на 100000	Ретроспективное исследование, включавшее детей канадских инуитов, проживающих в регионе Кикиктани (Баффин), Нунавут, Канада
Австралия [57]	2002	1470 на 100000	Дети коренные жители до 15 лет
Великобритания [156]	2005-2007	0,2 на 100000	Многоцентровой реестр в Великобритании
Новая Зеландия [75]	2009-2013	15 на 100000	Дети, живущие в бедности в Новой Зеландии, многоэтническая популяция

Учитывая неоднородность диагностических подходов БЭ, ограниченный доступ к диагностическим исследованиям, в том числе компьютерной томографии (КТ) у части населения, а также отсутствие эпидемиологических данных в развивающихся странах, точная оценка распространенности БЭ невозможна [154]. Было установлено, что среди населения с низким доходом выше заболеваемость БЭ, как правило, постинфекционной этиологии с ранним развитием тяжелого течения

заболевания, особенно среди жителей Австралии, островов Тихого океана и коренных жителей Аляски [171]. В странах с высоким доходом основной причиной БЭ является МВ, тогда как среди БЭ, не связанных с МВ, эпидемиологические данные менее однозначны. Хотя на зарегистрированную распространенность влияют диагностические возможности того или иного медицинского учреждения, наиболее частой этиологией БЭ у детей повсеместно являются первичный иммунодефицит (ПИД), хроническая или рецидивирующая аспирация, постинфекционные состояния, первичная цилиарная дискинезия (ПЦД) и врожденные пороки развития (ВПР) дыхательных путей (ДП) [81; 96; 112; 171; 245]. Несомненно, значительная часть случаев БЭ, вероятно, классифицируется как идиопатическая из-за недостаточной осведомленности об основной этиологии и/или ограниченной доступности диагностических ресурсов (например, отсутствие возможностей исследования подвижности ресничек эпителия ДП для ПЦД).

1.2. Этиология

Верификация этиологии БЭ имеет важное значение для разработки эффективных терапевтических подходов, главной целью которых является предотвращение дальнейшего прогрессирования БЭ. Возможная этиология БЭ у детей представлена в таблице 1.2.

Таблица 1.2

Этиология бронхоэктазов у детей [адапт. по **87]**

Бронхиальное сужение / обструкция	
Врожденные пороки развития	Дефект хрящей бронхов (синдром Вильямса-Кэмпбелла), трахеобронхомегалия (синдром Мунье-Куна)
Врожденные пороки развития	Аномалии и пороки дыхательных путей (например, трахеомаляция, бронхомаляция, стеноз трахеи или бронхов, бронхогенная киста, трахеальный бронх, сосудистое кольцо, аневризма или дилатация легочной артерии)
	Бронхолегочная секвестрация (внутрилобарная)

Таблица 1.2 (продолжение)

Врожденные пороки развития	Врожденная мальформация дыхательных путей (прежнее название – врожденная кистозная аденоматозная мальформация)
Аспирация инородного тела	Любые мелкие предметы (например, орехи, конфеты, семена травы).
Слизистая пробка	Слизистая пробка (послеоперационная, астма, синдром средней доли)
	Аллергический бронхолегочный аспергиллез
	Бронхоцентрический гранулематоз
Лимфаденопатия	Туберкулез, гистоплазмоз, саркоидоз, опухоли
Внутрипросветная непроходимость и опухоли	Аденома или рак дыхательных путей, эндобронхиальная тератома, инфекции (например, туберкулез, разрыв эхинококковой кисты легких)
Иммунодефициты	
Дефицит иммуноглобулинов	Агаммаглобулинемия, гипогаммаглобулинемия, нарушение специфического антителообразования, селективный дефицит антител, общий вариабельный иммунодефицит
Дисфункция лейкоцитов	Хроническая гранулематозная болезнь, дефекты подвижности лейкоцитов
Комбинированные иммунодефициты	Тяжелый комбинированный иммунодефицит, синдром Ди Джорджи/велокардиофациальный синдром, синдром «голых» лимфоцитов (дефект рецептора Т-клеток, вызванный дефицитом молекул главного комплекса гистосовместимости), мутация гена CXCR4, дефицит CD40 или дефицит лиганда CD40 (Гипер-IgM синдром), атаксия-телеангиэктазия
Дефицит комплемента	Дефицит С3, дефицит фиколина-3
Приобретенные иммунодефициты	Фармакологическая иммуносупрессия, ВИЧ-инфекция, белково-энергетическая недостаточность, злокачественные новообразования
Первичное нарушение мукоцилиарного клиренса	
Аномальная секреция	Муковисцидоз, заболевания, ассоциированные с мутациями в гене, кодирующем муковисцидозный транспортный регулятор проводимости
Цилиарная дисфункция	Первичная цилиарная дискинезия

Таблица 1.2 (окончание)

Неизвестный механизм	Синдром Юнга (обструктивная азооспермия в сочетании с поражением придаточных пазух носа и бронхов)
Инфекционные и постинфекционные причины	
Затяжной бактериальный бронхит	Повышенный риск бронхоэктазов при рецидивирующей инфекции (более 3 эпизодов в год), особенно ассоциированной с Haemophilus influenzae
Тяжелая, хроническая или рецидивирующая бактериальная пневмония	Различные микроорганизмы, включая Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Klebsiella spp., Pseudomonas aeruginosa, Bordetella pertussis
Другие инфекции	Микобактерии туберкулеза, атипичные микобактерии, грибковая инфекция, Mycoplasma pneumoniae
Облитерирующий постинфекционный бронхиолит	Любые вирусные инфекции нижних дыхательных путей (особенно аденовирусы типов 7 и 21), грипп, простой герпес, корь; Mycoplasma pneumoniae
Облитерирующий бронхиолит	Посттрансплантационный облитерирующий бронхиолит с хронической реакцией «трансплантат против хозяина» (трансплантация костного мозга, легких), интерстициальные заболевания легких, синдром Стивенса-Джонсона
Другие причины	
Хроническая аспирация	Неврологические расстройства, паралич голосовых связок, глотательная дисфункция, расщелина гортани, трахеоэзофагеальный свищ, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
Вторичное нарушение мукоциллиарного клиренса	Разнообразие причин, например аномалии ЦНС и/или мышечная слабость, со слабым кашлевым рефлексом
Генетические расстройства	Синдром Марфана, аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек
Системные ревматологические заболевания	Системная красная волчанка, ревматоидный артрит, синдром Шегрена, склеродермия, рецидивирующий полихондрит, трахеобронхиальный амилоидоз, дерматомиозит
Воздействие токсичных паров и пыли	Аммиак, диоксид азота, другие раздражающие газы, дым, тальк, силикат, липоидные вещества, повреждение легких, связанное с курением электронных сигарет и вейпов (EVALI)

1.3. Патогенез и патоморфология

Нарушение целостности стенок, обтурация слизью и отек слизистой оболочки способствуют уменьшению просвета бронхов и ограничению потока воздуха, особенно во время выдоха, когда стенки бронхов смыкаются [81].

Патологической основой формирования БЭ являются повреждение стенки, обструкция бронхов и тракция из-за прилегающего фиброза [152]. Снижение мукоцилиарного клиренса в расширенном бронхе нарушает эффективную эвакуацию секрета и способствует бактериальной колонизации с формированием порочного круга (дилатация бронхов – скопление бронхиального секрета – инфекция – воспаление) [159].

Сложное взаимодействие между иммунным ответом и патогенами в ДП считается важной частью развития и прогноза БЭ у детей [203]. Воспалительные фенотипы могут играть различную роль в патогенезе БЭ у детей, и, соответственно, различные стратегии лечения, должным образом учитывающие эти воспалительные фенотипы, могут быть более эффективными с точки зрения контроля состояния болезни и улучшения прогноза. В некоторых исследованиях сообщалось, что нейтрофильное воспаление ДП с повышенным уровнем провоспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли α и интерлейкин-6, является преобладающим воспалительным фенотипом у детей с БЭ [162]. Провоспалительные цитокины играют роль в миграции циркулирующих нейтрофилов в ДП и тем самым способствуют развитию обострений БЭ.

Другое недавнее исследование продемонстрировало, что нейтрофилы крови запрограммированы на длительное выживание в стабильных БЭ и, таким образом, вызывают стойкое воспаление и инфекцию у пораженных пациентов [50]. Снижение альвеолярной фагоцитарной функции против апоптотических клеток может быть связано с нейтрофильным воспалением, что было выявлено как у детей с БЭ, так и у детей с затяжным бактериальным бронхитом (ЗББ) [148]. Рецидивирующий ЗББ считается фактором риска развития БЭ у детей [70], и общие черты снижения

альвеолярной фагоцитарной функции и нейтрофильного воспаления как при БЭ, так и при ЗББ могут указывать на связь между этими двумя заболеваниями [70; 148]. Кроме того, было обнаружено, что эозинофильное воспаление ДП частично ассоциировано с сопутствующей бронхиальной астмой (БА) и гиперчувствительностью к грибам у детей коренных народов Австралии с БЭ [61].

Воспаление у пациентов с БЭ не ограничивается ДП. Повышенные уровни циркулирующих воспалительных маркеров у детей с БЭ могут указывать на то, что системное воспаление ассоциировано с развитием БЭ у детей [134]. Известно, что степень системного воспаления коррелирует со снижением функции легких у взрослых с БЭ [117]. Таким образом, различия в воспалительных реакциях в ДП могут приводить к формированию различных фенотипов БЭ [68], необходимы долгосрочные исследования для выявления различий в симптомах, обострениях, ответах на лечение и прогнозах БЭ в соответствии с фенотипом, основанном на типах воспалительной реакции.

У пациентов с БЭ уровни оксидативного стресса крови были повышены по сравнению со здоровыми пациентами [66]. Это может быть результатом воспаления в ДП и системного воспаления и указывать на изменение баланса активных форм кислорода у пациентов с БЭ. Избыточная экспрессия нейтрофильных матриксных металлопротеиназ в ДП пациентов с БЭ может играть роль в продолжающемся разрушении ДП с увеличением толщины бронхиальной стенки [194], что приводит к необратимой дилатации бронха (рис. 1.1).



Примечания: ФНО – фактор некроза опухоли, ИЛ – интерлейкин.

Рисунок 1.1. Возможный патогенез бронхоэктазов, не связанных с муковисцидозом [адапт. по 65]

Поражение ДП вследствие респираторных инфекций, особенно в раннем возрасте, может иметь существенное влияние на состав микробиома и ремоделирование ДП, влияя на прогрессирование БЭ [169]. Отсутствуют исследования нарушений микробиома ДП у детей с БЭ в период, когда происходят быстрые и радикальные изменения в иммунной системе, которые могут существенно повлиять на прогноз у детей с БЭ. Кроме того, появление дисфункциональных легочных иммунных клеток у детей с БЭ может играть роль в нарушении клиренса бактерий и длительном воспалении ДП [37]. Дальнейшие исследования, направленные на определение основных иммунологических явлений при БЭ, необходимы для разработки новых методов лечения и улучшения качества жизни детей с БЭ.

Хронический и устойчивый характер респираторного инфекционного процесса у детей с БЭ свидетельствует о наличии биопленок в ДП [71; 243]. Биопленки – это

скопления бактерий, заключенные в матрицу самопродуцируемой и полученной от макроорганизма ДНК, а также экзополимерных веществ. Биопленки обладают повышенной устойчивостью к антибиотикам и иммунному ответу человека, их трудно культивировать. Действительно, при инфекциях, ассоциированных с биопленками, зачастую выявляются отрицательные результаты бактериологических исследований мокроты или жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ), несмотря на наличие клинических признаков инфекции [243].

Биопленки, продуцируемые P. aeruginosa, H. influenzae и другими распространенными респираторными патогенами, были выявлены в образцах из нижних ДП пациентов с МВ [126; 211], тканях бронхов взрослых с БЭ [189] и образцах среднего уха пациентов с хроническим и рецидивирующим средним отитом [178]. Исследования in vitro также продемонстрировали, что такие респираторные патогены, как Str. pneumoniae, H. influenzae и M. catarrhalis, могут продуцировать биопленки [126].

Неспособность уничтожить бактерии в биопленках нижних ДП посредством антибактериальной терапии может привести к стойкому инфекционному процессу, формированию хронического воспаления. Биопленки могут служить резервуаром бактерий, высвобождение которых является триггером обострения БЭ. Для эффективного лечения БЭ необходима разработка дополнительных стратегий борьбы с биопленками, дополняющих стандартные методы лечения. Одна из возможных стратегий может включать более раннее использование азитромицина, который, как известно, снижает образование биопленок in vitro [232], однако это не было доказано in vivo.

Сообщалось об ассоциации дефицита маннозосвязывающего лектина, вызванного мутациями в гене *MBL2,* и рецидивирующими респираторными инфекциями, туберкулезом и наличием БЭ у пациентов с общим вариабельным иммунодефицитом (ИД) [87; 237]. Однако к настоящему времени не установлено корреляции между мутациями *MBL2* и тяжестью течения БЭ, не связанных с МВ, у

детей (оценивались частота обострений, госпитализаций, показатели функции внешнего дыхания (ФВД) и данные КТ) [140]. Кроме того, установлено, что мутации с усилением функции в гене, кодирующем преобразователь сигналов и активатор транскрипции 1 (*STAT1*) ассоциированы с ИД, основными проявлениями которого являются хронический кандидоз кожи, слизистых оболочек и БЭ [129; 231]. Активация матриксной металлопротеиназы-1 мутацией *STAT1* является возможной причиной формирования БЭ [184].

1.4. Клиническая картина

Дети и подростки с БЭ могут иметь широкий спектр клинических симптомов, поскольку причиной развития БЭ является множество заболеваний (табл. 1.2). Клинические проявления БЭ зависят в первую очередь от тяжести заболевания и типа основного заболевания [171].

Клинически БЭ следует заподозрить у детей с рецидивирующим или постоянным «влажным» кашлем продолжительностью более 6 недель [171]. Кроме того, диагноз БЭ весьма вероятен при наличии эпизодов рецидивирующей пневмонии, рецидивирующего бактериального бронхита или кашля, не отвечающего на длительный (более 4 недель) курс антибактериальной терапии [77; 210]. Исключения диагноза БЭ так же требуют дети с БА (в особенности с кашлевым фенотипом), у которых не наблюдается отчетливой положительной динамики на фоне противоастматической терапии [115].

Влажный кашель, являющийся преобладающим симптомом у детей с БЭ, обычно становится хроническим, однако у ряда пациентов на фоне проводимой терапии может быть периодическим, в отличие от кашля у взрослых с БЭ [197]. При продуктивном кашле мокрота обычно гнойная (до лечения), но может быть негнойной, особенно у детей с ПЦД вне обострения [236].

Другим частым симптомом БЭ является одышка в особенности при физической нагрузке. Хотя одышка, как правило, редко встречается в когортах детей, у которых

БЭ были диагностированы на ранней стадии [76; 108], в странах с низким или средним уровнем дохода она наблюдается почти у 81% детей с БЭ. Одышка может отражать гиперреактивность ДП, которая часто встречается у детей с тяжелыми БЭ [197].

Кровохарканье обнаруживается у 1–10% пациентов и является критерием тяжелого течения БЭ [197]. Наиболее часто данный симптом обнаруживается у детей с БЭ в странах с низким или средним уровнем доходов, а также при поздней диагностике БЭ, даже в странах с высоким уровнем доходов [56]. Исследование, проведенное в США с участием 300 детей, поступивших в реанимацию с кровохарканьем, продемонстрировало, что БЭ были причиной у 10% и были независимым фактором риска внутрибольничной смертности. Однако у 85% детей с БЭ в данном исследовании был диагностирован МВ, поэтому его результаты не могут достоверно отражать прогноз пациентов с БЭ, ассоциированными с другими причинами [160].

К другим возможным симптомам, встречающимся у детей с БЭ, относятся признаки, ассоциированные с трахеомаляцией (монофонические свистящие хрипы, стридор, pectus excavatum) и дисфункцией или расщелиной гортани (хриплый голос, стридор) [197].

При физикальном обследовании у детей с БЭ могут быть обнаружены деформация дистальных фаланг пальцев по типу «барабанных палочек» и ногтевых пластин по типу «часовых стекол», цианоз, деформация грудной клетки (вздутие грудной клетки, pectus carinatum). При аускультации у детей с БЭ выслушиваются влажные, сухие свистящие хрипы. Как и другие признаки и симптомы, аускультативные данные зависят от состояния пациента (основного диагноза, наличия или отсутствия обострения) [35; 70].

У детей с БЭ могут наблюдаться задержка роста, а также сопутствующие заболевания, которые нельзя расценивать как маркеры тяжести БЭ. К ним относятся сердечная недостаточность, легочная гипертензия, нарушения сна,

гастроэзофагеальный рефлюкс, психосоциальные проблемы и ухудшение качества жизни [197; 215].

Для детей с БЭ характерны частые обострения, приводящие к ухудшению качества жизни, снижению функции легких при тяжелых обострениях, требующих госпитализации, а также повышению уровня стресса пациентов и их родителей [93].

В таблице 1.3 представлена частота симптомов у пациентов согласно имеющимся к настоящему моменту данным литературы.

Таблица 1.3

Частота симптомов среди детей с бронхоэктазами, не связанными с муковисцидозом [248]

Симптомы / результаты обследований	**Частота среди детей с БЭ**	**Комментарии**	**ОШ для прогнозирования БЭ* (95% ДИ)**
Хронический влажный (продуктивный) кашель	Очень частый	Присутствует у 50% детей с БЭ в развитых странах и доходит до 100% в развивающихся странах, а также у некоторых коренных народов	**527** (45.4-6102)
Рецидивирующий затяжной бактериальный бронхит	Неизвестно (но, скорее, частый)	Диагноз ставится на основании клинических критериев	**18.4** (1.0-349.7)
Рецидивирующая или перенесенная пневмония	Очень частый	Особенно часто встречается в группах населения с ограниченными ресурсами (до 100%)	**22.8** (1.2-424.3)
Хрипы или обратимая обструкция дыхательных путей	Частый (10-66%)	Отличается от классической клинической картины астмы; лечение основывается на клиническом ответе на проводимую терапию	Нет данных
Кровохарканье	Редкий	Отражает тяжелое течение поздних стадий болезни	Нет данных

Таблица 1.3 (продолжение)

Боль в области грудной клетки	Редкий	Симптом, как правило, носит временный характер, а не хронический	Нет данных
Одышка в покое или при физической нагрузке	Значительно разнится среди различных групп населения	Часто встречается в условиях нехватки ресурсов или в связи с задержкой постановки диагноза более тяжелого заболевания	4.3 (0.2-109.7)
Синусит / отит	Значительно разнится среди различных групп населения	Часто ассоциирован с иммунодефицитом, первичной цилиарной дискинезией	Нет данных
Задержка роста	Редкий	Часто встречается в условиях нехватки ресурсов или при задержке постановки диагноза	Нет данных
Трудности с кормлением	Редкий	Предполагает возможность хронического аспирационного синдрома	**22.8** (1.2-424.3)
Симптом «барабанных палочек»	Значительно разнится среди различных групп населения	Нечасто встречается в развитых странах, но обнаруживается почти у 70% детей в условиях ограниченных ресурсов или при задержке постановки диагноза	7.5 (0.3-161.5)
Деформация грудной клетки	Распространенный (15-30%)	Гиперинфляция, гаррисонова борозда, килевидная грудная клетка	4.3 (0.2-109.7)
Дополнительные дыхательные шумы (при аускультации легких)	Неизвестно	Более вероятно при очаговом характере заболевании или во время обострения	7.5 (0.3-161.5)

Таблица 1.3 (окончание)

Влажные хрипы / крепитация	Редкий	Чаще встречаются до лечения антибиотиками, во время обострения, при тяжелой форме заболевания или у пациентов с определенными основными заболеваниями, например, при облитерирующем бронхиолите	10.8 (0.5-218.9)
Рентгенография грудной клетки	Редкий	Низкая чувствительность для выявления БЭ	**41.6** (2.3-750)

Примечания: БЭ – бронхоэктазы, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду, ЖЕЛ – жизненная емкость легких; * **жирный текст** указывает на сильнейшие предикторы БЭ в сравнении с самопроходящим кашлем (на основе исследования с участием 326 австралийских детей с хроническим кашлем)

1.5. Диагностика

Во всем мире отмечается частая несвоевременная диагностика БЭ [171; 197]. В исследовании, проведенном в Италии, F. Santamaria и колл. (2009) было показано, что средний возраст на момент постановки диагноза БЭ составил 7 лет, в то время как средний возраст манифестации симптомов был равен 6 мес. [34]. В развитых странах частыми причинами поздней диагностики БЭ являются несвоевременное направление пациента к пульмонологу или первичная постановка неверного диагноза, а в развивающихся странах – нехватка ресурсов, трудности с доступом к медицинским услугам [154].

1.5.1. Рентгенография органов грудной клетки

Рентгенография органов грудной клетки должна быть выполнена у всех детей с хроническим влажным кашлем [167]. Основная цель данного диагностического

исследования – выявление возможных причин респираторных симптомов, таких как инородное тело (ИТ) в бронхах или пневмония, которые иногда приводят к БЭ. Рентгенография не должна использоваться для исключения БЭ, поскольку имеет низкую чувствительность в диагностике БЭ [239]. В случаях более тяжелого течения БЭ на рентгенограммах можно обнаружить симптом «трамвайных рельсов» (визуализируются расширенные бронхи с утолщенными стенками, параллельные друг другу), кольцевидные тени (если расширенный просвет заполнен воздухом) или кистозные тени (если просвет заполнен слизью) [197].

1.5.2. Компьютерная томография органов грудной клетки

Высокоразрешающая КТ является золотым стандартом для диагностики и определения степени тяжести на основе распространения БЭ (вовлеченность сегментов легкого), перибронхиального утолщения, наличия и размеров слизистых пробок, а также коллапса/консолидации легких [147].

В работе J.J. Meerburg и соавт. (2020) были проанализированы 122 публикации с описаниями наблюдений/серий наблюдений для установления критериев и методов выявления БЭ на КТ и/или МРТ. Авторами по результатам анализа данных сделаны выводы: а) не существует проверенных критериев для диагностики БЭ; б) пороговые значения бронхо-артериального соотношения (BAR) для диагностики БЭ должны соответствовать возрасту; в) для количественной оценки БЭ используется множество различных методов; г) получение и анализ снимков часто не стандартизированы [97].

Расширение бронха определяется путем соотнесения диаметра ДП с сопутствующей легочной артерией, что представляет собой BAR. Долгое время считалось, что бронх является дилатированным при BAR более 1–1,5 [58]. Однако нет единого мнения о том, следует ли использовать внутренние или внешние диаметры ДП для расчета этого отношения. В настоящее время обычно используется внутренний диаметр, однако такое определение не принимает во внимание тот факт, что внутренний диаметр расширенных ДП может оказаться меньше фактического из-

за прикрепления слизи к стенке ДП и спадения слизистой оболочки. В результате при использовании внутреннего диаметра для расчета BAR диагноз БЭ зачастую остается не верифицированным [99; 239]. Таким образом, пока не будут проведены более масштабные сравнительные исследования, предлагается учитывать как внутренний, так и внешний диаметр ДП [97]. Более того, оптимальные пороговые значения для выявления БЭ, по-видимому, зависят от возраста [97; 99; 187]. В более старшем возрасте это соотношение увеличивается, у детей дошкольного возраста, верхняя граница нормы составляет 0,76 [161].

Кроме того, по сравнению с внешним, внутренний диаметр больше зависит от уровня объема легких во время КТ [99; 239]. При объемах легких ниже общей емкости легких BAR будет уменьшаться быстрее, если используется внутренний, а не внешний диаметр ДП [44; 99]. Следовательно, когда КТ выполняется при объемах легких ниже общей емкости легких, БЭ также могут остаться недиагностированными.

Еще одна проблема, связанная с использованием BAR для диагностики БЭ, заключается в предположении, что диаметры артерий остаются неизменными при заболеваниях легких. Однако, вполне вероятно, что существуют условия, которые могут повлиять на диаметр артерий. Система легочной артерии снижает приток крови к пораженным участкам легкого благодаря так называемой реакции гипоксической легочной вазоконстрикции. Возможно изменение диаметра артерий, когда в данный процесс вовлекается большая область легкого или он сохраняется в течение более длительного времени. Следовательно, гипоксическая реакция легочной вазоконстрикции в пораженных участках легких может привести к увеличению BAR. Это является одной из причин гипердиагностики БЭ у пациентов с БА. К другим условиям, способным уменьшить размеры легочных артерий, относят курение и проживание в регионах, расположенных на большой высоте над уровнем моря [59; 216].

Наличие утолщенных и расширенных ДП на периферии легкого является важным признаком БЭ. В норме на периферии легкого ДП малого размера, поэтому в

большинстве случаев они не видны, их диаметр выходит за пределы разрешающей способности КТ. Было показано, что у детей с МВ количество ДП, видимых на КТ грудной клетки, было удвоено по сравнению с КТ здоровых участников исследований [99]. Таким образом, малые ДП становятся видимыми из-за утолщения их стенок.

Для «отсутствия сужения ДП», другого признака БЭ, объективные и чувствительные критерии также отсутствуют. В настоящее время отсутствие сужения визуально определяет врач-рентгенолог. Автоматизированные системы для оценки сужения ДП находятся в стадии разработки [38] и могут стать чувствительным методом выявления БЭ. Основное преимущество использования отсутствия сужения в качестве признака БЭ заключается в том, что оно не требует сравнения с легочными артериями, что делает его важным дополнительным критерием к BAR. Проблемой при анализе сужения ДП является распознавание автоматической системой ДП, заполненных слизью [99].

Следовательно, для объективной и точной диагностики БЭ на КТ необходимы объективные количественные критерии для определения расширения, утолщения и отсутствия сужения ДП. Для этого необходимо разработать базовые значения нормальных размеров ДП, зависящие от возраста и пола. Возможно, в будущих исследованиях технологии КТ с использованием протоколов сверхмалых доз облучения позволят проводить повторные контрольные сканирования или же сканирования здоровых пациентов в рамках исследований, хотя до сих пор существуют этические проблемы в отношении воздействия на детей любого дополнительного облучения, особенно если клинически респираторные симптомы легкие/умеренные.

J. Wu с колл. (2021) опубликовали результаты крупнейшего когортного исследования по оценке нормального BAR у здоровых детей с использованием современных протоколов низкодозного КТ. Они продемонстрировали, что верхний предел BAR у детей при проведении КТ во время бодрствования составляет 0,9, при проведении КТ под общей анестезией – 0,93, предполагая, что BAR выше этого уровня

указывает на расширение ДП или радиологические БЭ. Кроме того, в данном исследовании определили, что существует слабая корреляция между возрастом и BAR у детей, что указывает на то, что использование возрастных пороговых значений улучшит диагностическую точность БЭ [218]. Точность измерения была наивысшей при использовании диаметра от внутренней бронхиальной стенки до артерии, измерения короткой оси для расчета BAR, что подтвердило подход N. Kapur с колл. (2011) [58].

Были разработаны различные шкалы для определения степени тяжести БЭ на основе результатов КТ, такие как шкала M. Bhalla [89], BRICS [234]. В каждой из них более высокие баллы отражают большее BAR и увеличение степени тяжести БЭ.

Система баллов M. Bhalla – это шкала, позволяющая определить степень повреждения легких, обычно используется при МВ и БЭ без МВ. Эта система включает оценку следующих параметров: 1) тяжесть БЭ; 2) степень БЭ (количество пораженных сегментов легкого); 3) перибронхиальное утолщение; 4) степень выраженности слизистых пробок (количество пораженных сегментов легкого); 5) абсцессы или осумкованные скопления жидкости (количество пораженных сегментов легкого); 6) вовлеченность генераций бронхов (БЭ или пробки); 7) количество булл; 8) эмфизема; 9) коллапс / консолидация. Баллы от 0 до 3 были присвоены каждой из первых семи категорий и от 0 до 2 для двух последних категорий. Максимально общий балл составляет 25 и рассчитывается путем сложения баллов по каждому пункту. Оценки были классифицированы как степень 0 (нет), степень I (легкая, 1-9), степень II (умеренная, 10-14) и степень III (тяжелая, 15-18) [89].

Бронхоэктазы обычно определяются как необратимые расширения ДП. Обратимость радиологически выявленных БЭ обсуждалась в ряде сообщений [141; 253] и в нескольких небольших ретроспективных исследованиях, включающих как взрослых, так и детей [199; 223]. Однако в некоторых из этих работ [253] методология получения и анализа изображений не стандартизирована должным образом. Регламентированный протокол объемной КТ необходим для обеспечения

возможности сравнения срезов на идентичных анатомических уровнях между исходным и последующим сканированиями. Если нарушена методика получения и анализа изображений, то БЭ малого размера, видимые на исходном сканировании, могут быть легко пропущены при последующем сканировании. Это особенно актуально для опубликованных ранее результатов исследований, сообщающих об обратимости БЭ [199; 223]. Различия в толщине срезов и/или алгоритмах анализа изображений исходных и последующих КТ также могут привести к «исчезновению» БЭ в ДП. Кроме того, уменьшение утолщения бронхиальных стенок при последующем сканировании мелких периферических ДП после лечения может снизить видимость или привести к исчезновению БЭ из-за ограничений в разрешающей способности. Иногда ДП с нормальным диаметром ошибочно принимают за БЭ из-за утолщенной стенки бронха. Такое утолщение можно обратить при использовании эффективной терапии. Различия в объеме легких между исходной и последующей КТ также могут привести к «исчезновению» БЭ.

Бронхоэктазы, ранее характеризовавшиеся как необратимая дилатация бронхов [81], в настоящее время предлагается определять как патологическую дилатацию бронхов на КТ грудной клетки с фенотипом хронического или рецидивирующего влажного кашля и респираторными обострениями [54; 70]. Исходы БЭ разнообразны, и легкие БЭ, определяемые на КТ у детей потенциально обратимы, если оптимальное лечение начинается на ранней стадии заболевания [70].

Следует рассматривать вопрос о повторном проведении КТ органов грудной клетки, в тех случаях, если результаты КТ могут изменить тактику ведения пациента [114].

1.5.3. Магнитно-резонансная томография

Магнитно-резонансная томография (МРТ) неоднократно предлагалась в качестве надежной безрадиационной альтернативы КТ в диагностике БЭ и ряда других хронических заболеваний легких (ХЗЛ), а распространение высокопольных

3,0 Тл МР-томографов частично решило технические проблемы, такие как длительное время сбора данных, необходимость сотрудничества с пациентом, сердечные и респираторные артефакты и низкое отношение сигнал/шум из-за низкой плотности протонов легких. Более того, функциональная МРТ была предложена для оценки перфузии (динамическая МРТ с усиленным контрастом с внутривенным введением гадолиния), или механики (с помощью техники, контролируемой спирометром), или вентиляции легких (с вдыхаемыми гиперполяризованными газами) или для оценки как перфузии, так и вентиляции без контрастного вещества (с помощью процедуры разложения Фурье), но исследования педиатрических БЭ, не связанных с МВ, немногочисленны. В настоящее время МРТ нельзя использовать для исключения наличия БЭ. Таким образом, требуется проведение множества исследований по поиску критериев для выявления БЭ на МРТ и возможностей мониторинга заболевания [165].

1.5.4. Спирометрия

Известно, что при МВ и БЭ без МВ по данным КТ изменения в легких могут обнаруживаться, в то время как показатели спирометрии соответствуют нормальным величинам [208]. Спирометрия также ограничена необходимостью сотрудничества между исследователем и пациентом, поэтому данные о функциональном состоянии легких у младенцев и дошкольников с БЭ практически отсутствуют.

Всем детям старшего возраста с подозрением на БЭ или подтвержденным диагнозом следует проводить спирометрию при постановке диагноза и в динамике. Наиболее часто у детей с БЭ выявляется обструктивный паттерн, при котором объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) низкий, а форсированная жизненная емкость легких – нормальная [155]. Однако у некоторых детей с БЭ может наблюдаться рестриктивный паттерн.

Спирометрия имеет ограниченную чувствительность в диагностике и оценке степени тяжести БЭ. У детей с легким течением БЭ могут быть нормальные

показатели спирометрии, не коррелирующие с рентгенологической оценкой степени тяжести [163]. У пациентов с БЭ средней и тяжелой степени показатели спирометрии обычно отклоняются от нормы, и, как правило, коррелируют с тяжестью заболевания [54].

1.5.5. Бронхоскопия

Независимо от вероятной этиологии БЭ рядом исследователей рекомендовано проведение гибкой бронхоскопии для исключения ИТ или механической обструкции ДП [80; 120]. Кроме того, бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ), выполняемый во время бронхоскопии, позволяет получить материал из ДП для микробиологического и цитологического исследования. Другие авторы рекомендуют проведение бронхоскопии, если БЭ локализованы в одной доле легкого для исключения ИТ в ДП [196].

Поскольку спонтанное отхождение мокроты у маленьких детей является необычным явлением, клиницистам часто приходится полагаться на бронхоскопию при поиске подходящих образцов из нижних ДП.

1.6. Лечение и ведение пациентов

Хотя БЭ являются основной причиной хронической респираторной заболеваемости и смертности во всем мире, было проведено всего несколько рандомизированных контролируемых исследований по изучению лечения пациентов с БЭ [49; 70; 197]. Лечение БЭ должно охватывать все патофизиологические аспекты и включать диагностику основной этиологии, оценку тяжести заболевания, очистку ДП, антибиотикотерапию и противовоспалительную терапию (табл. 1.4) [185].

Таблица 1.4

Рекомендации по лечению и ведению детей и подростков с бронхоэктазами, не связанными с муковисцидозом, профилактике обострений бронхоэктазов [114]

Рекомендация	**Сила рекомендации**	**Уровень качества доказательств**
Обучение детей и подростков с БЭ регулярному использованию методов/техник очистки дыхательных путей	Сильная	Очень низкий
Не рекомендуется рутинное использование рекомбинантной ДНКазы человека	Сильная	Очень низкий
Не рекомендуется использование бромгексина в плановом порядке	Слабая	Очень низкий
Не рекомендуется рутинное использование маннитола и гипертонического раствора натрия хлорида	Слабая	Очень низкий
Детям и подросткам с обострением БЭ рекомендовано использование курса антибактериальной терапии длительностью 14 дней	Сильная	Средний
Детям и подросткам с рецидивирующими обострениями БЭ рекомендуется проведение длительного лечения антибиотиками (макролидами) для уменьшения частоты обострений	Сильная	Низкое
Рекомендована эрадикационная терапия после первоначального или повторного обнаружения *P. aeruginosa*	Слабая	Очень низкий
Детям и подросткам с БЭ не рекомендовано рутинное использование ингаляционных глюкокортикостероидов с длительно действующими β_2-агонистами или без них в краткосрочной или долгосрочной перспективе, независимо от стабильности или наличия/отсутствия обострения	Слабая	Очень низкий
При рассмотрении возможности хирургического вмешательства рекомендовано учитывать такие факторы, как возраст, симптомы и тяжесть заболевания, локализацию БЭ на компьютерных	Сильная	Очень низкий

Таблица 1.4 (продолжение)

томограммах, этиологию БЭ (влияющую на рецидив заболевания), учреждение, где проводится операция (хирургическая экспертиза и доступность до- и послеоперационной помощи), а также клиническое состояние ребенка		
Необходимо достижение оптимального нутритивного статуса, включая статус витамина D	Слабая	Очень низкий
У детей и подростков с БЭ рекомендовано постоянно поощрять физические упражнения; короткие периоды физических упражнений вряд ли будут иметь долгосрочный эффект	Слабая	Очень низкий
Детям и подросткам с БЭ рекомендовано проведение полного курса вакцинации в соответствии с национальной программой, включая введение пневмококковых вакцин и ежегодную вакцинацию против гриппа, если они не являются частью этой программы	Слабая	Очень низкий
Детям и подросткам с БЭ рекомендовано получение психологической помощи, а также обучение по использованию оборудования, необходимого для терапии	Слабая	Очень низкий
Рекомендовано проконсультировать детей и подростков с БЭ, а также членов их семей по поводу гигиены кашля (респираторной гигиены) и рук; по возможности им следует избегать людей с симптомами респираторных вирусных инфекций	Слабая	Очень низкий
Рекомендован осмотр в амбулаторных условиях каждые 3-6 мес. для мониторинга общего самочувствия, респираторного статуса, включая проведение исследования функции внешнего дыхания (в соответствии с возрастом) и пульсоксиметрии, а также для выявления любых осложнений	Слабая	Очень низкий
Детям и подросткам с БЭ, способным к откашливанию и сбору мокроты, рекомендовано бактериологическое исследование образцов спонтанной или	Слабая	Очень низкий

Таблица 1.4 (окончание)

индуцированной мокроты каждые 6-12 мес. для выявления новых патогенов, особенно *P. aeruginosa,* и для помощи в проведении начальной эмпирической антибиотикотерапии при возможных последующих обострениях БЭ		
Детям и подросткам с БЭ, клинический статус которых постепенно ухудшается, рекомендовано проведение обследования для поиска новых патогенов (микробиологический анализ мокроты или образцов из нижних дыхательных путей) и возможных сопутствующих заболеваний (например, бронхиальная астма, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, белково-энергетическая недостаточность или нарушения сна)	Слабая	Очень низкий
Решение о проведении повторной компьютерной томографии органов грудной клетки принимается индивидуально	Слабая	Очень низкий

Примечания: БЭ – бронхоэктазы.

1.6.1. Антибиотикотерапия

В руководствах по БЭ рекомендуется лечить обострения антибиотиками в течение 10–14 дней [81; 114].

Объединенные австралийские и новозеландские рекомендации по БЭ у детей и взрослых (2015) рекомендуют при нетяжелых обострениях использовать в качестве эмпирического перорального антибиотика первой линии амоксициллин/клавуланат [81].

Поскольку дети часто не могут кашлять с экспекторацией мокроты и проведение анализа мокроты оказывается недоступным, амоксициллин/клавуланат обычно продолжают на протяжении всего курса лечения. Тем не менее, азитромицин с его широким спектром антимикробного действия и удобной ежедневной дозировкой стал популярной альтернативой амоксициллин/клавуланату. Действительно, в некоторых регионах Австралии более 50% детей, перенесших бронхоскопию по

поводу хронического кашля, получали азитромицин в предшествующий обследованию двухнедельный период. В исследовании V. Goyal с соавт. (2019) было продемонстрировано, что курс лечения нетяжелых (негоспитализированных) обострений у детей с БЭ пероральным азитромицином в течение 21 дня не уступал (в пределах 20%) по эффективности амоксициллин/клавуланату. Однако тем, кто получал азитромицин, потребовалось значительно больше времени (средняя разница 4 дня) для полного исчезновения симптомов [42].

Роль антибиотиков в лечении обострений БЭ любой степени тяжести также подвергалась сомнению некоторыми экспертами, которые предположили, что обострения, вызванные вирусами, могут быть самопроходящими [212]. У детей почти половина обострений БЭ связана с вирусами [42; 221]. V. Goyal с колл. (2019) провели исследование, целью которого явилось сравнение использования антибиотиков (амоксициллин/клавуланат и азитромицин) и плацебо в достижении разрешения нетяжелых обострений к 14 дню лечения. Кроме того, они оценивали влияние антибиотиков на продолжительность обострения, время до следующего респираторного обострения, показатель качества жизни (parent cough-specific quality-of-life – PCQOL) [180; 249], системные воспалительные маркеры, спирометрию, микробиологическое исследование образцов из верхних ДП, побочные эффекты, связанные с лечением, а также преобладание тех или иных респираторных вирусов и атипичных бактериальных возбудителей во время обострений. В результате данного исследования было установлено, что пероральный прием амоксициллин/клавуланата в течение 14 дней при нетяжелых обострениях БЭ у детей превосходит плацебо в разрешении симптомов к концу курса лечения и в сокращении продолжительности обострений. Приверженность к лечению была самой высокой в группе амоксициллин/клавуланата. Использование азитромицина был ассоциировано с некоторыми улучшениями в разрешении и продолжительности обострений по сравнению с плацебо, но не соответствовал порогу значимости, определенному в этом исследовании. Хотя оба антибиотика снижали общее количество бактериальных

патогенов в носоглотке на 14 день по сравнению с плацебо, доля бактериальных изолятов с устойчивостью к антибиотикам была значительно выше в группе азитромицина. У 53% пациентов с доступными анализами мазков из носа в начале обострения были обнаружены респираторные вирусы. Таким образом, амоксициллин/клавуланат должен оставаться пероральным антибиотиком первой линии для лечения нетяжелых обострений БЭ у детей, а азитромицин должен использоваться у пациентов с гиперчувствительностью к пенициллину или в случаях плохой приверженности лечению [108].

В недавнем Кокрановском обзоре (2018) было установлено, что длительная терапия макролидами у детей и взрослых БЭ без МВ может снизить частоту обострений и улучшить качество жизни. Однако доказательства были получены в основном исходя из исследований азитромицина, а не других макролидов, и преимущественно среди взрослых, а не детей [164]. Также в настоящее время недостаточно доказательств, чтобы сделать четкие выводы об оптимальной продолжительности лечения макролидами у детей с БЭ без МВ и о том, кому из пациентов рекомендована такая терапия.

Учитывая иммуномодулирующую активность макролидов [138] и продолжительность лечения в различных рандомизированных контролируемых исследованиях с участием детей и взрослых с БЭ без МВ, целесообразно проводить терапию макролидами не менее 3 мес. У пациентов с МВ было показано, что азитромицин наиболее эффективен в первые 12 мес. лечения. Принимая во внимание эти данные и тот факт, что эффект должен быть достигнут до появления резистентности к макролидам [164], оптимальная продолжительность лечения, вероятно, составляет от 3 до 12 мес. [128]. Использование макролидов длительным курсом показано пациентам, у которых отмечается 3 и более обострения БЭ в год, что является прогностическим маркером неблагоприятных исходов и ассоциировано с высокой частотой госпитализаций и смертности [196; 235].

Большинство обострений БЭ лечатся с использованием пероральных антибиотиков [108]. Однако в случае неэффективности пероральной антибактериальной терапии, наблюдающейся примерно у 23% детей с обострениями БЭ, необходима госпитализация с назначением внутривенных антибиотиков и комплекса мер по очистке ДП [63; 236]. Такое лечение может проводиться не только в больнице, но и амбулаторно. С появлением усовершенствованных устройств венозного доступа (порт-систем) для детей стало возможным введение антибиотиков на дому [193]. Преимуществами такой терапии являются минимизация влияния лечения на образ жизни пациента, снижение расходов на пребывание в стационаре [47; 136]. Такой подход для лечения обострений используется у детей с МВ [47; 217]. В исследовании C. O'Rourke, с соавт (2020) были ретроспективно проанализированы данные о 63 детях с БЭ, получавших лечение по поводу тяжелых обострений БЭ. Оценивались длительность внутривенной антибактериальной терапии, сроки разрешения симптомов, нежелательные явления, прием пероральных антибиотиков, а также время до следующего госпитализированного обострения. Не было выявлено статистически значимых различий между пациентами, получавшими лечение преимущественно дома, в сравнении с пациентами, находившимися на стационарном лечении [149].

Хроническая инфекция P. aeruginosa ассоциирована с частыми обострениями БЭ, ухудшением показателей ФВД (ОФВ1, главным образом), трехкратным увеличением смертности и семикратным увеличением риска госпитализации [170; 173]. Устойчивость P. aeruginosa к антибиотикам была определена как ключевой фактор риска тяжелого течения БЭ [173].

Ингаляционные антибиотики предпочтительнее пероральных для долгосрочной терапии в случаях хронической P. aeruginosa инфекции, поскольку осуществляют локализованную доставку в ДП в высокой концентрации с меньшими системными эффектами [67]. Ингаляционный порошок тобрамицина – ингаляционный антибиотик, одобренный для лечения МВ у пациентов с инфекцией, вызванной P.

aeruginosa. Ингаляционный порошок тобрамицина продемонстрировал эффективность и безопасность, сравнимую с небулайзерным раствором тобрамицина, а также такой путь введения был более удобным для пациентов, что повышало приверженность лечению [127]. В исследовании M.R. Loebinger с колл. (2020) было показано, что непрерывное и циклическое лечение с использованием ингаляционного тобрамицина эффективно снижает плотность мокроты у пациентов с БЭ и хронической P. aeruginosa инфекцией [107].

Среди ингаляционных антибиотиков для эрадикационной терапии P. aeruginosa также применяется колистиметат натрия. В работе M. Blanco-Aparicio и соавт. (2019) сообщалось о значительном сокращении обострений и госпитализаций у взрослых с БЭ без МВ после терапии с использованием ингаляционного колистиметата натрия. В данном исследовании также сообщалось, что у 8 из 35 (22,9%) пациентов, получавших двухнедельный курс антибиотиков внутривенно, а также у других 5 пациентов из 50 (10%), принимавших пероральные антибиотики курсом 3 недели, была зарегистрирована эрадикация P. aeruginosa. Среди 67 пациентов, которые затем получали ингаляционный колистиметат натрия, эрадикация P. aeruginosa была достигнута через 3 мес. у 41 пациента (61,2%) и у 27 (40,3%) – через 12 мес. [110].

1.6.2. Глюкокортикостероиды

В случае сосуществования БЭ и БА пациенты должны получать лечение обоих заболеваний [70; 81]. Тем не менее, в повседневной практике ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) с длительно действующими бета-агонистами (ДДБА) или без них часто назначаются пациентам с БЭ, даже если нет четких доказательств сопутствующей БА. Хотя причина, побуждающая врачей применять эту практику, не основанную на доказательствах, не ясна, она может быть связана с ограниченными вариантами лечения, переменным и часто неудовлетворительным ответом на терапию и частыми обострениями БЭ [46].

В исследовании K. Douros с колл. (2020) у большинства пациентов с БЭ были обнаружены клинические и/или спирометрические и/или радиологические данные, указывающие на обструкцию ДП, которая могла быть связана либо с сопутствующей БА, либо непосредственно с БЭ. Трудности выявления БА у детей и отсутствие строгих критериев использования ИГКС при БЭ позволяет врачам принимать, казалось бы, произвольные решения о назначении ИГКС. Зачастую врачи устанавливают диагноз БА, основываясь на оценке терапевтического эффекта использования ИГКС. К сожалению, этот подход не всегда показателен для пациентов с БЭ из-за одновременного использования других возможных вариантов лечения (антибиотики, респираторная терапия) [46]. Некоторые авторы предположили, что ИГКС следует использовать только для детей с признаками Th-2 опосредованного аллергического воспаления ДП, существование которого может быть выявлено или исключено путем оценки уровня эозинофилов и иммуноглобулина Е (IgE) крови с одновременным измерением фракционного оксида азота в выдыхаемом воздухе или без него [70; 172]. Однако БА у детей является гетерогенным заболеванием, возможна неатопическая БА, особенно при сочетании с БЭ. Таким образом, вышеупомянутые маркеры не могут рассматриваться в качестве окончательных диагностических критериев БА [43].

В работе K. Douros с колл. (2020) было определено, что назначение ИГКС должно основываться на наличии эпизодов одышки, мозаичного рисунка на КТ, положительных кожных прик-тестов на аэроаллергены и положительный бронходилатационный тест. Было показано, что из клинических симптомов только одышка влияет на решение о назначении ИГКС [46]. Вероятное объяснение состоит в том, что одышка является довольно нетипичным симптомом при БЭ (8,8-25,0%) [53; 56] и типичным и частым при БА. В то время как свистящие хрипы часто возникают и при БА, и при БЭ [102].

1.6.3. Респираторная терапия

Для улучшения мукоцилиарного клиренса и очищения ДП могут применяться методы респираторной физиотерапии. Основными целями данной терапии являются усиление мобилизации слизи, снижение сопротивления ДП, улучшение вентиляции и газообмена, а также уменьшение работы дыхания. Техники очистки ДП включают постуральный дренаж, перкуссию и вибрацию грудной клетки. За последние десятилетия были разработаны новые методы, такие как интрапульмональная перкуссионная вентиляция (ИППВ), активный цикл дыхательных техник, положительное давление на выдохе (PEP), дыхательные тренажеры, создающие осциллирующее PEP (O-PEP), высокочастотные колебания (осцилляции) грудной стенки, аутогенный дренаж и ассистированный аутогенный дренаж (табл. 1.5) [251].

Таблица 1.5

Руководство по соответствующим возрасту методам очистки дыхательных путей для детей и подростков с бронхоэктазами [158]

Метод	**Преимущества**	**Недостатки**
Все возрастные категории		
Модифицированный постуральный дренаж / постуральный дренаж	Подходит для младенцев и маленьких детей, еще не достигших возраста, при котором могут быть применены более активные методики, либо для тех пациентов, состояние которых не позволяет использовать самостоятельные методики	• Дискомфорт, трудоемкость • Симптомы гастроэзофагеального рефлюкса или одышки • Наличие противопоказаний
Перкуссия и вибрация	Подходит для младенцев и маленьких детей, еще не достигших возраста, при котором могут быть применены более активные методики, либо для тех пациентов, состояние которых не позволяет использовать самостоятельные методики	• Пассивность • Требуют помощника • Дискомфорт, неудобство, ограничивают повседневную активность

Таблица 1.5 (продолжение)

Дети с 1 месяца		
Ассистированный аутогенный дренаж	Требует минимум оборудования	• Требует помощи (содействия) • Сложная методика для освоения и обучения опекунов
Подпрыгивание на фитболе	Приятно для ребенка	• Требуется оборудование
Дети с 1 года		
Игры, в которых нужно выдувать воздух	Приятно для ребенка	–
Хаффинг (резкие выдохи)	Приятно для ребенка	–
Активный цикл дыхательных техник (включая хаффинг)	Независимый, гибкий, не требует оборудования, можно комбинировать с другими методиками	–
PEP-терапия через бутылку	Самостоятельная методика, приятная для ребенка, может послужить мостом к другим формам PEP-терапии, минимальная стоимость	• Необходимо четко следовать инструкциям, чтобы не проглотить воду
Аутогенный дренаж	Самостоятельная методика, оборудование не требуется	• Эффект и ответная реакция необходимы для овладения методикой, включая чувствительность к слуховым и вибрационным сигналам секреции
PEP-маска	Независимая методика, может быть объединена с другими методиками очистки дыхательных путей, полезна для людей с нестабильными или эластичными дыхательными путями	• Положительное давление на выдохе у младенца требует помощи (содействия). • Требуется индивидуальная осведомленность о дыхательных объемах

Таблица 1.5 (продолжение)

		• Для детей младшего возраста, которые боятся маски, этот метод не рекомендован • Цена
PEP-терапия через муншдтук	Независимая методика, может быть объединена с другими методиками очистки дыхательных путей, полезна для людей с нестабильными или эластичными дыхательными путями Может использоваться вместе с небулайзером с гипертоническим раствором (см. ниже) Легко воспроизводится детьми младшего возраста	• Нет четких доказательств пользы PEP-терапии через муншдтук как с зажимом для носа, так и без него • Цена
PariPEP™ с небулайзером	Независимая методика, может быть объединена с другими методиками очистки дыхательных путей, полезна для людей с нестабильными или эластичными дыхательными путями	• Цена
Acapella®	Независимая методика, может быть объединена с другими методиками очистки дыхательных путей, полезна для людей с нестабильными или эластичными дыхательными путями Не зависит от позиции	• Цена
Aerobika™	Самостоятельная методика, можно использовать вместе с небулайзером	• Цена
Физические упражнения	Приятно для ребенка	–

Таблица 1.5 (окончание)

Высокочастотные колебания грудной стенки	Самостоятельная методика	• Тяжелое устройство, нелегко переносить • Цена
Дети с 4 лет		
Flutter®	Самостоятельная методика	• Эффективность от использования зависит от угла, поэтому более удобен для детей старшего возраста (с 8 лет) • Цена

Примечания: PEP – положительное давление на выдохе.

Методы респираторной физиотерапии используются в соответствии с возрастом пациента и течением/стадией заболевания, выбор конкретной техники должен быть индивидуализированным. Кокрановский обзор эффективности методов очистки ДП (6 исследований у взрослых и 1 исследование у детей со стабильными БЭ, доказательства низкого качества) продемонстрировал, что они безопасны как для детей, так и для взрослых со стабильным течением БЭ, улучшают отхождение мокроты и уменьшают выраженность других респираторных симптомов, улучшают показатели функции легких и качества жизни [157].

Кроме методов респираторной физиотерапии для очистки ДП может применяться санационная бронхоскопия, позволяющая значительно снизить задержку мокроты в ДП, уменьшить выраженность ежедневных симптомов (кашля и экспекторации мокроты). Санационная бронхоскопия, проведенная у пациентов с обострением БЭ, позволила увеличить время до следующего после выписки обострения, в особенности у группы пациентов с выраженными хроническими респираторными симптомами [60].

Всем пациентам с БЭ должны быть предоставлены рекомендации по индивидуальному плану физических нагрузок. Польза такого рода программ

упражнений была продемонстрирована в исследованиях среди взрослых с БЭ. Отмечалось уменьшение обострений БЭ, улучшение переносимости физических упражнений, уменьшение одышки и утомляемости [213] и улучшение качества жизни [130]. В систематическом обзоре B. Joschtel с колл. (2018). пришли к выводу, что физические упражнения способствуют улучшению состояния сердечно-сосудистой системы и качества жизни детей с БА и МВ [104], однако требуется проведение подобных исследований для детей с БЭ.

Текущие рекомендации по лечению БЭ у детей и взрослых подчеркивают важность регулярной физической активности (ФА) для улучшения работы сердечно-сосудистой системы и повышения качества жизни [80]. Тем не менее, большинство детей с БЭ не соблюдают рекомендации общественного здравоохранения по ФА, а именно 60 минут или более ФА от умеренной до высокой интенсивности ежедневно. В исследовании B. Joschtel и соавт. (2019), используя акселерометр для количественной оценки привычной ФА, авторы выявили стабильно низкие уровни ежедневной ФА от умеренной до высокой интенсивности у 36 детей с БЭ. Рекомендованных уровней ФА (60 минут ежедневно) достигли только два ребенка (5,6%) среди пациентов с БЭ и 42% здоровых детей группы сравнения [188].

1.6.4. Мукоактивные препараты

Ингаляции с мукоактивными препаратами широко используются в лечении ХЗЛ, в том числе у пациентов с БЭ, обеспечивая улучшение свойств слизи и мукоцилиарного клиренса [176]. К таким препаратам относят N-ацетилцистеин, гипертонический солевой раствор, маннитол и рекомбинантную дезоксирибонуклеазу человека (рчДНаза). Однако данных о влиянии различных мукоактивных агентов на респираторные заболевания, за исключением МВ, недостаточно.

Ингаляции N-ацетилцистеина снижают вязкость слизи в ДП и деполимеризует олигомеры муцина за счет гидролиза дисульфидных связей [179]. Кроме того, доказано, что N-ацетилцистеин эффективен в ингибировании образования биопленок

и снижении жизнеспособности бактерий в биопленках при лечении инфекций ДП [238]. Однако доказательств эффективности N-ацетилцистеина, особенно у детей с БЭ, недостаточно, и, возможно, лучше избегать рутинного использования данных муколитиков [177].

Действие маннитола основано на улучшении реологии слизи и увеличении гидратации перицилиарного слоя ДП [179]. Ингалируемый маннитол влияет на улучшение свойств мокроты, включая содержание твердых веществ, поверхностное натяжение и вязкоупругие свойства мокроты [91]. Однако следует соблюдать осторожность при ингаляциях с маннитолом, поскольку они могут провоцировать развитие бронхоспазма и приступа кашля. Исследования, посвященные эффективности ингаляционного маннитола у детей с БЭ, ограничены.

Ингаляции гипертонического раствора улучшают клиренс ДП, а также могут быть эффективными в уменьшении кашля у детей, жалующихся на избыточную секрецию, за счет улучшения вязкоупругих свойств слизи [179]. Однако такие ингаляции также могут спровоцировать кашель и бронхоспазм, поэтому необходимо соблюдать некоторые меры предосторожности, когда пациенты жалуются на дискомфорт при вдыхании гипертонического раствора [139]. Исследования по оптимальной дозировке и продолжительности ингаляции гипертонического солевого раствора у детей с БЭ отсутствуют.

Дорназа альфа – это высокоочищенный раствор рчДНазы, фермента, избирательно расщепляющего ДНК. Гнойная мокрота имеет высокую концентрацию ДНК, что увеличивает ее вязкость и затрудняет выведение. Было опубликовано несколько сообщений об использовании ингаляционной рчДНазы у детей с БЭ [144]. В одном исследовании было продемонстрировано, что ежедневные ингаляции 2,5 мг рчДНазы 14-летними детьми с синдромом Зиверта-Картагенера способствовало уменьшению объема мокроты в течение 72 часов после лечения в сочетании с улучшением функции легких в течение 4 недель после лечения [94]. В серии

наблюдений N.M. El-Abiad и соавт. (2007) на фоне проведения такого же лечения было отмечено улучшение легочной функции и качества жизни у пациентов с ПЦД [109].

1.6.5. Таргетная терапия, ингибирование нейтрофилов

Поскольку нейтрофилы являются доминирующими клетками, участвующими в патогенезе БЭ, терапия, подавляющая нейтрофильный ответ, может замедлить прогрессирование БЭ. Нейтрофильная эластаза, катепсин С и β-рецептор интерлейкина 8 (CXCR2) являются ключевыми компонентами привлечения и хемотаксиса нейтрофилов, следовательно, ингибиторы этих субстратов являются потенциальными мишенями для новых методов лечения. Недавно был опубликован исчерпывающий обзор существующих, новых и появляющихся методов лечения, включая противовоспалительную терапию [69].

1.6.6. Хирургическое лечение

Оптимальные сроки и показания к хирургическому лечению у детей с БЭ в настоящее время четко не определены, в то время как неэффективность двухлетнего лечения считается критерием необходимости хирургического лечения у взрослых с БЭ [168]. Хирургическое лечение БЭ у детей может иметь место у пациентов с персистирующими поражениями, отсутствием улучшения после медицинских вмешательств (обострения БЭ чаще чем два раза в год в течение как минимум двух лет подряд), стойкими симптомами, несмотря на проводимую терапию, изменение перфузии на сцинтиграфии или тяжелое и рецидивирующее кровохарканье, не контролируемое эмболизацией бронхиальной артерии [48; 233]. В исследовании A.E. Balci и соавт. (2014) среди 11 детей в возрасте до 16 лет и 75 пациентов старше 16 лет было показано, что хирургическая резекция БЭ может быть эффективной для улучшения симптомов [48]. Исследование D. Coutinho с колл. (2016) также продемонстрировало, что хирургическая резекция локализованных БЭ безопасна и может улучшить качество жизни большинства пациентов с БЭ, как взрослых, так и

детей [233]. Необходимы исследования долгосрочного влияния хирургического лечения на функцию легких, частоту обострений и рост у детей с БЭ.

В наблюдении E.T. Mindaye и соавт. (2020) ребенку 10 лет была проведена пульмонэктомия ввиду наличия диффузных БЭ, с гнойно-деструктивными изменениями в левом легком и отсутствием эффекта от медикаментозной терапии. Авторы отмечают, что хирургическое вмешательство является последним вариантом лечения БЭ, особенно у детей, однако в некоторых случаях очень трудно сохранить легкое, которое было необратимо разрушено. Данный факт подчеркивает важность своевременной ранней диагностики и мультидисциплинарного подхода к пациентам с БЭ [174].

Несмотря на то, что симптомы могут уменьшиться или исчезнуть после резекции доли легкого или целого легкого, хирургическое лечение остается спорным, и следует проявлять большую осторожность в отношении этого решения, особенно у детей.

Малоинвазивные оперативные вмешательства характеризуются более быстрым восстановлением в послеоперационном периоде и лучшими исходами. Установленные преимущества видеоассистированной торакоскопической хирургии включают менее выраженный послеоперационный болевой синдром, менее продолжительную длительность госпитализации и небольшой косметический дефект. Более того, данный подход помогает предотвратить долгосрочные осложнения, связанные с торакотомией, такие как сколиоз, слабость мышц плечевого пояса и деформации грудной стенки [227]. Таким образом, пациентам, страдающим БЭ с тяжелыми нарушениями ФВД, можно безопасно выполнять видеоассистированное торакоскопическое хирургическое вмешательство [228]. Роботизированная лобэктомия легких у детей осуществима и безопасна, обладает хорошей визуализацией. Однако размеры инструментов ограничивают его использование в грудных клетках малого размера [226].

1.7. Прогноз и профилактика

В ретроспективном исследовании D. Sibanda с соавт. (2020) были проанализированы данные о 31 взрослом в возрасте 20-40 лет, которым в детском возрасте был установлен диагноз БЭ. У данных пациентов БЭ были диагностированы в среднем в возрасте 4,5 лет с помощью КТ (68%), бронхографии (26%) и рентгенографии (6%). У 6 пациентов (19%) в детском возрасте наблюдалась задержка психомоторного развития, 9 пациентов (29%) в зрелом возрасте страдали психическими заболеваниями или имели инвалидность. Четыре пациента (13%) умерли, четверо (13%) имели тяжелую дыхательную недостаточность (ДН) в зрелом возрасте, 17 (54%) имели стойкие или рецидивирующие респираторные симптомы, и лишь семь (23%) не имели симптомов. Данное исследование подчеркивает проблемы, связанные с переходом пациентов с ХЗЛ от педиатра под наблюдение к терапевту. Две трети пациентов не имели никаких упоминаний о БЭ в их медицинских картах после перехода во взрослое амбулаторное звено, только пять пациентов были осмотрены взрослым пульмонологом, и только четыре пациента получали постоянную регулярную медицинскую помощь. Детские диагнозы БЭ часто не включались в списки проблем взрослых в новых медицинских картах, что приводило к неадекватному лечению обострений БЭ [36].

Помимо антибактериальной терапии и улучшения мукоцилиарного клиренса важной в профилактике обострений БЭ является вакцинопрофилактика. Показана иммунизация вакцинами, защищающими от Str. pneumoniae, H. influenzae, M. tuberculosis, B. pertussis и вируса гриппа [121].

Известно, что пациенты с БЭ подвержены более высокому риску тяжелых инфекций, включая инвазивную пневмококковую инфекцию и грипп. Следовательно, предотвращение данных инфекций является ключевым моментом в возникновении БЭ, профилактике обострений БЭ и минимизации вторичных осложнений. Дети с риском развития БЭ и уже имеющимися БЭ должны быть отнесены к группе высокого риска тяжелого течения данных инфекций, таким образом, им рекомендована

обязательная вакцинация или пассивная иммунизация (в случае респираторно-синцитиальной инфекции) [186].

Рекомендовано обучение пациентов с БЭ, включая объяснение особенностей их заболевания, методы распознавания инфекционных обострений, важность лечения и профилактики обострений, а также составление индивидуального терапевтического плана [196].

Нутритивный статус пациента является общепризнанным важным фактором, определяющим исходы функционального состояния легких у детей с МВ. БЭ часто встречается среди социально и экономически неблагополучного населения, таким образом, у пациентов может формироваться белково-энергетическая недостаточность. Исследований по питанию взрослых с БЭ очень мало, а у детей с БЭ без МВ – ни одного. Энергетическая потребность у пациентов с БЭ может быть высокой, следовательно, им может потребоваться нутритивная поддержка. В единственном исследовании по данной тематике с участием 30 взрослых пациентов с БЭ, проходящих программу легочной реабилитации, проводилось сравнение исходов при добавлении высокобелковых нутритивных добавок и без них. Было выявлено, что коррекция питания у пациентов с БЭ улучшила состав тела, минеральную плотность костей, мышечную силу и качество жизни [191].

Известно, что, как и при других детских ХЗЛ (например, при МВ и БА), госпитализации по поводу обострений БЭ у детей экономически затратны как для системы здравоохранения в целом, так и для семей пациентов в частности. Учитывая, что данные обострения могут быть предотвращены, дополнительных затрат потенциально можно избежать. В работе V. Goyal с соавт. (2020) опубликовали информацию о средней стоимости госпитализации по поводу обострения БЭ у детей, составившую 30182 австралийских доллара. Авторы в своем исследовании сделали вывод, что более молодой возраст на момент госпитализации и более тяжелое течение БЭ были ассоциированы с более высокими затратами, в то время как лечение амбулаторно на дому значительно снизило расходы [88]. Таким образом, используя

научно-обоснованные методы профилактики, которые уменьшают частоту обострений БЭ, такие как методы очистки ДП, физические упражнения, антибиотики (в том числе их внутривенное введение на дому; назначение макролидов длительным курсом), вакцинация, выявление и лечение основного заболевания может позволить уменьшить расходы.

ГЛАВА 2. ПАЦИЕНТЫ, МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ТЕРАПИЯ

Диссертационное исследование выполнено в период с сентября 2017 по январь 2022 гг. на кафедре педиатрии (зав. кафедрой – д.м.н. Д.Ю. Овсянников) медицинского института (директор – д.м.н., профессор А.Ю. Абрамов) Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования РФ (ректор – д.ю.н., д.э.н., профессор О.А. Ястребов) на клинических базах кафедры, учреждениях Департамента здравоохранения Москвы: Морозовской детской городской клинической больнице (главный врач – к.м.н. В.В. Горев), Детской инфекционной клинической больнице № 6 (главный врач – к.м.н. О.И. Жданова), Детской городской клинической больнице №9 им. Г.Н. Сперанского (главный врач – д.м.н., профессор А.А. Корсунский).

Основным материалом для данной работы послужили собственные клинические наблюдения и анализ историй болезни 67 пациентов с БЭ, не связанными с муковисцидозом, госпитализированных в клиники Москвы (Морозовскую детскую городскую клиническую больницу, Детскую инфекционную клиническую больницу № 6, Детскую городскую клиническую больницу №9 им. Г.Н. Сперанского Департамента здравоохранения Москвы), Санкт-Петербурга (Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ленинградскую областную клиническую больницу, Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детскую городскую больницу Святой Ольги»), Ярославля (Детскую клиническую больницу №1), архива кафедры педиатрии Медицинского института Российского университета дружбы народов.

2.1. Пациенты, дизайн исследования, верификация диагнозов

2.1.1. Пациенты

Пациенты проходили лечение в период с 2017 по 2022 гг. на клинических базах кафедры педиатрии медицинского института РУДН наблюдались и получали лечение 53 пациента. В исследовании были включены 67 детей (35 мальчиков, 32 девочки), в возрасте от 11 мес. до 17 (средний возраст 8,95±4,60 [95% ДИ 7,83–10,08]) лет с БЭ различной этиологии (рис. 2.1).

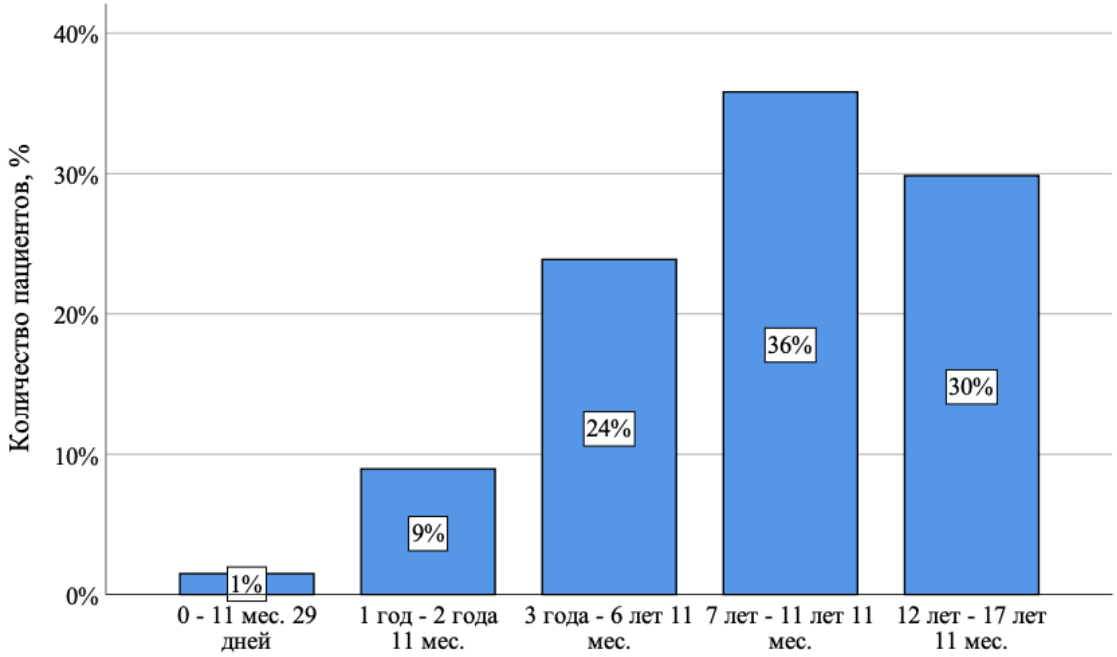


Рисунок 2.1. Распределение пациентов по возрасту на момент поступления под наблюдение

Критерии включения: наличие стойких (более 6 мес.) БЭ по данным КТ органов грудной клетки; возраст от 0 до 17 лет 11 мес.

Критерии исключения: установленный диагноз МВ; отсутствие БЭ по данным КТ органов грудной клетки; транзиторная дилатация бронхов (менее 6 мес.) при респираторных инфекциях [14]; возраст старше 18 лет.

Дебют респираторных симптомов, ассоциированных с наличием БЭ или основного заболевания, ставшего причиной БЭ, у большинства (59,7%)

обследованных детей приходился на возраст до 3 лет (медиана (Me) – 2,00; интерквартильный размах (ИКР) – 0,00-3,65).

2.1.2. Дизайн исследования

Дизайн исследования – открытое неконтролируемое нерандомизированное когортное проспективное многоцентровое сравнительное исследование.

Работа проводилась в 6 этапов (рис. 2.2).



Рисунок 2.2. Дизайн исследования

2.1.3. Критерии диагнозов, распределение пациентов

Диагноз БЭ и ассоциированных с ними заболеваний устанавливался на основании нижеперечисленных соответствующих диагностических критериев, актуальных международных и отечественных согласительных документов и клинических руководств.

Бронхоэктазы: продуктивный кашель, гнойная мокрота, локальные влажные хрипы, рецидивы воспалительного процесса в патологически измененных участках легких; стойкие (более 6 мес.) расширения бронхов с выраженными структурными изменениями их стенок и функциональной неполноценностью по данным КТ легких [32; 83].

Постинфекционные БЭ (ПИБЭ): критерии БЭ, наличие в анамнезе тяжелых инфекций нижних ДП (тяжелая пневмония, в том числе деструктивные формы с плевритом), коклюша; диагностированные постинфекционный облитерирующий бронхиолит (ПИОБ) или ЗББ [205; 206].

Постинфекционный облитерирующий бронхиолит: острый бронхиолит в анамнезе; одышка, малопродуктивный кашель, крепитация и мелкопузырчатые хрипы в легких при аускультации продолжительностью более 6 недель после острого эпизода; стойкая необратимая обструкция ДП по результатам спирометрии и бронходилатационного теста; мозаичность легочного рисунка за счет множественных областей повышенной прозрачности и сниженной васкуляризации, признаки «воздушной ловушки» на КТ, выполненной с экспираторным сканированием; соответствие морфологического диагноза (по результатам биопсии легких) критериям констриктивного бронхиолита; исключение МВ, ПЦД, ВПР легких, туберкулеза, ИД [23].

Затяжной бактериальный бронхит: продуктивный кашель продолжительностью более 4 недель, положительная бактериальная культура в ЖБАЛ или процент нейтрофилов в ЖБАЛ более 3,5%, разрешение кашля при

проведении антибиотикотерапии в течение 2-4 недель, отсутствие альтернативной этиологии кашля [9].

Первичная цилиарная дискинезия: характерная клиническая картина (симптомы необъяснимого респираторный дистресс-синдрома (РДС) новорожденных у доношенного ребенка, круглогодичный ежедневный кашель, манифестирующий до 6 мес. жизни, круглогодичная ежедневная заложенность носа, манифестирующая до 6 мес. жизни, дефекты латерализации внутренних органов); изменение частоты и/или паттерна биения ресничек в биоптате из полости носа или бронха при световой высокоскоростной видеомикроскопии, а также в культуре клеток при скоростной видеомикроскопии и трансмиссионной электронной микроскопии (ТЭМ); обнаружение патогенной мутации в гене, ответственном за развитие ПЦД, при генетическом исследовании [16; 111; 112].

Синдром Вильямса-Кэмпбелла (СВК): рецидивирующие респираторные инфекции, бронхообструктивный синдром, при бронхоскопии и/или КТ (у детей старшего возраста на вдохе и выдохе) выявляются отсутствие или недоразвитие хрящевых колец бронхов на уровне от 2-й до 6-8-й генераций, что приводит к коллапсу ДП, наличие БЭ дистальнее коллабированных бронхов [74; 220].

Бронхиальная астма: у детей до 6 лет, в соответствии с международными рекомендациями по БА у детей PRACTALL (Practical Allergology Pediatric Asthma Group) включают следующие критерии: 1) бронхиальная обструкция; 2) клинические проявления атопии (атопический дерматит, аллергический ринит, конъюнктивит, пищевая аллергия); 3) эозинофилия и/или повышенный уровень общего IgE в крови; 4) специфическая IgE-опосредованная сенсибилизация к пищевым аллергенам в грудном и раннем детском возрасте и к ингаляционным аллергенам в последующем; 5) сенсибилизация к ингаляционным аллергенам в возрасте до 3 лет, прежде всего к бытовым аллергенам в домашних условиях; 6) наличие БА у родителей [98].

У детей старше 6 лет, наряду с данными анамнеза и характерной симптоматикой в виде свистящих хрипов, одышки, чувства заложенности, стеснения в груди, кашля,

затрудненного дыхания, для постановки диагноза БА было необходимо наличие дополнительно доказанной обратимой обструкции ДП при проведении спирометрии и пробы с бронхолитиком (прирост ОФВ1 более 12% и/или 200 мл) или суточного разброса пиковой скорости выдоха (более 13%) при проведении пикфлоуметрии в течение не менее 2 недель. Тяжесть БА у пациентов, получающих лечение, оценивалась ретроспективно согласно необходимому для контроля симптомов и обострений объема терапии [123].

Аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА): обязательные критерии (должны присутствовать оба): положительный кожный тест на аспергиллез I типа или повышенные уровни IgE к грибам рода Aspergillus, повышение уровня общего IgE более 1000 МЕ/мл; другие критерии (по крайней мере, два из трех): наличие антител IgG к грибам рода Aspergillus или преципитирующих антител, наличие транзиторных или персистирующих затенений в легких на рентгенограмме органов грудной клетки, эозинофилия (более 500 клеток/мкл) [39].

Инородные тела: обнаружение ИТ в бронхах посредством эндоскопического исследования и/или КТ [64].

Хроническая гранулематозная болезнь (ХГБ): рецидивирующие бактериальные и грибковые инфекции, в том числе рецидивирующая пневмония, снижение выработки перекиси водорода фагоцитами при проведении теста гистохимического восстановления нитросинего тетразолия [244].

ВИЧ-инфекция: положительные серологические исследования и ПЦР крови на ВИЧ [13].

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ): клинические симптомы, вызывающие беспокойство больного (при условии правильного и одинакового понимания этих симптомов врачом и больным или родителями/опекунами); изменения со стороны слизистой оболочки пищевода по данным эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС); у детей в возрасте старше 1 года с пищеводными проявлениями ГЭРБ – положительный ответ на пробную терапию

ингибиторами протонной помпы в течение 4-8 недель; данные инструментальных методов исследования, подтверждающих рефлюкс (24-часовая-pH-импедансометрия); наличие типичных/атипичных симптомов или осложнений ГЭРБ [198].

Бронхолегочная дисплазия (БЛД): искусственная вентиляция легких (ИВЛ) на первой неделе жизни и/или респираторная терапия с постоянным положительным давлением в ДП через носовые катетеры; терапия кислородом более 21% в возрасте 28 дней и старше; ДН, бронхообструктивный синдром в возрасте 28 дней и старше; интерстициальный отек, чередующийся с участками повышенной прозрачности легочной ткани, фиброз, лентообразные уплотнения при рентгенографии органов грудной клетки [10]. Степень тяжести БЛД определяется на основании режима и длительности кислородотерапии в возрасте 36 недель или 56 дней постконцептуального возраста в зависимости от гестационного возраста [153].

Синдром «мозг-легкие-щитовидная железа» (СМЛЩЖ): сочетание неврологических симптомов (задержка моторного развития, мышечная гипотония, атаксия, гиперкинезы) и/или гипотиреоза и/или респираторной патологии (РДС новорожденных, в том числе у доношенных детей, рецидивирующие респираторные инфекции, интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ), острый РДС); обнаружение мутаций в гене *NKX2.1* при генетическом исследовании [22].

Критерии обострения БЭ: усиление респираторных симптомов (усилении кашля и/или увеличении количества мокроты и/или появлении гнойной мокроты) в течение более 3 дней в сочетании с гематологическими (нейтрофильный лейкоцитоз) и биохимическими (повышение уровня С-реактивного белка – СРБ) маркерами бактериальной инфекции [11; 114].

Для оценки *тяжести течения БЭ* нами была принята следующая градация: легкая степень тяжести – наличие до 4 обострений БЭ в год, средняя – от 4 до 6, тяжелая – более 6.

2.2. Методы

2.2.1. Эпидемиологический и клинико-анамнестический методы, объективное и лабораторное исследование

В период с 2017 по 2020 гг. в Морозовскую детскую городскую клиническую больницу были госпитализированы 441305 человек, из них в пульмонологическое отделение 7123.

При сборе анамнеза проводился расспрос родителей, опекунов или ближайших родственников ребенка, анализировалась медицинская документация детей с результатами обследования до поступления под наблюдение (амбулаторные карты, выписки из стационаров).

Все пациенты с хроническим кашлем оценивались по шкале PICADAR (табл. 2.1) [202]. Основанием для лабораторно-инструментальной диагностики ПЦД являлась оценка по данной шкале более 5 баллов.

Таблица 2.1

Предиктивная шкала для выявления симптомов первичной цилиарной дискинезии PICADAR [202]

Вопрос	Балл
– Родился пациент доношенным?	2
– Были ли у пациента респираторные симптомы в раннем неонатальном периоде (тахипноэ, кашель, пневмония)?	2
– Был ли пациент госпитализирован в отделение интенсивной терапии новорожденных?	2
– Имеется ли у пациента аномальное расположение внутренних органов (обратное или неопределенное)?	4
– Имеется ли у пациента врожденный порок сердца?	2
– Имеется ли у пациента круглогодичный ринит?	1
– Имеются ли у пациента хронические симптомы со стороны органа слуха: экссудативный отит, серозный отит, снижение слуха, перфорация барабанной перепонки?	1

Проводился физикальный осмотр детей, включавший пальпацию, перкуссию и аускультацию. Оценка переносимости физической нагрузки проводилась у детей

старше 4 лет посредством 30-секундного «сесть-встать» теста [229]. При проведении теста пациенты в течение 30 секунд выполняли повторные приседания: сначала садились на стул таким образом, чтобы углы сгибания в коленном и тазобедренном суставах составляли 90 градусов, затем вставали с него. Высота стула определялась в соответствии с ростом ребенка. У детей младше 4 лет под непереносимостью физической нагрузки понималось возникновение респираторных симптомов на фоне повседневной активности (во время ползания, ходьбы, бега).

Пациентам проводились общеклинические лабораторные исследования: общий клинический и биохимический анализы крови, пульсоксиметрия, в том числе пролонгированная, серологические исследования и ПЦР крови для исключения или подтверждения инфекционной патологии, включая ВИЧ-инфекцию.

По показаниям для верификации или исключения ГЭРБ выполнялась ЭГДС, суточная pH-метрия, внутрипищеводная комбинированная импедансо-pH-метрия.

У пациентов с рецидивирующим бронхообструктивным синдромом, с подозрением на БА проводилось исследование аллергостатуса. У 24 детей методом иммуноферментного анализа оценивались уровень общего IgE, у 20 – уровни специфических IgE к ингаляционным аллергенам, у 3 – кожные пробы.

У 11 детей старше 7 лет для функциональной оценки дыхательной системы, оценки эффективности терапии БА проводилось исследование ФВД (спирометрия).

Исследование иммунного статуса по показаниям проводилось у 47 пациентов. Гуморальный иммунитет был исследован у 47 пациентов (определение общих иммуноглобулинов G, M, A), клеточный иммунитет – у 38 пациентов. Данных за комбинированный и гуморальный иммунодефициты получено не было. Для верификации ХГБ методом проточной цитометрии проводилось исследование фагоцитоза (тест гистохимического восстановления нитросинего тетразолия, измерение выработки перекиси водорода фагоцитами).

Для верификации АБЛА у 2 пациентов исследовался уровень специфических IgE и IgG к грибам рода Aspergillus.

Для исключения МВ у 45 пациентов проводилась потовая проба. Неонатальный скрининг был проведен всем детям, рожденным после 2006 г. Все пациенты предоставили данные о вакцинации, пробы Манту, Диаскинтеста при поступлении в больницу.

Наблюдавшиеся дети по показаниям консультировались специалистами: неврологом, кардиологом, оториноларингологом с проведением аудиометрии, гастроэнтерологом, торакальным хирургом, генетиком.

2.2.2. Имидж-диагностика

Всем пациентам проводилась рентгенография органов грудной клетки в прямой и, по показаниям, в боковой проекции. Также ретроспективно анализировались рентгенограммы детей, выполненных до поступления под наблюдение.

Всем пациентам с диагностической целью для выявления БЭ была проведена КТ органов грудной клетки в фазе физиологического или медикаментозного сна на мультиспиральных томографах «Discovery™ CT750 HD» (General Electric Healthcare, Великобритания), «Aquilion Prime» (Toshiba, Япония). При проведении сканирования соблюдались следующие физико-технические условия: напряжение 100 кВт, экспозиция (один срез) 120 мАс, скорость сканирования 10 мм/сек. Для детального уточнения морфологического состояния паренхимы, бронхов, сосудов применялась методика высокоразрешающей КТ. Всем больным выполнялась методика отдельных срезов с последующим определением плотности легочной ткани по шкале Хаунсфилда. Ряду пациентов для оценки динамики на фоне проводимой терапии была проведена повторная КТ органов грудной клетки.

Расширение бронха определяли на основании ≥1 из следующих КТ-признаков: 1) соотнесения диаметра ДП с сопутствующей легочной артерией, представляющего собой BAR, диагностическим считали показатель BAR >0,8 (внутренний просвет ДП по сравнению с соответствующим им просветом легочной артерии, симптом «перстня»); 2) отсутствия постепенного уменьшения диаметра бронхов по

направлению к периферии (симптом «трамвайных рельсов»); 3) видимости бронхов на расстоянии <1 см от плевры. Также в качестве косвенных признаков БЭ оценивали: 1) утолщение стенок бронхов (маркер воспаления); 2) задержку слизи в бронхах; 3) симптом «мозаичной перфузии»/«воздушной ловушки», видимый на компьютерных томограммах при исследовании во время выдоха (маркер облитерирующего бронхиолита) Критерием БЭ была величина BAR более 0,9 [114; 218]. Тракционными определяли БЭ, возникающие вследствие механического растяжения бронхов из-за фиброза окружающей паренхимы легкого (например, как результат длительно существующего ателектаза) [14; 27].

2.2.3. Бронхоскопия, исследование жидкости бронхоальвеолярного лаважа

Бронхоскопия проводилась торакальными хирургами с помощью видеобронхоскопа «Pentax EB-1170K» («PENTAX Corporation», Япония) у 57 больных с целью диагностики или исключения таких причин БЭ как ИТ ДП, ВПР ДП. Кроме того, посредством бронхоскопии 13 детям проводилась биопсия слизистой оболочки бронхов/трахеи (для диагностики ПЦД), получения ЖБАЛ для микробиологического и цитологического исследования.

Пациентам по показаниям при обострении БЭ также проводилась санационная бронхоскопия, у ряда детей бронхоскопия проводилась повторно.

Исследования выполнялись в отделении торакальной хирургии МДГКБ (зав. отд. – Топилин О.Г.).

2.2.4. Микробиологический метод

Всем пациентам проводилось бактериологическое исследование мокроты и/или аспиратов трахеобронхеального дерева взятых посредством бронхоскопии. Исследования были выполнены в микробиологических лабораториях медицинских учреждений, где пациенты получали стационарное лечение по поводу БЭ.

Бактериологическое исследование выполняли в соответствии с приказом Министерства здравоохранения СССР № 535 МЗ СССР от 22.04.1985 г. «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений».

Степень роста определялась в пересчете на 1 мл отделяемого (КОЕ/мл). Количество бактерий выражали в десятичных логарифмах. Этиологически значимым считался возбудитель, выделявшийся в титре более 10^4 КОЕ/мл. Для грамотрицательной микрофлоры (P. aeruginosa), нетуберкулезных микобактерий любое количество колоний, определенное по результатам микробиологического исследования, расценивалось как положительный результат анализа.

Материал для культурального исследования (ЖБАЛ, мокроту) засевали на среду хромогенный агар, посевы инкубировали в термостате в течение 4 дней. Полученные культуры грибов рода Aspergillus идентифицировали по морфологическим признакам.

2.2.5. Исследование ресничек респираторного эпителия

У 22 пациентов проводилось исследование двигательной активности ресничек цилиарного эпителия (у 13 детей эпителий трахеи/бронхов, у 22 детей эпителий носа) методом цифровой высокоскоростной видеомикроскопии с помощью видеокомплекса, состоящего из микроскопа светового лабораторного универсального «Биомед-6» («Биомед-сервис», РФ), цифровой высокоскоростной видеокамеры «BMR-0440HC-UF» с возможностью съемки со скоростью до 200 кадров в секунду («ЕС-Экспертс», РФ), персонального компьютера с программным обеспечением «MMC MultiMeter» (MMCSoft, РФ). Соскоб назального эпителия выполняли при передней риноскопии без применения анестезии из 2 участков слизистой оболочки: со средней и нижней носовой раковины, отступая 1–1,5 см от края раковины.

Полученные образцы эпителия незамедлительно помещали в пробирку с 0,9% раствором натрия хлорида.

Исследование нативного неокрашенного эпителия проводили в течение первых 15–30 минут после забора материала при комнатной температуре (22-24ºС). Микроскопию проводили при увеличении х400 и х1000 (с масляной иммерсией). Видеофиксацию проводили с помощью высокоскоростной цифровой видеокамеры и программного обеспечения «ММС MultiMeter» (ММСSoft, РФ). Для каждого образца эпителия проводили запись 10–15 видеороликов длительностью по 2 сек. При среднем увеличении (х400) оценивали целостность пласта эпителия, количество слущенных клеток с неподвижными ресничками, проводили комплексную оценку паттерна биения ресничек (синхронность биения ресничек на соседних клетках и в пределах одной клетки, характер движения и амплитуду биения ресничек). При увеличении х1000 также оценивали синхронность биения ресничек, подсчитывали частоту биения ресничек.

У 3 пациентов проводилось исследование ультраструктуры ресничек мерцательного эпителия посредством ТЭМ. Для ТЭМ у детей в период ремиссии БЭ проводилась браш-биопсия слизистой оболочки бронхов. Полученный биоптат, погруженный в глутаровый альдегит, транспортировался в специализированный центр, где с помощью микротома приготавливались срезы с последующей оценкой ультраструктуры микротрубочек ресничек респираторных эпителиоцитов на просвечивающем электронном микроскопе Tecnai G2 12 Bio TwinM (FEI Company, США). Препараты оценивались в соответствии с Международным согласованным руководством по представлению результатов ТЭМ в диагностике ПЦД [145].

Исследования проведены в отделении пульмонологии МДГКБ (зав. отд., к.м.н. Бережанский П.В.), на кафедре детских болезней ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова МЗ РФ (асс., к.м.н. Озерская И.В.).

2.2.6. Генетическое исследование

Генетическое исследование проведено 6 пациентам. Для исключения диагноза муковисцидоз 4 пациентам проводилось секвенирование гена *CFTR*. У одной девочки с помощью генетического исследования (полноэкзомное секвенирование) была верифицирована ПЦД посредством обнаружения патогенной мутации в гене *HYDIN*, кодирующем центральную пару микротрубочек. У одного мальчика посредством секвенирования гена *NKX2.1* был верифицирован СМЛЩЖ.

Секвенирование генов проводилось на геномных анализаторах (секвенаторах) «3130Xl» (Applied Biosystems, США). Для проведения анализа проводился забор крови в пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой.

Исследования выполнены в федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» (директор – д.м.н. Куцев С.И.).

2.2.7. Патологоанатомический метод

Патологоанатомическое исследование (биопсия легких) было проведено у 2 пациентов.

Для рутинной световой микроскопии использовалось окрашивание парафиновых срезов гематоксилином и эозином по стандартной методике. Для дифференцировки элементов соединительной ткани проводилась окраска по Массону, для выявления наличия в тканях гликопротеинов, полисахаридов, мукополисахаридов, гликолипидов и ряда жирных кислот проводилась окрашивание биоптата реактивом Шиффа (ШИК-реакция). Иммуногистохимия проводилась с помощью маркеров CD15, CD45, CD68 для дифференцировки лимфопролиферативного процесса. Исследования были выполнены в патологоанатомическом отделении МДГКБ. Препараты были проконсультированы 3 независимыми экспертами.

Патологоанатомическое исследование 2 пациентов с летальным исходом не проводилось из-за отказа родителей.

2.3. Терапия

Всем пациентам после поступления под наше наблюдение назначалась базисная терапия согласно схеме, представленной на рисунке 2.3. Пациентам с легким течением БЭ в качестве стартовой назначалась терапия 1 ступени, со среднетяжелым течением – 2 ступени, с тяжелым течением – 3 ступени. Дополнительно проводилась коррекция терапии при обострении БЭ с изменением кратности использования ряда лекарственных средств и техник для улучшения очистки ДП, с назначением антибактериальных препаратов. Антибактериальная терапия обострений БЭ проводилась согласно результатам бактериологического исследования мокроты и/или аспиратов трахеобронхиального дерева с учетом чувствительности бактериальных агентов к антибиотикам. Если бактериологические исследования не проводились или их результаты были неинформативными, антибиотиком первой линии был амоксициллин/клавуланат, курс терапии составлял не менее 14 дней, а при невозможности (аллергия) их назначения – макролиды; в качестве антибиотиков второго ряда назначались цефалоспорины III поколения (цефтриаксон), длительностью также не менее 14 дней. При неэффективности продолжительность антибактериальной терапии увеличивалась до 3-4 недель.

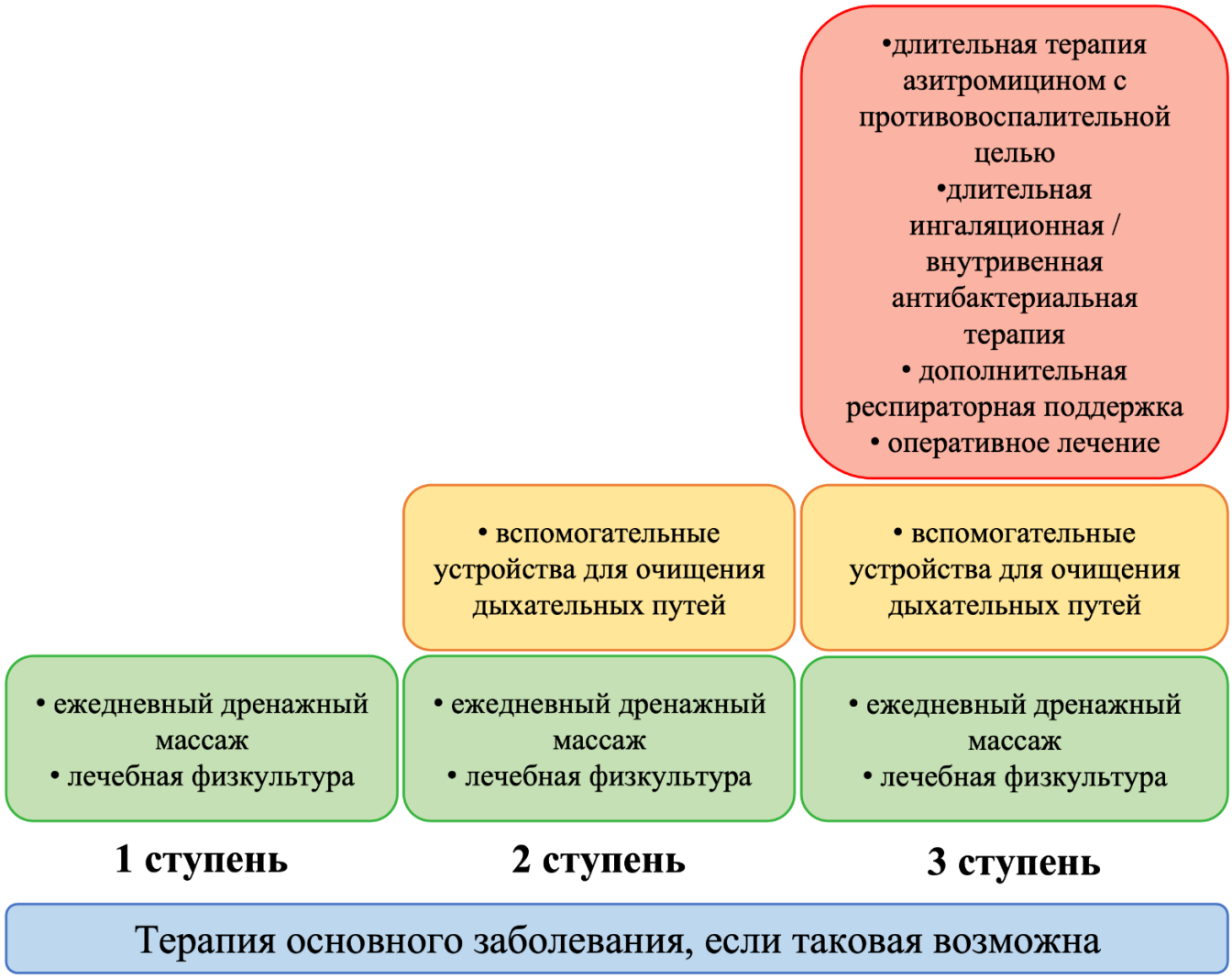


Рисунок 2.3. Комплексная ступенчатая терапия бронхоэктазов, не связанных с муковисцидозом, у детей

На первой ступени пациентам проводился ежедневный дренажный массаж, лечебная физкультура, способствующие очистке ДП. Постуральный дренаж представляет собой технику, при которой пациенту придают специальные положения, позволяющие под действием силы тяжести усилить выведение мокроты [45]. Младенцы и дети младшего возраста могут быть размещены на коленях у врача/родителя, в то время как дети старшего возраста и подростки используют кушетку или кровать. Проведение постурального дренажа сочеталось с мануальными воздействиями (дренажный массаж), а именно перкуссией или вибрацией грудной

клетки, что создавало у пациентов изменения внутриплеврального давления, которые передавались через грудную клетку и способствовали удалению трахеобронхиального секрета [201].

На второй ступени добавлялось длительное использование вспомогательных устройств для очищения ДП. PEP-терапия проводится с использованием одностороннего клапана, обеспечивающего неограниченный вдох и сопротивление выдоху. Посредством PEP-терапии достигается мобилизация секрета и создание условий для его эвакуации посредством повышения внутригрудного давления в дистальных отделах, усиление коллатеральной вентиляции. PEP-терапия может применяться у детей, начиная с младенчества (индивидуально подбираются маски, согласно возрасту) [200].

Респираторная терапия с осцилляционным положительным давлением (O-PEP-терапия) представляет собой комбинацию PEP-терапии с высокочастотными осцилляциями. Она основана на выдохе с усилием против быстро меняющегося (осциллирующего) сопротивления в устройстве. Считается, что осцилляции вызывают колебания в стенках ДП, способствующие вытеснению секрета, а повторяющиеся ускорения выдыхаемого воздушного потока способствуют перемещению секрета из периферических в центральные ДП [230].

Интрапульмональная перкуссионная вентиляция – это инновационный метод респираторной физиотерапии, при котором воздушный поток с высокой скоростью проходит через специальный открытый дыхательный контур, подавая пациенту малые объемы воздуха, так называемые перкуссии. Одним из преимуществ ИППВ является отсутствие потребности в активном сотрудничестве пациента и врача. Устройство обеспечивает внутреннюю перкуссию грудной клетки, доставляя небольшие порции сильного потока воздуха, создавая давление в ДП, колеблющееся от 5 до 35 см водного столба. Этот процесс заставляет стенки ДП вибрировать синхронно с колебаниями. ИППВ можно использовать как при спонтанном дыхании, так и у пациентов на ИВЛ [150]. При регулярном использовании ИППВ, несмотря на

увлажнение воздушного потока, происходит нарастание потерь жидкости с дыханием, что должно корректироваться увеличением объема жидкости, вводимого перорально или внутривенно. Помимо очистки ДП возможно использовать ИППВ в качестве респираторной поддержки на третьей ступени терапии БЭ [105; 224].

На третьей ступени пациентам дополнительно к предыдущим терапевтическим воздействиям назначались длительная терапия азитромицином с противовоспалительной целью, длительная ингаляционная и/или внутривенная антибактериальная терапия, дополнительная респираторная поддержка (кислородотерапия, ИППВ). Ряду пациентов может потребоваться проведение оперативного вмешательства (лобэктомия, показания - см. п. 1.6.6).

Длительная терапия субтерапевтическими дозами азитромицина оказывает противовоспалительный эффект у пациентов с ХЗЛ. В соответствии с рекомендациями назначали азитромицин из расчета 10 мг/кг по схеме: 1 раз в 3 дня или 3 раза в неделю в течение 6 мес. и более [106]. Ряду пациентов с тяжелым течением БЭ и длительными обострениями БЭ с неэффективностью коротких курсов антибиотиков проводили курс пролонгированной антибактериальной терапии (ингаляционной или внутривенной) длительностью до 3 мес. Выбор антибактериального препарата (ингаляционные тобрамицин, колистиметат натрия) в таком случае проводился строго по результатам бактериологического исследования мокроты и/или аспиратов трахеобронхиального дерева с учетом чувствительности патогенов к антибиотикам (высев P. aureginosa) [70; 114].

Кислородотерапия проводилась пациентам с обострениями БЭ осложнившимися ДН 2-3 степени. Длительная домашняя кислородотерапия с помощью концентраторов кислорода была рекомендована пациентам с хронической ДН 2 степени при выписке.

Ингаляционные ГКС и бронхолитики после поступления под наше наблюдение использовались только у пациентов с сопутствующей БА, по схеме соответствующей тяжести течения и обострения БА у конкретного пациента [114].

Хирургическое лечение БЭ после поступления под наблюдение пациентам с БЭ не проводилось в связи с отсутствием показаний.

Терапия основного заболевания, ставшего причиной формирования БЭ, должна проводиться согласно клиническим рекомендациям соответствующей нозологии.

2.4. Статистическая обработка данных

Статистический анализ проводился с использованием программ StatTech v. 2.6.1 (разработчик - ООО "Статтех", Россия).

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью, критерия хи-квадрат Пирсона.

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% ДИ. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью Me и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3, ИКР). Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма.

Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при

значениях ожидаемого явления более 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона.

При сравнении нормально распределенных количественных показателей, рассчитанных для двух связанных выборок, использовался парный t-критерий Стьюдента. При сравнении количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, в двух связанных группах, использовался критерий Уилкоксона.

Сравнение трех и более групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполнялось с помощью однофакторного дисперсионного анализа, апостериорные сравнения проводились с помощью критерия Тьюки (при условии равенства дисперсий), критерия Геймса-Хауэлла (при неравных дисперсиях).

Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента корреляции Пирсона (при нормальном распределении сопоставляемых показателей). Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии.

Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Отбор независимых переменных производился методом пошаговой прямой селекции с использованием в качестве критерия исключения статистики Вальдовского. Статистическая значимость полученной модели определялась с помощью критерия χ^2. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент R^2 Найджелкерка.

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1. Доля больных с бронхоэктазами, не связанными с муковисцидозом, в структуре госпитализированных пациентов в многопрофильный стационар, этиологическая структура и характеристика пациентов с бронхоэктазами, не связанными с муковисцидозом

На первом этапе была проанализирована частота БЭ у детей, госпитализированных в Морозовскую детскую городскую клиническую больницу в период с 2017 по 2020 гг., составившая 57 (0,013%) детей из числа всех 441305 пациентов. За этот период в отделение пульмонологии МДГКБ было госпитализировано 7123 пациента, из которых пациенты с БЭ, не связанные с МВ, составили 0,8% (табл. 3.1).

Таблица 3.1

Доля детей с бронхоэктазами, не связанными с муковисцидозом, среди госпитализированных в Морозовскую детскую городскую клиническую больницу и в пульмонологическое отделение данной клиники

Год	Число пациентов, госпитализированных в МДГКБ, абс.	Число пациентов с БЭ, абс. (%)	Число пациентов, госпитализированных в пульмонологическое отделение МДГКБ, абс.	Число пациентов с БЭ, абс. (%)
2017	126730	7 (0,006%)	1237	7 (0,57%)
2018	126736	12 (0,009%)	1917	12 (0,63%)
2019	112995	18 (0,016%)	2171	18 (0,83%)
2020	74844	20 (0,027%)	1798	20 (1,11%)

На рисунке 3.1 представлена структура направительных диагнозов и частоты диагностики бронхоэктатической болезни/БЭ до включения в исследование. Частота диагностики БЭ составила 15%.

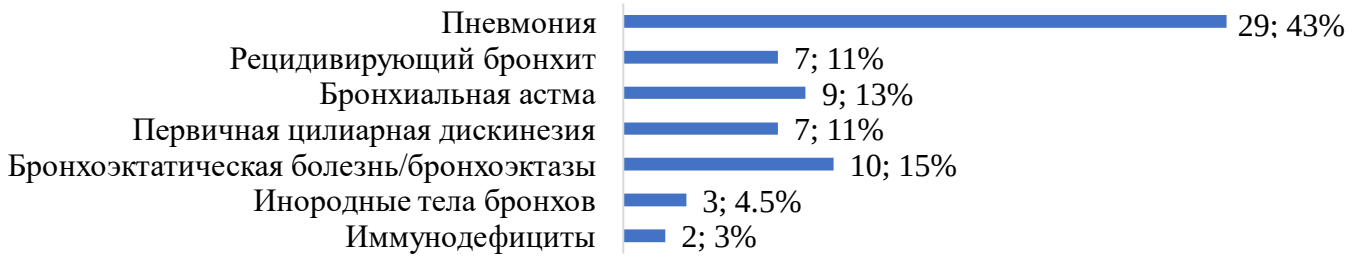


Рисунок 3.1. Структура направительных диагнозов у пациентов с бронхоэктазами, не связанными с муковисцидозом (число пациентов, абс., %)

После верификации БЭ и установления их этиологического фактора, было выявлено, что в структуре БЭ (рис. 3.2), не связанных с муковисцидозом, у детей преобладали ПИБЭ (28,4%).



Рисунок 3.2. Этиологическая структура бронхоэктазов, не связанных с муковисцидозом, у детей (число пациентов, абс., %)

Помимо основного диагноза, ассоциированного с БЭ, у 10 детей (14,9%) регистрировались сопутствующие заболевания: трахеобронхиальный свищ (n=1), рубцовый стеноз трахеи (n=2), органическое поражение центральной нервной системы (n=3), синдром лиссэнцефалии Миллера-Дикера (n=1), диафрагмальная грыжа (n=1), врожденный порок сердца (ВПС, n=1).

В таблицах 3.2 и 3.3 и на рисунках 3.3 и 3.4 приведено распределение пациентов по полу, возрасту манифестации и длительности заболевания в зависимости от этиологии БЭ.

Таблица 3.2

Характеристика пациентов в зависимости от этиологии бронхоэктазов

Пол	Этиология бронхоэктазов, абс. (%)									
	ПИБЭ	ПЦД	БА	СВК	ИТ	ГЭРБ	БЛД	ИД	АБЛА	СМЛЩЖ
Девочки	9 (28,1)	8 (25,0)	5 (15,6)	2 (6,2)	3 (9,4)	0 (0,0)	2 (6,2)	1 (3,1)	2 (6,2)	0 (0,0)
Мальчики	10 (28,6)	7 (20,0)	4 (11,4)	3 (8,6)	2 (5,7)	4 (11,4)	2 (5,7)	2 (5,7)	0 (0,0)	1 (2,9)

Примечания: ПИБЭ – постинфекционные бронхоэктазы, ПЦД – первичная цилиарная дискинезия, БА – бронхиальная астма, СВК – синдром Вильямса-Кэмпбелла, ИТ – инородные тела в бронхах, ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, БЛД – бронхолегочная дисплазия, ИД – иммунодефициты, АБЛА – аллергический бронхолегочный аспергиллез, СМЛЩЖ – синдром «мозг-легкие-щитовидная железа».

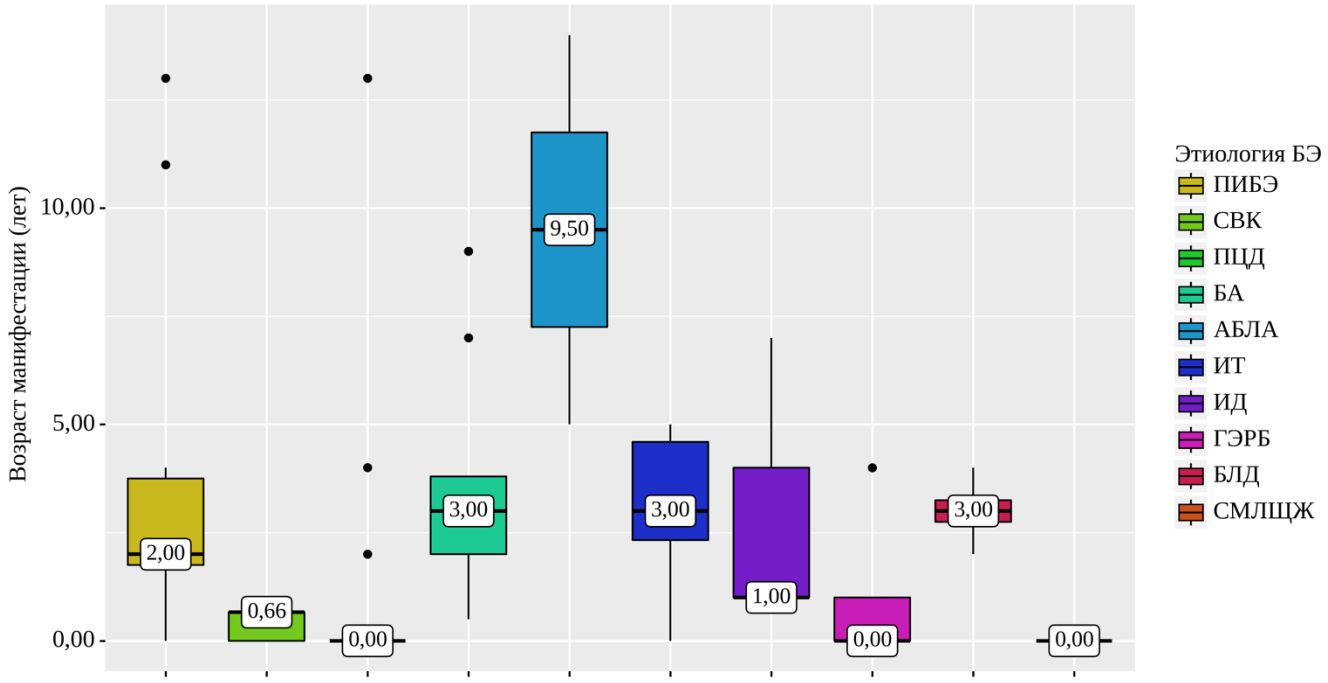
Таблица 3.3

Возраст манифестации и длительность болезни в зависимости от этиологии

Этиология бронхоэктазов	Число пациентов	Возраст манифестации (годы)		Длительность болезни (годы)	
		Me	$Q_1 – Q_3$	Me	$Q_1 – Q_3$
ПИБЭ	19	2,00	1,75 – 3,75	4,00	2,00 – 8,50
ПЦД	15	0,00	0,00 – 0,00	9,00	5,50 – 10,00
БА	9	3,00	2,00 – 3,80	4,00	3,50 – 5,00
СВК	5	0,66	0,00 – 0,66	8,00	2,00 – 10,00
ИТ	5	3,00	2,33 – 4,60	2,00	0,67 – 6,00
ГЭРБ	4	0,00	0,00 – 1,00	10,50	6,12 – 13,50
БЛД	4	3,00	2,75 – 3,25	9,00	7,25 – 11,00
ИД	3	1,00	1,00 – 4,00	8,00	4,50 – 10,00
АБЛА	2	9,50	7,25 – 11,75	5,00	4,00 – 6,00
СМЛЩЖ	1	0,00	0,00 – 0,00	15,00	15,00 – 15,00

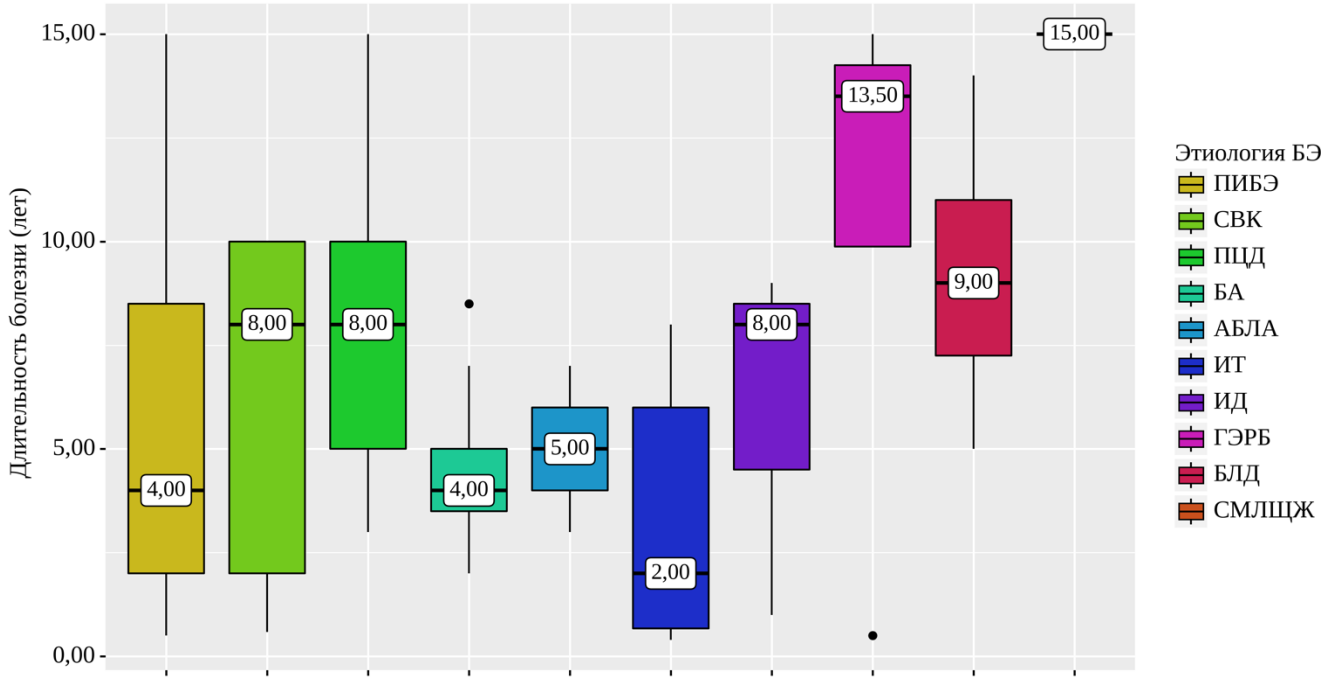
Примечания: ПИБЭ – постинфекционные бронхоэктазы, ПЦД – первичная цилиарная дискинезия, БА – бронхиальная астма, СВК – синдром Вильямса-Кэмпбелла, ИТ – инородные тела в бронхах, ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная

болезнь, БЛД – бронхолегочная дисплазия, ИД – иммунодефициты, АБЛА – аллергический бронхолегочный аспергиллез, СМЛЩЖ – синдром «мозг-легкие-щитовидная железа».



Примечания: БЭ – бронхоэктазы, ПИБЭ – постинфекционные бронхоэктазы, СВК – синдром Вильямса-Кэмпбелла, ПЦД – первичная цилиарная дискинезия, БА – бронхиальная астма, АБЛА – аллергический бронхолегочный аспергиллез, ИТ – инородные тела в бронхах, ИД – иммунодефициты, ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, БЛД – бронхолегочная дисплазия, СМЛЩЖ - синдром «мозг-легкие-щитовидная железа».

Рисунок 3.3. Распределение пациентов по возрасту манифестации в зависимости от этиологии бронхоэктазов



Примечания: БЭ – бронхоэктазы, ПИБЭ – постинфекционные бронхоэктазы, СВК – синдром Вильямса-Кэмпбелла, ПЦД – первичная цилиарная дискинезия, БА – бронхиальная астма, АБЛА – аллергический бронхолегочный аспергиллез, ИТ – инородные тела в бронхах, ИД – иммунодефициты, ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, БЛД – бронхолегочная дисплазия, СМЛЩЖ – синдром «мозг-легкие-щитовидная железа».

Рисунок 3.4. Распределение пациентов по длительности болезни в зависимости от этиологии бронхоэктазов

Далее приведено описание пациентов по группам в соответствии с имеющейся у них основной причиной БЭ.

3.1.1. Постинфекционные бронхоэктазы

Диагноз ПИБЭ был установлен у 19 пациентов, среди которых было 10 мальчиков и 9 девочек со средним возрастом 9,46±5,50 (95% ДИ 6,82-12,11) лет. Возраст манифестации симптомов, ассоциированных с БЭ, варьировал от 0 до 13 (Me

– 2,00, ИКР – 1,75-3,75) лет, длительность болезни – от 0,5 до 15 (Me – 4,0, ИКР – 2,0-8,5) лет. У 15 детей ПИБЭ явились следствием пневмонии тяжелого течения, у 3 детей развились в результате ПИОБ, у одной девочки – ЗББ рецидивирующего течения с высевами H. influenzae.

Частота жалоб, респираторных и физикальных симптомов у пациентов с ПИБЭ представлена на рисунке 3.5. У 11 пациентов аускультативно определялись локальные хрипы, у 5 – диффузные.

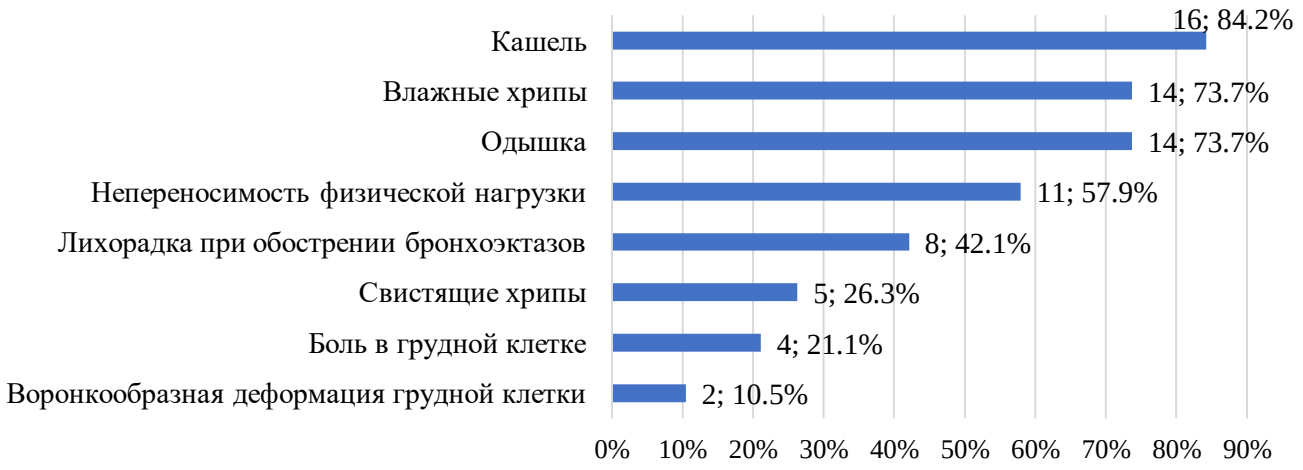


Рисунок 3.5. Клиническая картина постинфекционных бронхоэктазов (частота симптомов абс., %)

Тяжесть течения БЭ соответствовала легкой у 6 детей (31,6%), средней у 5 (26,3%), тяжелой – у 8 (42,1%).

Посредством лабораторных исследований на момент первичной госпитализации у 10 пациентов (52,6%) был выявлен лейкоцитоз, у 5 детей (26,3%) – повышенный уровень СРБ. По результатам бронхоскопии, проведенной 17 пациентам, у 9 визуализированы признаки гнойного эндобронхита, у 8 – катарально-гнойного. Среди 19 пациентов с ПИБЭ только у 6 детей были положительные результаты бактериологического исследования мокроты и/или аспиратов трахеобронхеального дерева, у 2 из них была выделена P. aeruginosa, у 2 – S. oralis, у 1 – H. influenzae, у 1 - H. influenzae и S. aureus.

На компьютерных томограммах органов грудной клетки у 10 пациентов (52,6%) были верифицированы БЭ в 1 доле легкого, у 9 пациентов (47,4%) – в двух и более долях. При этом БЭ в нижних долях присутствовали у 15 пациентов (78,9%), в верхних долях – у трех пациентов (15,8%), в средней доле правого легкого и/или язычковых сегментах – у двух детей (10,5%). Тракционные БЭ отмечались у четырех пациентов (21,1%), нетракционные – у 14 (73,7%), тракционные в сочетании с нетракционными – у 1 (5,3%). Среднее BAR, рассчитанное у 15 пациентов, составило 2,15±0,89 (95% ДИ 1,62-2,69), средняя толщина стенки бронха – 1,19±0,26 (95% ДИ 1,03-1,35) мм. Помимо БЭ посредством КТ определялись симптом мозаичной перфузии/негомогенной вентиляции, напоминающий географическую карту, у 4 больных (21,1%), ателектазы – у 5 (26,3%).

Биопсия легких была проведена 2 детям данной этиологической подгруппы. Гистологическое исследование образцов легочной ткани позволило верифицировать ПИОБ у обоих пациентов (см. клиническое наблюдение №1).

Лечение пациентов с ПИБЭ, в том числе до поступления под наблюдение, включало антибактериальную терапию у 18 больных (94,7%), в частности длительный курс азитромицина у 8 детей (42,1%), ИГКС – у 8 (42,1%), короткодействующие β2-агонисты (КДБА) – у 9 (47,4%). Домашняя кислородотерапия потребовалась 2 пациентам (11,1%) – ребенку с ПИОБ и пациенту с тяжелой сопутствующей патологией (синдром лиссэнцефалии Миллера-Дикера). Респираторная физиотерапия проводилась у 6 пациентов: одному ребенку –О-РЕР-терапия ежедневно, 3 пациентам – ИППВ во время обострений, двум детям – О-РЕР-терапия и ИППВ. Оперативное лечение (лобэктомия) проводилось трем детям с ПИБЭ до поступления под наблюдение. У одного ребенка после хирургического вмешательства отмечалось улучшение состояния в виде увеличения толерантности к физической нагрузке, уменьшения выраженности и частоты кашля, в течение 12 мес. после лобэктомии не были зарегистрированы обострения БЭ. У другого пациента также отмечалась положительная динамика после проведения операции с исчезновением всех

симптомов БЭ. После удаления средней доли правого легкого и части нижней долей левого легкого у одного из пациентов данной подгруппы не наблюдалось уменьшения частоты обострений БЭ.

У 1 пациента с ПИБЭ и тяжелой сопутствующей патологией (синдром лиссэнцефалии Миллера-Дикера) зарегистрирован летальный исход. Среди остальных 18 пациентов 13 детей прослежены в катамнезе. На фоне проводимой терапии тяжесть течения изменилась со среднетяжелой до легкой у 1 ребенка, с тяжелой до легкой – у 5 детей. У остальных 7 пациентов сохранялась легкая степень течения БЭ до и после терапии с уменьшением частоты обострения в динамике.

Клиническое наблюдение №1.

Мальчик Б. впервые поступил в отделение торакальной хирургии МДГКБ в возрасте 5 лет с жалобами на длительный влажный кашель, одышку, повышение температуры тела до 37,5 ºС.

Ребенок от 6 беременности, 4 родов. После рождения диагностирован ВПС: Дефект межпредсердной перегородки, подклапанный стеноз легочной артерии, аномальный дренаж легочной вены. Также в анамнезе атопический дерматит, хронический аденоидит, гипертрофия аденоидов 2 степени, хронический тонзиллит, частые острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), частые эпизоды бронхообструктивного синдрома, пневмонии, требующие стационарного лечения. Семейный аллергоанамнез отягощен: у мамы БА тяжелого течения, у одной из старших сестер – атопический дерматит.

На первом году жизни перенес тяжелую пневмонию, потребовавшую госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии, ИВЛ. После этого неоднократно госпитализировался в стационары города Москвы, за время госпитализаций были исключены БА, МВ, ВПР бронхов, туберкулез, ИД, ПЦД (проводилась световая и электронная микроскопия ресничек эпителиоцитов полученных при трахеобронхоскопии из трахеи). В возрасте 2 лет во время очередной госпитализации была выполнена КТ органов грудной клетки (рис. 3.6 А). Выявленные

изменения расценивались как признаки экзогенного аллергического альвеолита. Получал системные и ингаляционные ГКС с хорошим эффектом в виде уменьшения обострений бронхообструктивного синдрома. На КТ в динамике признаки облитерирующего бронхиолита, признаки фиброателектаза средней доли (рис. 3.6 Б). Произведена коррекция гормональной терапии.

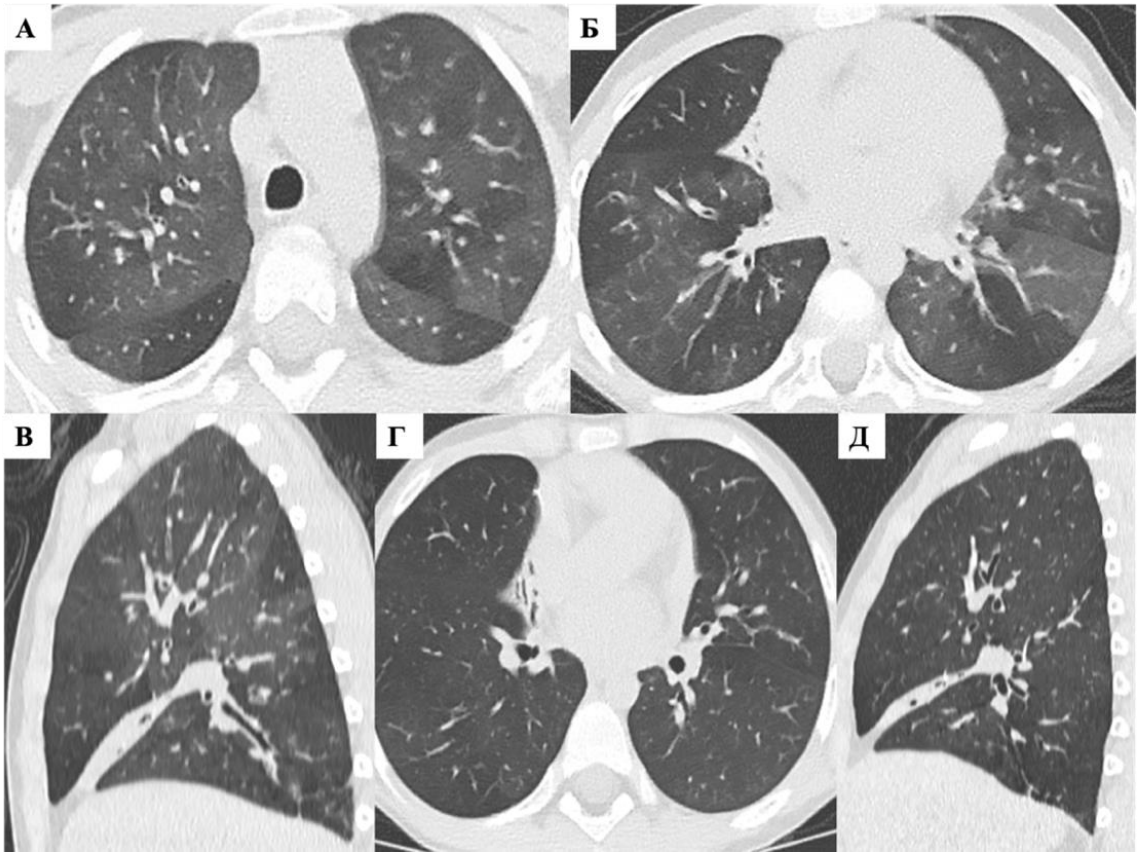
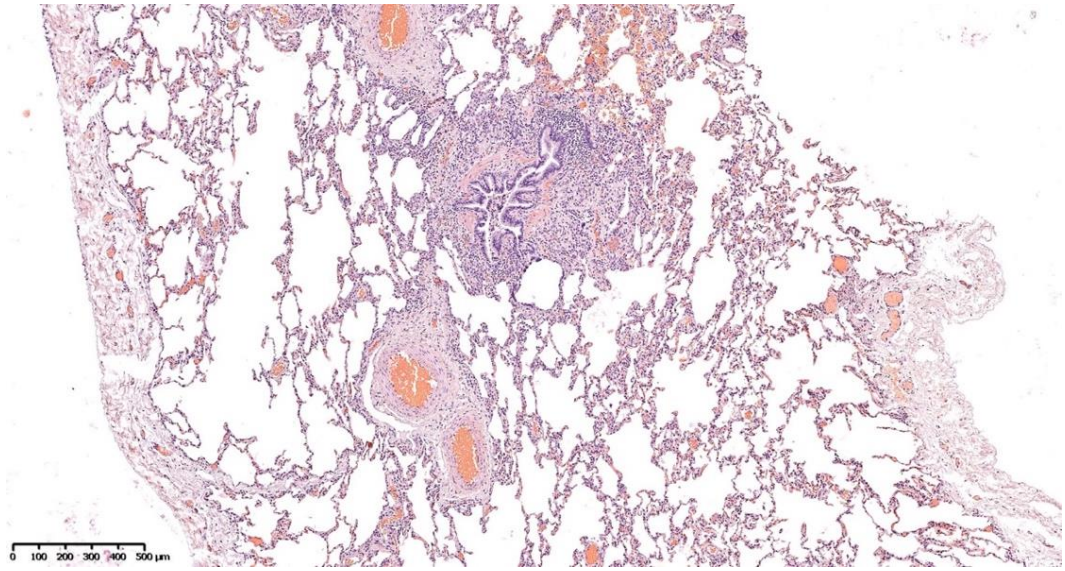


Рисунок 3.6. Компьютерные томограммы органов грудной клетки пациента Б. в динамике. Описание в тексте

При поступлении в отделение в возрасте 5 лет состояние средней степени тяжести. В легких аускультативно дыхание жесткое, мозаично ослаблено в левых отделах, с обеих сторон выслушиваются необильные влажные разнокалиберные хрипы. Частота дыхательных движений (ЧДД) – 22 в мин. Одышки, цианоза на момент осмотра нет, кашель частый, продуктивный. Сатурация крови (SpO_2) – 94-95%.

За время госпитализации в торакальном отделении МДГКБ ребенок обследован. Проводилась биопсия легких, диагностирован ПИОБ (рис. 3.7) препарат консультирован проф., д.м.н. А.Л. Черняевым).



Констриктивный бронхиолит, сужение просвета бронхиол с субэпителиальным фиброзом и клеточным инфильтратом. Окраска гемотоксилин и эозин, х 200

Рисунок 3.7. Гистологическая картина ткани легкого пациента Б., 5 лет.

При последующей госпитализации в отделение пульмонологии МДГКБ в возрасте 6 лет ребенку с течением правосторонней пневмонии (по данным рентгенографии) была выполнена КТ органов грудной клетки – верифицирован фиброателектаз средней доли правого легкого с наличием тракционных БЭ, симптом мозаичной перфузии/негомогенной вентиляции, напоминающий географическую карту (рис. 3.6 В-Д). Была выполнена диагностическая бронхоскопия, визуализирована гнойная пробка в среднедолевом бронхе и обильное отделяемое гнойного характера, которые были санированы. Проведено микробиологическое исследование аспирата, роста бактерий не выявлено.

Учитывая частоту обострений, у ребенка имело место тяжелое течение БЭ. В связи с этим была назначена терапия третьей ступени – дренажный массаж, О-РЕР-терапия, азитромицин по схеме 3 раза в неделю, в течение 6 месяцев.

В настоящее время ребенку 9 лет, обострений БЭ нет, терапию не получает в течение последних 2 лет. По данным спирометрии в возрасте 8 лет – ОФВ1 69%, проба с бронхолитиком отрицательная по ОФВ1 (Δ ОФВ1 – 4%), в 9 лет – ОФВ1 67%, проба с бронхолитиком отрицательная по ОФВ1 (Δ ОФВ1 – 5%).

3.1.2. Первичная цилиарная дискинезия

Диагноз ПЦД был установлен у 15 пациентов нашего исследования, среди которых было 8 мальчиков и 7 девочек со средним возрастом 8,87±3,70 (95% ДИ 6,82-10,92) лет. У всех пациентов с ПЦД респираторные симптомы манифестировали сразу после рождения или в течение первого года жизни, у 11 детей регистрировался неонатальный респираторный кризис, проявлявшийся симптомами РДС. Оценки по шкале PICADAR у пациентов варьировали от 4 до 12 баллов, средняя оценка составила 6,53±2,07 (95% ДИ 5,39-7,68) баллов. Только 2 (13,3%) из 15 пациентов получили оценку 4 балла (<5 баллов): у данных детей отсутствовали situs inversus, ВПС и РДС после рождения.

Частота жалоб, респираторных и физикальных симптомов среди пациентов с ПЦД представлена на рисунке 3.8. У всех пациентов при аускультации отмечались диффузные хрипы.

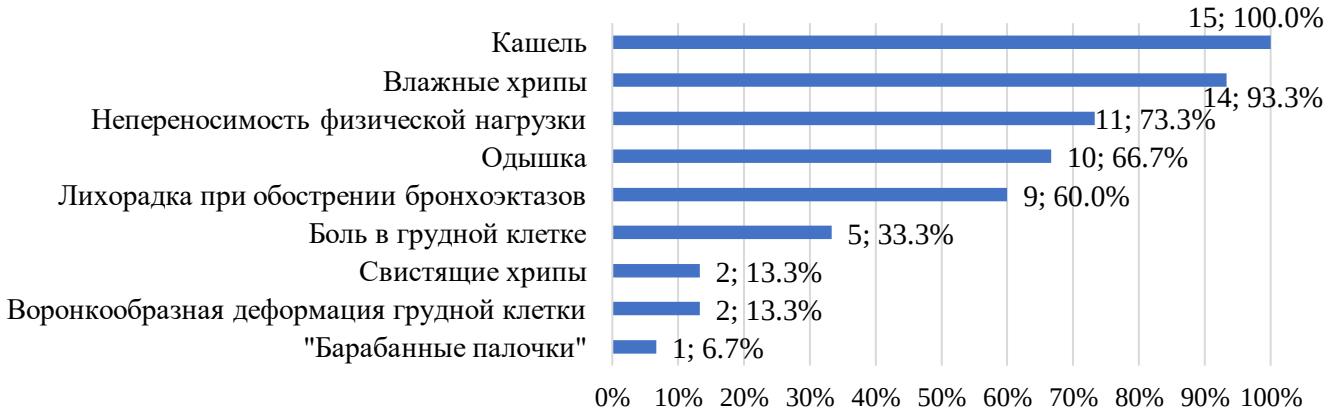


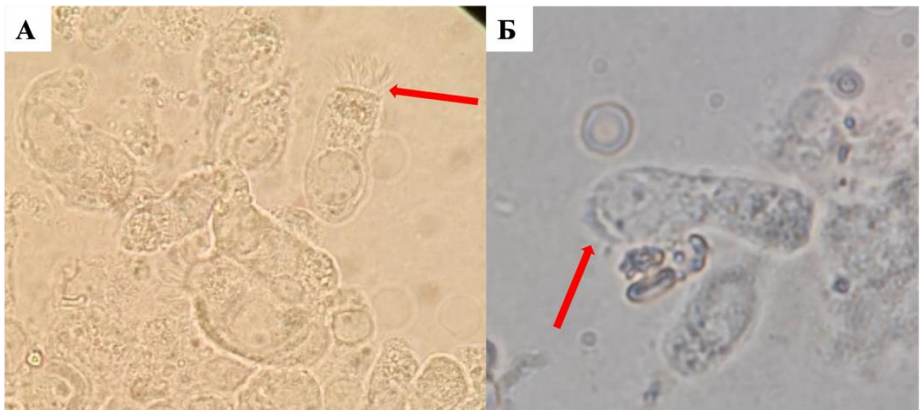
Рисунок 3.8. Клиническая картина бронхоэктазов, ассоциированных с первичной цилиарной дискинезией (частота симптомов абс., %)

У всех детей в анамнезе отмечались отиты и синуситы. Снижение слуха до I или II степени тугоухости отмечалось у 6 пациентов, при этом у одной девочки с возрастом отмечено улучшение слуха. Синдром Зиверта-Картагенера был верифицирован у 3 пациентов.

Тяжесть течения БЭ соответствовала легкой у 2 детей (13,3%), средней у 3 (20%), тяжелой – у 10 (66,7%).

Посредством лабораторных исследований на момент первичной госпитализации у 8 пациентов (53,3%) был выявлен лейкоцитоз, у 2 детей (13,3%) – повышенный уровень СРБ. По результатам бронхоскопии, проведенной 15 пациентам, у 6 визуализированы признаки гнойного эндобронхита, у 4 – катарально-гнойного, у 5 – катарального эндобронхита. Среди 15 пациентов с БЭ, ассоциированными с ПЦД, только у 7 детей были обнаружены патогены посредством бактериологического исследования мокроты и/или аспиратов трахеобронхеального дерева, у 2 из них была выделена P. aeruginosa (у 1 ребенка в сочетании с Aspergillus fumigatus), у 3 – H. influenzae, у 1 – S. aureus, у 1 – S. oralis.

Диагноз ПЦД у 15 пациентов был подтвержден с помощью световой высокоскоростной видеомикроскопии биоптата слизистой оболочки ДП (носа – у 10 детей, трахеи/бронхов – у 5 пациентов), у двух – при проведении ТЭМ биоптата слизистой оболочки бронхов, у одной девочки с помощью генетического исследования на основании типичных для ПЦД микроскопических, электронно-микроскопических изменений, обнаружения патогенной мутации в гене *HYDIN*, кодирующем центральную пару микротрубочек, соответственно. У пациентов с ПЦД при проведении высокоскоростной видеомикроскопии обнаруживались снижение частоты и/или амплитуды движения ресничек, а также уменьшение длины ресничек или полное отсутствие ресничек (рис. 3.9). ТЭМ проводили 3 пациентам: у 2 детей был выявлен дефект внутренних диениновых ручек, у 1– изменения не обнаружены.



А – реснички нормальной длины (при оценке видеомикроскопии определялось снижение частоты биения ресничек); Б – короткие реснички. Увеличение х 800

Рисунок 3.9. Скопление клеток респираторного эпителия пациентов с первичной цилиарной дискинезией (снимки получены в ходе высокоскоростной видеомикроскопии)

На компьютерных томограммах органов грудной клетки у 9 пациентов (60%) были верифицированы БЭ в 1 доле легкого, у 6 пациентов (40%) – в 2 и более долях. При этом БЭ в средней доле правого легкого и/или язычковых сегментах были обнаружены у 10 детей (66,7%), в нижних долях – у 5 пациентов (33,3%), в верхних долях легких – у 1 ребенка (6,7%). Тракционные БЭ отмечались у 10 пациентов (66,7%), нетракционные – у 2 (13,3%), тракционные в сочетании с нетракционными – у 3 (20%). Медиана BAR, рассчитанная у 5 пациентов, составила 1,28 (ИКР – 1,28-1,68), средняя толщина стенки бронха – 1,31±0,38 (95% ДИ 0,84-1,78) мм. Помимо БЭ посредством КТ определялись ателектазы у 13 пациентов (86,7%), которые у 10 детей локализовались в средней доле правого легкого.

Лечение пациентов с ПЦД, как до, так и после поступления под наблюдение, включало антибактериальную терапию у всех пациентов, в том числе длительный курс азитромицина у 4 детей (26,7%), ИГКС – у 8 (53,3%), КДБА – у 13 (86,7%). Домашняя кислородотерапия потребовалась 1 ребенку. Респираторная физиотерапия проводилась у 7 пациентов: 1 ребенку – О-РЕР-терапия ежедневно, 1 – ИППВ во время обострений, 5 детям – О-РЕР-терапия и ИППВ. Оперативное лечение (лобэктомия)

было проведено одному ребенку с БЭ, ассоциированными с ПЦД. После хирургического вмешательства у ребенка в течение 9 мес. не отмечалось эпизодов обострения БЭ, затем симптомы БЭ возобновились. Частота обострений без регулярной консервативной терапии составляла 6-8 раз в год. После поступления под наше наблюдение и назначения комплексной терапии 3 ступени частота обострений уменьшилась до 1-2 раз в год.

У 1 пациента с ПЦД и БЭ зарегистрирован летальный исход (анафилаксия на введение антибиотика). Среди остальных 14 пациентов 12 детей прослежены в катамнезе. На фоне проводимой терапии тяжесть течения сменилась со среднетяжелой на легкую у 3 детей, с тяжелой на среднетяжелую – у 2, с тяжелой на легкую – у 3. У 3 детей с тяжелой и 1 пациента с легкой степенью тяжести течения БЭ не отмечалось выраженной динамики.

Клиническое наблюдение №2.

Девочка Г. впервые поступила в отделение МДГКБ в возрасте 11 мес. для обследования. Из анамнеза известно, что ребенок от матери 33 лет с отягощенным анамнезом (миопия высокой степени, бесплодие 1), от 1-й беременности, наступившей после экстракорпорального оплодотворения, протекавшей без особенностей. Роды 1 срочные, экстренное кесарево сечение. Масса тела при рождении 4200 грамм, длина 53 см, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. С середины 2 суток жизни симптомы ДН, аускультативно влажные хрипы в легких с обеих сторон, с 3-х суток ребенок переведен на ИВЛ. К концу 3-х суток экстубирована, проводилась кислородотерапия через лицевую маску. ДН и потребность в респираторной терапии были расценены как течение врожденной пневмонии, проведено комплексное лечение, хотя в анализах крови маркеров бактериальной инфекции не отмечалось. Ребенок выписан в возрасте 27 суток жизни в удовлетворительном состоянии.

После выписки из стационара у ребенка сохранялся влажный кашель, больше в дневное время, периодически отмечались явления бронхиальной обструкции, а также влажные хрипы при аускультации легких. Постоянно получала ИГКС, бронхолитики,

без эффекта. Неоднократно консультирована пульмонологами, подозревались БА, ЗББ, ПИОБ. Ввиду сохраняющихся респираторных симптомов, положительных результатов микробиологического исследования мокроты девочка неоднократно получала длительные курсы антибактериальной терапии. На фоне терапии отмечалась положительная динамика в виде уменьшения числа эпизодов бронхообструкции, однако полной клинической ремиссии не достигнуто.

При осмотре ребенка в возрасте 11 мес. ЧДД – 35 в минуту. Дыхание через нос свободное. Кашель влажный, частый. Одышки не было. В легких дыхание жесткое, проводится равномерно во все отделы, диффузные свистящие хрипы.

Ребенок неоднократно находился на стационарном лечении. На фоне терапии ИГКС отмечались кратковременные улучшения состояния с последующими обострениями (усиление одышки, нарастала непереносимость физической нагрузки). За время данных госпитализаций были исключены МВ, ГЭРБ, ИД. При присоединении респираторных инфекций проводились курсы антибактериальной терапии (родители отмечали эффект от них), усиление терапии бронхообструктивного синдрома, а также потребность в кислородотерапии. С 6 мес. – эпизоды ринита, с 3 лет – хронический ринит, хронический отит (при обострении в отделяемом из уха посредством бактериологического исследования выделялась H. parainfuenzae), тугоухость 1 ст.

На КТ органов грудной клетки выявлялись фиброателектазы средней доли и язычковых сегментов правого легкого с наличием тракционных БЭ, фиброателектаз язычковых сегментов левого легкого (рис. 3.10).

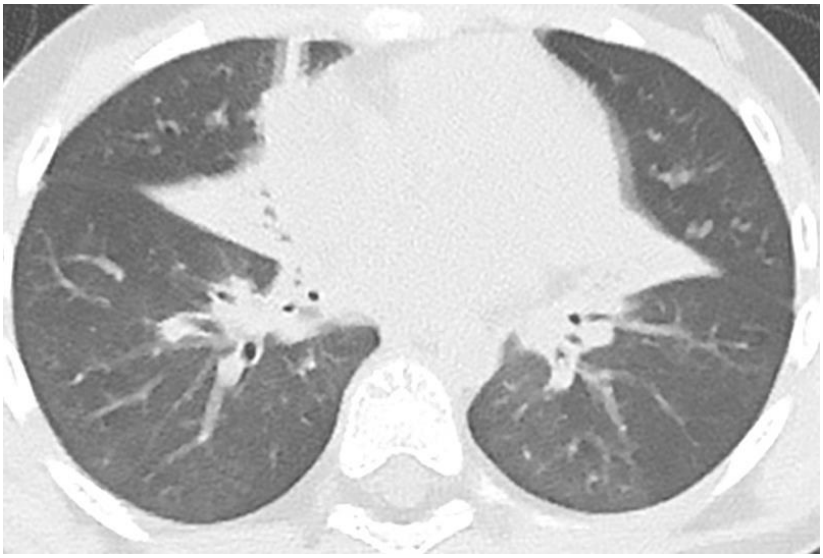


Рисунок 3.10. Компьютерная томограмма органов грудной клетки пациентки Г. с ПЦД, 6 лет. Описание в тексте

В возрасте 3,5 лет ребенку выполнено исследование ресничек респираторного эпителия. По данным скоростной видеомикроскопии частота биения ресничек составляла 10-12 Гц (норма), однако отмечалось нарушение паттерна биения ресничек, в виде снижения амплитуды движения. В то же время была отправлена кровь для проведения секвенирования полного экзома. Выявлена не описанная ранее как патогенная делеция в экзоне 81 гена *HYDIN* (chrl6:70863643TG>T), приводящая к сдвигу рамки считывания с образованием сайта преждевременной терминации трансляции (p.(Ile4664Serfs*33), NM_001270974.1). Выявлен не описанный ранее как патогенный вариант нуклеотидной последовательности в экзоне 52 гена *HYDIN* (chrl6:70937582G>A), приводящий к миссенс-замене (p.(Pro2932Leu), NM_001270974.1), в гетерозиготном состоянии. Выявлен не описанный ранее как патогенный вариант нуклеотидной последовательности в экзоне 46 гена *HYDIN* (chrl6:70954796C>T), приводящий к миссенс-замене (p.(Asp2495Asn), NM_001270974.1), в гетерозиготном состоянии. Проведена валидация по Сенгеру у пробанда и матери: все варианты выявлены у пробанда в гетерозиготном состоянии, у матери p.(Pro2932Leu) и p.(Asp2495Asn) в гетерозиготном состоянии. Таким

образом, на основании клинических и инструментальных данных, проведенного молекулярно-генетического исследования была верифицирована ПЦД 5 типа [190]. Для ПЦД, ассоциированной с мутациями в гене *HYDIN*, характерным признаком является нормальная частота биения ресничек с изменением паттерна их биения.

После верификации диагноза в связи с тяжелым течением БЭ девочке была назначена комплексная терапия по схеме третьей ступени: дренажный массаж ежедневно, O-PEP-терапия и длительный курс терапии азитромицином (6 мес.). При обострениях БЭ назначалась антибактериальная терапия и ИППВ. В настоящее время девочке 7 лет, обострения БЭ возникают до 3 раз в год, продолжает получать O-PEP-терапию и дренажный массаж ежедневно.

3.1.3. Бронхиальная астма

Диагноз БА был верифицирован у 9 пациентов исследования, среди которых было 4 мальчика и 5 девочек со средним возрастом 8,11±3,10 (95% ДИ 5,73-10,49) лет. Возраст манифестации симптомов, ассоциированных с БЭ, варьировал от 6 мес. до 9 (средний – 3,53±2,82, 95% ДИ 1,37-5,70) лет, длительность болезни – от 2 до 8,5 (средняя – 4,67±2,02, 95% ДИ – 3,12-6,22) лет. Данных за АБЛА у пациентов этой подгруппы не было.

У 7 детей на момент поступления под наше наблюдение БА была выявлена впервые и имела тяжелое течение. У 2 пациентов регистрировалась БА средней степени тяжести, неконтролируемая (стаж БА – 4 и 3 года). Основанием для постановки диагноза БА явилось соответствие диагностическим критериям PRACTALL [98], GINA [123], а также ответ на терапию ИГКС. У 5 больных имела место атопическая БА с сенсибилизацией к ингаляционным аллергенам (пыльца березы, пыльца полыни, домашняя пыль, шерсть кошки, плесневые грибы), у 4 – неатопическая. При тщательном сборе анамнеза у всех пациентов данной подгруппы не было получено данных за тяжелые предшествующие инфекции нижних дыхательных путей.

Частота жалоб, респираторных и физикальных симптомов среди пациентов с БА представлена на рисунке 3.11. У 6 пациентов аускультативно определялись локальные хрипы, у 3 – диффузные.

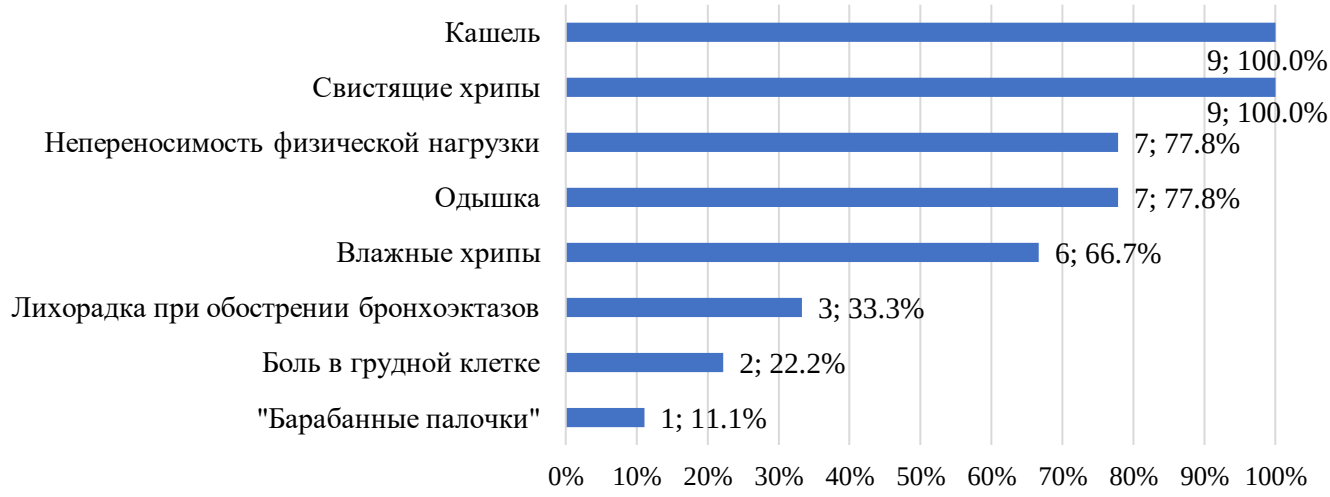


Рисунок 3.11. Клиническая картина бронхоэктазов, ассоциированных с бронхиальной астмой (частота симптомов абс., %)

Тяжесть течения БЭ у пациентов с БА соответствовала легкой у 1 ребенка (11,1%), средней у 2 (22,2%), тяжелой – у 6 (66,7%).

Посредством лабораторных исследований на момент первичной госпитализации у 10 пациентов (33,3%) был выявлен лейкоцитоз, у 1 ребенка (11,1%) – повышенный уровень СРБ. У всех детей с БЭ, ассоциированными с БА, были отрицательные результаты бактериологического исследования мокроты и/или аспиратов трахеобронхеального дерева.

На компьютерных томограммах органов грудной клетки у 7 пациентов (77,8%) были верифицированы БЭ в 1 доле легкого, у 2 пациентов (22,2%) – в 2 и более долях. При этом БЭ в нижних долях присутствовали у 4 пациентов (44,4%), в средней доле правого легкого и/или язычковых сегментах – у 5 детей (55,6%), ни у одного из пациентов данной подгруппы не было найдено БЭ в верхних долях. Тракционные БЭ отмечались у 8 пациентов (88,9%), нетракционные – у 1 (11,1%). Учитывая

превалирование тракционных БЭ, не представлялось возможным рассчитать среднее BAR в данной подгруппе пациентов. Помимо БЭ посредством КТ у 8 пациентов (88,9%) были обнаружены ателектазы, локализовавшиеся преимущественно в средней доле правого легкого. По результатам бронхоскопии, проведенной 9 пациентам, у 1 ребенка были визуализированы признаки гнойного эндобронхита, у 2 детей – катарально-гнойного, у 6 – катарального эндобронхита.

Лечение пациентов данной подгруппы, в том числе до поступления под наблюдение, включало антибактериальную терапию у 8 детей (88,9%), среди них 4 ребенка (44,4%) получали длительный курс азитромицина, ИГКС – у 9 пациентов (100%), КДБА – у 9 (100%), ДДБА – 5 (55,6%). Респираторная физиотерапия проводилась 5 пациентам: 4 пациентам – ИППВ во время обострений, 1 ребенку –О-PEP-терапия и ИППВ. Оперативное лечение в данной подгруппе пациентов не проводилось.

Среди 9 пациентов данной подгруппы 6 прослежены в катамнезе. На фоне проводимой терапии тяжесть течения БЭ изменилась со среднетяжелой на легкую у 1 ребенка, с тяжелой на легкую у 5 детей, у 1 ребенка сохранялась легкая степень тяжести течения БЭ до и после лечения с обострениями 2 раза в год.

Клиническое наблюдение №3.

Девочка П. впервые поступила в отделение торакальной хирургии МДГКБ в возрасте 7 лет с жалобами на длительный продуктивный кашель с отделением большого количества гнойной мокроты, периодические обострения бронхообструктивного синдрома. Аллергоанамнез отягощен – атопический дерматит в младенческом возрасте.

Из анамнеза, со слов матери, известно, что ребенок с 8 мес. страдает от рецидивирующих обструктивных бронхитов, перенесла 7 эпизодов правосторонней пневмонии. В возрасте 3 лет на основании данных анамнеза (рецидивирующий бронхообструктивный синдром, атопический дерматит), наличия сенсибилизации к пыльце березы и домашней пыли была диагностирована БА. Девочка наблюдалась у

пульмонолога, получала терапию низкими дозами ИГКС и монтелукастом, без особого эффекта. В возрасте 4 лет была выполнена бронхоскопия, обнаружено скопление гноя в среднедолевом бронхе справа, получала антибактериальную терапию.

При поступлении в отделение в возрасте 7 лет состояние средней тяжести. Одышки, тахипноэ нет, SpO_2=97%. Аускультативно дыхание жесткое, хрипы не выслушивались.

По данным спирометрии – ОФВ1 78%, проба с бронхолитиком положительная по ОФВ1 (Δ ОФВ1 +220 мл, 15%). На КТ органов грудной клетки (рис. 3.12 А) – субсегментарный фиброателектаз и БЭ в средней доле правого легкого.

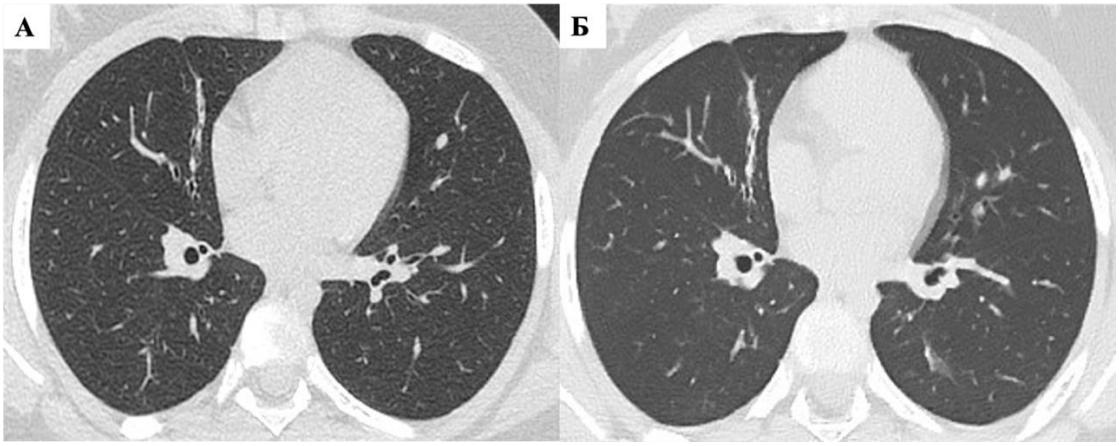


Рисунок 3.12. Компьютерные томограммы органов грудной клетки девочки П., выполненные в возрасте 7 лет (А) и 9 лет (Б). Описание в тексте

После верификации БЭ нами была проведена повторная оценка рентгенограмм органов грудной клетки, выполненных ребенку во время предыдущих госпитализаций по поводу правосторонней пневмонии. Было обнаружено, что рентгенологическая картина была идентичной на всех рентгенограммах, затенения в кардиодиафрагмальном углу справа вероятнее всего соответствовали субсегментарному ателектазу в средней доле правого легкого, которые ошибочно расценивались как инфильтрация. Это позволило исключить постинфекционную природу БЭ.

Ребенку за время первой и последующих госпитализаций неоднократно выполнялась бронхоскопия. Несмотря на наличие лишь единичных БЭ в одной доле легкого, количество гнойного отделяемого при бронхоскопии всегда было несопоставимо большим с объемом поражения.

После первичной госпитализации девочке была назначена базисная терапия БА (комбинированный препарат будесонид+формотерол), в связи с тяжелым течением БЭ – терапия БЭ третьей ступени: дренажный массаж, О-РЕР-терапия, длительный курс терапии азитромицином (6 мес.). В динамике на фоне проведенного лечения обострений БЭ не отмечалось. В возрасте 9 лет выполнена контрольная КТ органов грудной клетки – КТ-картина без динамики (рис. 3.12 Б). В настоящее время девочке 10 лет, обострений БЭ не отмечается, возникают редкие (до 2 раз в год) обострения БА.

3.1.4. Синдром Вильямса-Кэмпбелла

Среди пациентов исследования у 5 детей был диагностирован СВК, 3 мальчиков и 2 девочек со средним возрастом 6,45±4,43 (95% ДИ 0,95–11,95) лет. У всех пациентов респираторные симптомы манифестировали в течение первого года жизни, длительность болезни на момент включения в исследование варьировала от 7 мес. до 10 (средняя – 6,12±4,51, 95% ДИ – 0,52–11,71) лет.

Частота жалоб и респираторных симптомов среди пациентов с СВК представлена на рисунке 3.13. У всех пациентов аускультативно определялись диффузные хрипы.



Рисунок 3.13. Клиническая картина бронхоэктазов, ассоциированных с синдромом Вильямса-Кэмпбелла (частота симптомов абс., %)

Тяжесть течения БЭ соответствовала легкой у 1 ребенка (20%), тяжелой – у 4 (80%).

Посредством лабораторных исследований на момент первичной госпитализации у 1 ребенка (20%) был выявлен лейкоцитоз и повышенный уровень СРБ. Среди 5 пациентов с БЭ, ассоциированными с СВК, только у 2 детей были обнаружены патогены посредством бактериологического исследования мокроты и/или аспиратов трахеобронхеального дерева, у 1 ребенка были выделены P. aeruginosa, S. aureus и M. catarrhalis, у другого – H. influenzae.

По результатам бронхоскопии, проведенной 5 пациентам, у всех детей определялись признаки катарального эндобронхита.

У всех детей диагноз СВК был подтвержден с помощью визуализации отсутствия каркасности в субсегментарных бронхах при эндоскопическом исследовании. Двуфазное КТ органов грудной клетки на вдохе и выдохе проводилось только 1 ребенку в возрасте 9 лет с обнаружением типичных проявлений СВК: значительное расширение (на вдохе) и коллабирование (на выдохе) одних и тех же бронхов от 2-й до 8-й генерации. У 4 детей данное исследование не проводилось ввиду возраста (1 год 3 мес., 2 года) и технических трудностей. У одного ребенка было диагностировано легочное сердце, явившееся осложнением СВК.

На компьютерных томограммах органов грудной клетки у 1 пациента (20%) были верифицированы БЭ в 1 доле легкого, у 4 (80%) – в 2 и более долях. При этом БЭ в нижних долях локализовались у 4 пациентов (80%), в верхних долях – у 1 ребенка (20%), ни у одного пациента не было найдено БЭ в средней доле правого легкого и/или язычковых сегментах. Тракционные БЭ отмечались у 1 ребенка (20%), нетракционные – у 4 (80%). BAR, рассчитанное у 4 пациентов, составило 2,32±0,43, толщина стенки бронха – 1,24±0,32 мм, соответственно. Помимо БЭ посредством КТ определялись симптом мозаичной перфузии/негомогенной вентиляции, напоминающий географическую карту, у 1 ребенка, а также ателектаз в верхней доле левого легкого – у 1 пациента.

Лечение БЭ у пациентов с СВК включало антибактериальную терапию у 4 пациентов (80%), в том числе, длительный курс азитромицина у 2 детей (40%), ИГКС и ингаляционные КДБА – у 2 пациентов (40%). Домашняя кислородотерапия потребовалась 1 ребенку. Респираторная физиотерапия проводилась 1 ребенку (ИППВ ежедневно). Оперативное лечение пациентам с СВК не проводилось.

Из 5 пациентов с СВК четверо прослежены в катамнезе. На фоне проводимой терапии тяжесть течения БЭ изменилась с тяжелой на легкую у 1 ребенка. У двоих детей сохранялось тяжелое течение до и после лечения, у 1 ребенка – легкое.

Клиническое наблюдение №4.

Девочка Е. впервые поступила в отделение педиатрии и сочетанной патологии МДГКБ в возрасте 1 года 8 мес., с жалобами на тахипноэ, шумное дыхание и повышение температуры тела до 38,5 ºС, кашель.

Из анамнеза известно, что ребенок от 1 беременности, 1 срочных родов. С первых суток жизни у ребенка отмечалась тяжелая ДН, потребовавшая проведения ИВЛ в течение 6 дней, СРАР – 5 дней, затем проводилась кислородотерапия через маску в течение 7 дней. ДН и потребность в респираторной терапии были расценены как течение врожденной пневмонии, проведено комплексное лечение, в возрасте 1 мес. жизни ребенок был выписан домой.

В возрасте 6 мес. ребенок перенес ОРВИ (лихорадка, ринит), в 10 мес. – тяжелую двустороннюю пневмонию, с госпитализацией в отделение реанимации и интенсивной терапии, получала антибактериальную терапию (амоксициллин/клавуланат, амикацин). С возраста 10 мес. у девочки отмечались рецидивирующие обструктивные бронхиты, при которых аускультативно выслушивались мелкопузырчатые и свистящие хрипы. Терапия КДБА имела сомнительный эффект, на фоне терапии кашель уменьшался, однако аускультативные признаки бронхиальной обструкции сохранялись до 2 недель. Девочка консультирована пульмонологом, исключена БА (отрицательные аллерготесты, отсутствие эффекта от пробной терапии ИГКС в течение 2 мес.).

При осмотре в отделении в возрасте 1 года 8 мес. состояние ребенка средней тяжести. ЧДД 60 в минуту. SpO_2 – 84%. Частый влажный кашель. Отмечалась одышка с втяжением уступчивых мест грудной клетки. Аускультативно – диффузные мелкопузырчатые хрипы, крепитация. Отмечалась белково-энергетическая недостаточность (масса тела 8900 грамм, рост 81 см).

За время нахождения в стационаре девочка обследована. На КТ органов грудной клетки (рис. 3.14) выявлены диффузные БЭ, утолщение стенок бронхов. Были исключены ИД, МВ, ПЦД, туберкулез.

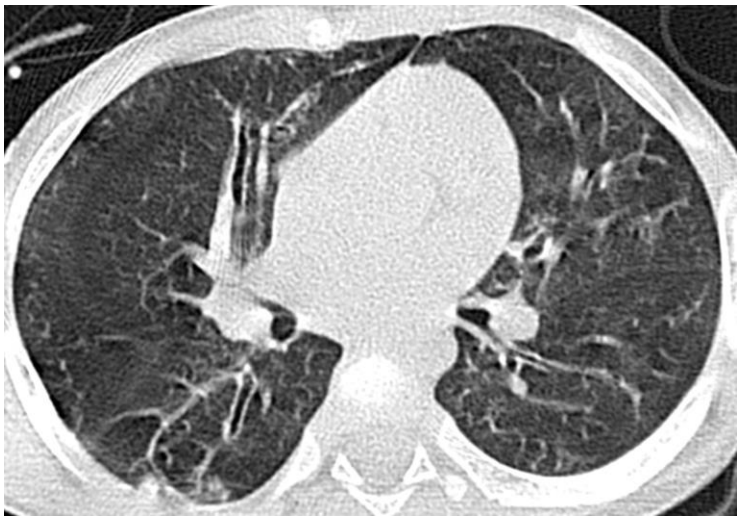


Рисунок 3.14. Компьютерные томограммы органов грудной клетки девочки Е., выполненные в возрасте 1 года 8 мес. Описание в тексте

Во время госпитализации отмечалось волнообразное течение заболевания с периодами обострений, сопровождающимися кашлем, симптомами ДН. Однако вне зависимости от наличия или отсутствия обострений аускультативная картина не менялась, сохранялись диффузные мелкопузырчатые хрипы и крепитация. Кроме того, на рентгенограмме органов грудной клетки, выполненной в момент ухудшения состояния ребенка, был выявлен субсегметарный ателектаз в средней доле правого легкого.

Учитывая клиническую картину с длительной персистенцией симптомов и физикальных данных, наличие диффузных БЭ на КТ, исключение ряда других причин БЭ было предположено наличие ВПР бронхов. Ребенку была проведена диагностическая бронхоскопия, были выявлены недоразвитие хрящевых колец бронхов на уровне от четвертой генерации с коллапсом ДП на самостоятельном выдохе, наличие БЭ дистальнее коллабированных бронхов, что позволило верифицировать СВК. Результаты бактериологического исследования аспиратов бронхов были отрицательными, в ЖБАЛ нейтрофильный цитоз.

Ребенку проводилась комплексная терапия БЭ третьей ступени: дренажный массаж и лечебная физкультура ежедневно, ИППВ курсами по 20-30 минут 3-4 раза в день (через 4 мес. по 2 раза в день) с частотой потока от 200 до 300 в минуту, , азитромицин длительным курсом (6 мес.) по схеме 1 раз в 3 дня. На фоне данной терапии у ребенка отмечалось улучшение состояния в виде исчезновения кашля, эпизодов десатурации, нормализации ЧДД, расправления ателектаза по данным рентгенологического исследования. У ребенка улучшился аппетит, прибавка в весе за 1 мес. составила 700 грамм.

Периодически, на фоне ОРВИ у ребенка возникало ухудшение состояния в виде появления тахипноэ, кашля, снижения SpO_2 до 89%, купировавшееся при увеличении кратности ИППВ до 3-5 раз в сутки.

В настоящий момент ребенку 3 года, обострения БЭ до 3 раз в год, продолжает получать ИППВ 2 раза в день (при ОРВИ – 3-4 раза в день), дренажный массаж

ежедневно. Задержки физического развития не отмечается, белково-энергетическая недостаточность купирована, масса тела 13,7 кг, рост 98,5 см.

3.1.5. Инородные тела бронхов

Бронхоэктазы, ассоциированные с длительным стоянием ИТ в бронхах, были верифицированы у 5 пациентов исследования, среди которых было 2 мальчика и 3 девочки со средним возрастом 6,40±4,34 (95% ДИ 1,02-11,78) лет. Возраст манифестации симптомов, ассоциированных с БЭ, варьировал от 0 до 5 (средний – 2,99±2,00, 95% ДИ 0,50-5,47) лет, длительность болезни (что может соответствовать длительности стояния ИТ в ДП) – от 5 мес. до 8 (средняя – 3,41±3,40) лет. Среди ИТ были яблоко, орехи, колосок пшеницы, металлический винт.

Частота жалоб, респираторных и физикальных симптомов среди пациентов с БЭ, ассоциированными с ИТ в бронхах, представлена на рисунке 3.15. У всех пациентов аускультативно отмечались локальные хрипы.



Рисунок 3.15. Клиническая картина бронхоэктазов, ассоциированных с длительным стоянием инородных тел в бронхах (частота симптомов абс., %)

Тяжесть течения БЭ у пациентов данной подгруппы соответствовала легкой у 2 детей (40%), средней у 3 (60%).

Посредством лабораторных исследований на момент первичной госпитализации у пациентов с БЭ, ассоциированными с ИТ бронхов, не было обнаружено лейкоцитоза или повышения СРБ. По результатам бронхоскопии, проведенной 5 пациентам, у 4 визуализировались признаки гнойного эндобронхита, у

1 – катарально-гнойного эндобронхита. У 2 детей результаты бактериологического исследования аспиратов трахеобронхеального дерева были положительными: выделены S. aureus у 1 ребенка, S. Oralis – у 1.

На компьютерных томограммах органов грудной клетки у всех пациентов были верифицированы БЭ в 1 доле легкого. При этом БЭ в нижних долях были обнаружены у 3 пациентов (60%), в верхних долях – у 2 детей (40%), ни у одного из пациентов данной подгруппы не было найдено БЭ в средней доле правого легкого и/или язычковых сегментах. У всех пациентов БЭ были тракционные БЭ, поэтому не представлялось возможным рассчитать BAR в данной подгруппе пациентов. Помимо БЭ посредством КТ у всех пациентов данной подгруппы были обнаружены ателектазы.

Лечение пациентов данной подгруппы, в том числе до поступления под наблюдение, включало лечебно-диагностическую бронхоскопию с удалением ИТ, санацией ДП и антибактериальную терапию у всех пациентов, среди них 2 ребенка (40%) получали длительный курс азитромицина. Респираторная физиотерапия проводилась 2 пациентам: 1 пациенту – ИППВ во время обострений, другому пациенту – О-РЕР-терапия и ИППВ. Оперативное лечение (лобэктомия) в данной подгруппе пациентов проведена 1 ребенку. После хирургического вмешательства у данной девочки наступило полное клиническое выздоровление ввиду отсутствия БЭ в других долях легких, кроме удаленной.

Среди 5 пациентов данной подгруппы трое прослежены в катамнезе. На фоне проводимой терапии у 1 ребенка отмечалась выраженная положительная динамика, тяжесть течения БЭ сменилась со среднетяжелой на легкую, у 2 детей с легкой степенью тяжести течения БЭ не отмечалось обострений БЭ после лечения.

Клиническое наблюдение №5.

Девочка Н. 11 лет впервые поступила в отделение торакальной хирургии МДГКБ с жалобами на длительный продуктивный кашель.

Из анамнеза со слов отца известно, что у ребенка в течение 8 лет отмечаются жалобы на кашель. Неоднократно находилась на стационарном лечении по поводу бронхитов, пневмоний, исключен туберкулез. За 6 мес. до поступления в МДГКБ была выполнена КТ органов грудной клетки, обнаружено кальцинированное образование в просвете заднего сегментарного бронха нижней доли правого легкого (ИТ?)

При поступлении в отделение состояние ребенка расценивалось как средней тяжести. Одышки, тахипноэ не было, SpO_2 – 96%. Аускультативно дыхание везикулярное, ослаблено в нижних отделах справа, хрипы не выслушивались.

На КТ органов грудной клетки (рис. 3.16 А) отмечались признаки ИТ в просвете заднего базального бронха справа, веретенообразные и мешотчатые БЭ в нижней доле правого легкого. Субсегментарные ателектазы в S9, S10 справа. Выполнена бронхоскопия, в просвете бронха на уровне S10 был обнаружен частично разложившийся колосок пшеницы с гнойным содержимым в просвете бронха, гиперемия слизистой оболочки бронха (рис. 3.16 В). При помощи оптических щипцов захвачен инородный предмет (колосок пшеницы) и удален из бронха (рис. 3.16 Г). Выполнена санация правого главного бронха.

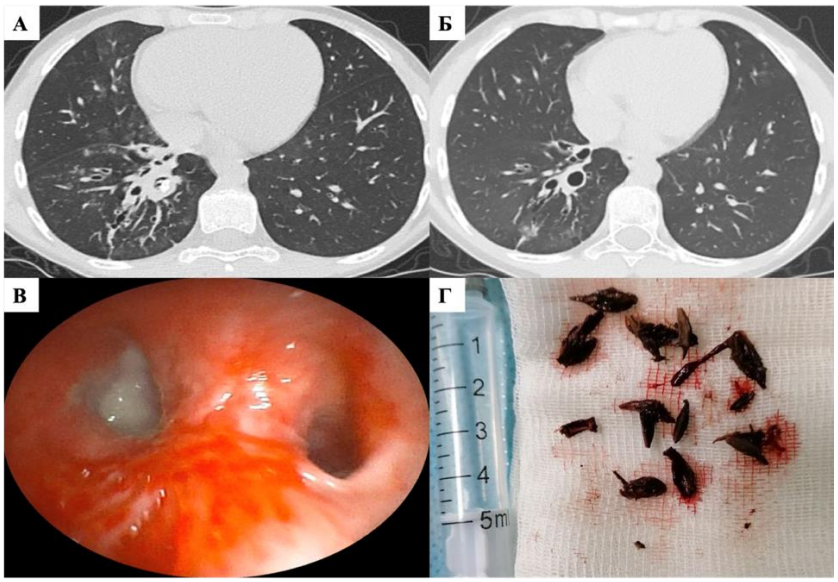


Рисунок 3.16. Компьютерные томограммы органов грудной клетки девочки Н., (А – при поступлении, Б – через 2 мес.), эндоскопическая картина бронха (В), удаленное инородное тело (Г). Описание в тексте

За время госпитализации девочка получала антибактериальную терапию (ампициллин + сульбактам), дважды была выполнена санационная бронхоскопия, на фоне лечения отмечалась положительная динамика в виде уменьшения частоты кашля и количества гнойной мокроты.

При повторной госпитализации через 2 мес. был выполнен курс санационных бронхоскопий, контрольная КТ органов грудной клетки. На компьютерных томограммах визуализировались БЭ в нижней доле правого легкого (рис. 3.16 Б).

В настоящее время девочке 12 лет, получает комплексную терапию БЭ первой ступени, в виде ежедневного дренажного массажа, обострений БЭ не отмечается.

3.1.6. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

Среди пациентов исследования у 4 мальчиков от 1 до 17 лет была диагностирована ГЭРБ, расцененная как причина БЭ (средний возраст 11,25±7,04, 95% ДИ 0,05-22,45 лет). У 3 пациентов данной подгруппы респираторные симптомы манифестировали в течение первого года жизни, у 1 ребенка – в 4 года. Длительность болезни на момент включения в исследование варьировала от 6 мес. до 15 лет.

Диагноз ГЭРБ был верифицирован на основании клинических симптомов, выявления эзофагита при ЭГДС у всех детей, 24-часовой pH-импеданс-метрии у 2х пациентов с выявлением слабокислого и слабощелочного рефлюксов. Перенесенные пациентами пневмонии имели аспирационный характер.

Частота жалоб и симптомов среди пациентов с ГЭРБ представлена на рисунке 3.17. У 3 пациентов при аускультации определялись локальные хрипы, у 1 ребенка – диффузные.



Рисунок 3.17. Клиническая картина бронхоэктазов, ассоциированных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (частота симптомов абс., %)

Тяжесть течения БЭ соответствовала легкой у 1 ребенка (25%), средней степени – у 1 (25%), тяжелой – у 2 (50%).

Посредством лабораторных исследований на момент первичной госпитализации у 1 ребенка (25%) был выявлен лейкоцитоз и повышенный уровень СРБ. По результатам бронхоскопии, проведенной 4 пациентам, у 2 визуализировались признаки катарально-гнойного эндобронхита, у 2 – катарального. У всех детей с БЭ, ассоциированными с ГЭРБ, были отрицательные результаты бактериологического исследования мокроты и/или аспиратов трахеобронхеального дерева.

На компьютерных томограммах органов грудной клетки у 2 детей (50%) были верифицированы БЭ в 1 доле легкого, у 2 (50%) – в 2 и более долях. При этом у всех пациентов БЭ локализовались только в нижних долях легких. Нетракционные БЭ отмечались у 3 пациентов (75%), у 1 ребенка – нетракционные в сочетании с тракционными. Среднее BAR, рассчитанное у 4 пациентов, составило 1,97±0,20 (95% ДИ – 1,47–2,46), средняя толщина стенки бронха – 1,63±0,52 (95% ДИ – 0,34–2,91) мм, соответственно. Помимо БЭ посредством КТ у 1 ребенка обнаружен ателектаз в верхней доле левого легкого.

Лечение БЭ у пациентов с ГЭРБ включало антибактериальную терапию у всех пациентов, в том числе, длительный курс азитромицина у 2 детей (50%). Респираторная физиотерапия проводилась 1 ребенку (О-РЕР-терапия и ИППВ во время обострений). Двум детям была выполнена лобэктомия. У обоих пациентов после проведенного оперативного лечения не было достигнуто положительной динамики в течение БЭ, обострения БЭ сохранялись с прежней частотой.

Из четырех пациентов данной подгруппы двое прослежены в катамнезе. На фоне проводимой терапии у 1 ребенка сохранялось среднетяжелое течение, у 1 мальчика с тяжелым течением БЭ отмечалась выраженная положительная динамика с уменьшением частоты обострений с 10 до 4 раз в год.

Клиническое наблюдение №6.

Мальчик Д. впервые поступил в отделение МДГКБ в возрасте 15 лет с жалобами на кашель, субфебрильную температуру. Из анамнеза известно, что ребенок от 2-й беременности, 2-х срочных самостоятельных родов, протекавших без особенностей. Первые 2,5 года жизни рос и развивался соответственно возрасту, респираторных симптомов не отмечалось. В возрасте 2,5 лет у ребенка возникла лихорадка длительностью около 7 дней, некупировавшаяся на фоне антибактериальной терапии. На обзорных рентгенограммах органов грудной клетки определялись очагово-инфильтративные изменения, расцененные как пневмония. Произведена смена антибактериальной терапии, достигнуто исчезновение клинических и рентгенологических симптомов.

В дальнейшем у ребенка регулярно возникали эпизоды длительного продуктивного кашля, периодически сопровождавшиеся подъемом температуры тела до 38–39 С. В возрасте 7–9 лет отмечалось уменьшение частоты подобных респираторных обострений, однако после вновь перенесенной пневмонии в возрасте 10 лет обострения участились до 8–10 раз в год.

При сборе анамнеза было установлено, что у ребенка периодически отмечаются изжога, эпизоды ощущения кислоты и горечи во рту, симптомы руминации. При

осмотре в возрасте 15 лет состояние ребенка средней тяжести. SpO_2 – 96%. Носовое дыхание не затруднено. Кашель редкий, продуктивный. Грудная клетка правильной формы. Одышки, цианоза нет, SpO_2 – 98%. Аускультативно дыхание жесткое, проводится равномерно во все отделы, хрипы мелкопузырчатые слева по среднеподмышечной линии.

В ходе обследования по данным КТ органов грудной клетки обнаружены БЭ в нижней доле левого легкого нижней доле левого легкого с признаками перибронхиального воспаления (рис. 3.18). Проведена бронхоскопия, выявлены признаки левостороннего катарально-гнойного эндобронхита, при ЭГДС – признаки гастроэзофагеального рефлюкса. В ходе диагностического поиска были исключены МВ, ИД, БА, туберкулез.



Рисунок 3.18. Компьютерная томограмма органов грудной клетки мальчика Д., 15 лет. Описание в тексте

С учетом жалоб, анамнеза, данных обследования у ребенка были диагностированы БЭ нижней доли левого легкого, причиной которых, вероятнее всего, является ГЭРБ. Проведена 24-часовая-pH-импедансометрия, выявлен слабокисло-слабощелочной рефлюкс.

Таким образом, у ребенка диагностированы БЭ нижней доли левого легкого на фоне ГЭРБ. Назначена антирефлюксная, муколитическая терапия, терапия БЭ третьей

ступени: ежедневный дренажный массаж, лечебная физкультура, O-PEP-терапия, длительный курс азитромицина по схеме 3 раза в неделю в течение 6 мес. В катамнезе на фоне проводимой терапии отмечалось улучшение состояния в виде уменьшения респираторных симптомов, однако сохранялись обострения БЭ до 4–5 раз в год.

3.1.7. Бронхолегочная дисплазия

Бронхоэктазы, ассоциированные с БЛД, были верифицированы у 4 детей исследования, среди которых было 2 мальчика и 2 девочки со средним возрастом 9,25±3,77 (95% ДИ 3,24-15,26) лет. У всех детей респираторные симптомы манифестировали с рождения.

У всех пациентов с БЭ, ассоциированными с БЛД, на момент поступления под наблюдение отмечались жалобы на кашель. Боль в грудной клетке, одышка, кровохарканье, лихорадка при обострении БЭ не регистрировались. При физикальном обследовании у 2 пациентов аускультативно выслушивались свистящие хрипы. У 2 пациентов была диагностирована БЛД легкой степени тяжести, у 1 ребенка – средней, у 1 – тяжелой.

Тяжесть течения БЭ у пациентов данной подгруппы соответствовала легкой у 2 детей (50%), средней – у 2 (50%).

Посредством лабораторных исследований на момент первичной госпитализации у пациентов с БЭ, ассоциированными с БЛД, не было обнаружено лейкоцитоза или повышения СРБ. Однако у 3 детей результат бактериологического исследования мокроты был положительным: у 1 ребенка выделены P. aeruginosa и S. Aureus, у 2 – Acinetobacter baumannii (у 1 из них в сочетании с Klebsiella pneumoniae).

На компьютерных томограммах органов грудной клетки у 3 пациентов были верифицированы БЭ в 1 доле легкого, у 1 ребенка – в 2 и более долях. При этом БЭ в верхних долях были обнаружены у 2 детей (50%), в нижних долях – у 2 пациентов (50%), ни у одного из пациентов данной подгруппы не было найдено БЭ в средней доле правого легкого и/или язычковых сегментах. У всех пациентов БЭ были

нетракционные БЭ. Помимо БЭ посредством КТ у всех пациентов данной подгруппы были обнаружены классические КТ-симптомы БЛД: области повышенной прозрачности, линейные затемнения и треугольные субплевральные затемнения (рис. 3.19).



В нижней доле правого легкого определяются линейные участки уплотнения легочной ткани, бронхоэктазы с признаками утолщения стенки, в нижней доле левого легкого – бронхи с признаками утолщения их стенок и перибронхиальным уплотнением легочной ткани

Рисунок 3.19. Компьютерная томограмма органов грудной клетки пациента с бронхоэктазами, ассоциированными с бронхолегочной дисплазией

Лечение пациентов данной подгруппы, в том числе до поступления под наблюдение, включало ИГКС и бронхолитики у 2 пациентов. Респираторная физиотерапия, оперативное лечение не проводились.

Среди 4 пациентов данной подгруппы 2 прослежены в катамнезе. На фоне проводимой терапии у одной девочки не отмечалось положительной динамики, у одного ребенка тяжесть течения БЭ изменилась со средней на легкую степень с уменьшением частоты обострений БЭ до 2 раз в год.

3.1.8. Иммунодефициты

Среди пациентов исследования у 3 пациентов были верифицированы ИД: у 1 девочки 15 лет – ВИЧ-инфекция (см. клин. Наблюдение №7), у 2 мальчиков 1,5 и 10 лет – ХГБ. У пациентов с ХГБ респираторные симптомы манифестировали в возрасте 1 года, длительность болезни на момент включения в исследование составляла 8 лет, 6 мес. и 9 лет, соответственно.

У всех пациентов с БЭ, ассоциированными с ИД, на момент поступления под наблюдение отмечались жалобы на кашель, одышку, у 2 пациентов – боль в грудной клетке, лихорадка при обострении БЭ, у 1 – кровохарканье. При физикальном обследовании у всех пациентов аускультативно выслушивались влажные хрипы (у 2 – локальные, у 1 – диффузные). Свистящие хрипы регистрировались у 2 детей, непереносимость физической нагрузки – у 1 девочки с ВИЧ-инфекцией, воронкообразная деформация грудной клетки – у 1 ребенка с ХГБ.

Тяжесть течения БЭ соответствовала тяжелой у всех пациентов данной подгруппы.

Посредством лабораторных исследований на момент первичной госпитализации у 1 ребенка был выявлен повышенный уровень СРБ. У всех детей с БЭ, ассоциированными с ИД, были положительные результаты бактериологического исследования мокроты и/или аспиратов трахеобронхеального дерева, были выделены P. aeruginosa, Aspergillus flavus, нетуберкулезные микобактерии.

На компьютерных томограммах органов грудной клетки у всех детей данной подгруппы были верифицированы БЭ нескольких долях легких, при этом у всех пациентов БЭ локализовались только в нижних долях. Нетракционные БЭ отмечались у 2 пациентов, у 1 ребенка – нетракционные в сочетании с тракционными. Помимо БЭ посредством КТ определялись симптом мозаичной перфузии/негомогенной вентиляции, напоминающий географическую карту, у 1 ребенка, а также ателектаз в верхней доле правого легкого – у 1 пациента.

Лечение БЭ у пациентов с ИД включало антибактериальную терапию у всех пациентов, КДБА – у 1 ребенка. Респираторная физиотерапия, оперативное лечение (лобэктомия) не проводились.

Клиническое наблюдение №7.

Девочка А., впервые поступила в отделение пульмонологии МДГКБ в возрасте 14 лет с диагнозом «внебольничная двусторонняя нижнедолевая пневмония». В анамнезе у ребенка аллергический ринит, с 3 до 6 лет отмечались частые отиты, тугоухость слева, с 12 лет – рецидивирующие синуситы, в течение полугода – рецидивирующий кандидоз слизистых оболочек полости рта. Со слов пациентки и ее мамы других заболеваний, в том числе хронических, у девочки не было, у специалистов не наблюдается, вакцинирована по возрасту.

При поступлении предъявляла жалобы на продуктивный кашель, одышку, боль в грудной клетке, лихорадку в течение 10 дней до госпитализации. Состояние средней тяжести. Кожные покровы бледные, чистые. Язык, десны, твердое и мягкое небо густо обложены белым налетом. В легких дыхание жесткое, разнокалиберные, единичные влажные хрипы с обеих сторон, множественные рассеянные сухие свистящие хрипы с обеих сторон. При нагрузке отмечалась одышка с втяжением межреберных промежутков. SpO_2 – 89%. Деформация дистальных фаланг пальцев рук по типу «барабанных палочек» и ногтевых пластинок по типу «часовых стекол».

В общем анализе крови был выявлен относительный нейтрофилез (66% при общем уровне лейкоцитов $5{,}1 \times 10^9$/л), повышение СОЭ до 120 мм/ч, в биохимическом анализе крови – повышение СРБ, гипергаммаглобулинемия с гиперпродукцией IgG, IgM, IgE, резкое снижение числа CD4+лимфоцитов.

На КТ органов грудной клетки были выявлены диффузные БЭ (больше справа), (больше справа) с признаками перибронхиального воспаления и слизистых пробок в просветах бронхов, лимфоаденопатия (рис. 3.20). По результатам бронхоскопии, у ребенка были визуализированы признаки гнойного эндобронхита.

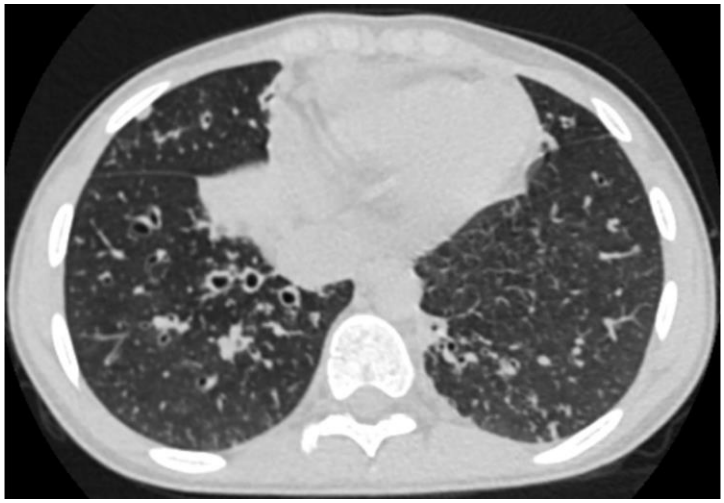


Рисунок 3.20. Компьютерная томограмма органов грудной клетки девочки А., 14 лет. Описание в тексте

За время госпитализации на фоне антибактериальной терапии у ребенка возник абсцесс правой молочной железы. Таким образом, девочке с пневмонией, диффузными БЭ, а также сопутствующими заболеваниями (абсцесс правой молочной железы, кандидоз слизистых оболочек полости рта) в первую очередь требовалось исключение ИД. В иммунном статусе выраженное снижение всех популяций и субпопуляций лимфоцитов, иммуноферментный анализ крови на ВИЧ оказался положительным. После получения результатов данных анализов, было установлено, что девочка последние 7 лет наблюдается в центре ВИЧ, что было сокрыто матерью при сообщении анамнестических данных. После верификации ВИЧ-инфекции и стабилизации состояния девочка переведена в Московский городской центр профилактики и борьбы со СПИДом. В возрасте 18 лет, ввиду основного заболевания отмечалось ухудшение состояния, несмотря на проводимую комплексную терапию 3 ступени терапии БЭ, непрерывные обострения БЭ, требовавшие постоянной антибактериальной и респираторной терапии.

3.1.9. Аллергический бронхолегочный аспергиллез

Бронхоэктазы, ассоциированные с АБЛА, были верифицированы у 2 девочек 14 и 17 лет. Респираторные симптомы, ассоциированные с БЭ, манифестировали у них в возрасте 5 и 14 лет, соответственно. На момент поступления под наблюдение у всех детей данной подгруппы отмечались жалобы на кашель, одышку, у 1 девочки отмечались кровохарканье и лихорадка. При физикальном обследовании у обеих пациенток были обнаружены деформация дистальных фаланг пальцев по типу «барабанных палочек», аускультативно выслушивались диффузные влажные хрипы. У 1 девочки отмечалась воронкообразная деформация грудной клетки и диффузные свистящие хрипы при аускультации легких.

Тяжесть течения БЭ у пациенток данной подгруппы соответствовала тяжелой.

У обеих пациенток с БЭ, ассоциированными с АБЛА, на момент поступления под наблюдение была выявлена эозинофилия и не было обнаружено лейкоцитоза или повышения СРБ. Посредством бактериологического исследования мокроты были выделены Aspergillus flavus у обеих девочек.

На компьютерных томограммах органов грудной клетки у 1 пациентки были верифицированы нетракционные БЭ в нижней доле левого легкого, у другой – в нижних долях с обеих сторон.

По результатам бронхоскопии, проведенной 1 пациентке с АБЛА, определялись признаки катарального эндобронхита.

Лечение пациентов данной подгруппы, в том числе до поступления под наблюдение, включало антибактериальную терапию, ИГКС и КДБА, одной девочке потребовалось проведение домашней кислородотерапии. Респираторная физиотерапия не проводились. Оперативное лечение (лобэктомия) проведено одному ребенку данной подгруппы (см. клин. наблюдение №8).

Клиническое наблюдение №8.

Девочка Т. Поступила в отделение пульмонологии МГДКБ в возрасте 17 лет с направляющим диагнозом: «бронхоэктатическая болезнь».

Из анамнеза известно, что ребенок от 1-й беременности, протекавшей физиологически. Роды 1-е срочные, масса тела при рождении 3180 грамм. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Семейный анамнез по ХЗЛ, аллергоанамнез не отягощен.

С возраста 3 лет у ребенка наблюдались частые ОРВИ, рецидивирующие бронхиты. С 13 лет до момента госпитализации в МДГКБ девочка перенесла 4 эпизода нижнедолевой пневмонии слева, по поводу чего получала стационарное лечение. С возраста 15 лет у ребенка отмечались жалобы на постоянный продуктивный кашель с выделением обильного количества мокроты желтого-зеленого цвета. Известно, что девочка проживала в квартире с повышенной влажностью, расположенной на последнем этаже, на балконе которой находилась голубятня. Кроме того, у ребенка в последние месяцы отмечались эпизоды затрудненного дыхания, свистящие дистантные хрипы, что по времени сопоставимо с появлением домашнего животного (собаки). Отмечалась положительная динамика на фоне использования ИГКС, бронхолитиков для купирования приступов, однако потребность в ингаляциях нарастала в течение последнего года.

В возрасте 16 лет был установлен диагноз «деформирующий бронхит» на основании проведенного бронхоскопического исследования и КТ органов грудной клетки. При объективном исследовании отмечались бледность кожных покровов, деформация ногтевых пластинок по типу «часовых стекол», бочкообразная форма грудной клетки, одышка при физической нагрузке. При аускультации выслушивались диффузные влажные хрипы в проекции базальных сегментов обоих легких, после откашливания и перкуссионного массажа хрипы справа исчезали, но сохранялись в нижней доле левого легкого. При проведении КТ органов грудной клетки были выявлены цилиндрические БЭ в нижней доле правого легкого. Уровень общего IgE в крови составил 1025 МЕ/мл.

Через 9 мес. пациентка вновь была госпитализирована с ухудшением состояния. На КТ органов грудной клетки – цилиндрические БЭ базальных сегментов отделов обоих легких. Учитывая непрерывно рецидивирующее течение заболевания, наличие

очага хронической инфекции, угрозу прогрессирования пневмофиброза, девочке проведена резекция нижней доли левого легкого. Послеоперационный период протекал без особенностей. Ребенок был выписан домой в удовлетворительном состоянии.

При поступлении в отделение пульмонологии МДГКБ через 6 мес. после оперативного вмешательства состояние ребенка расценивалось как средней тяжести. Девочка предъявляла жалобы на продуктивный кашель с небольшим количеством мокроты, одышку при физической нагрузке. SpO_2 – 95%. При аускультации отмечалось жесткое дыхание, выслушивались сухие единичные и мелкопузырчатые влажные хрипы с обеих сторон, в нижних отделах слева дыхание не проводится.

При обследовании в общем анализе крови – эозинофилия до 1335/мм^3, в биохимическом анализе крови – повышение уровня АСЛ-О до 548 МЕ/мл (норма до 200). Посредством потовой пробы исключен МВ.

По данным КТ органов грудной клетки выявлены БЭ в нижней доле правого легкого с перибронхиальным уплотнением легочной ткани с уменьшением объема S6, БЭ в нижней доле левого легкого, уплотнение и утолщение стенок бронхов с обеих сторон (рис. 3.21).



Рисунок 3.21. Компьютерная томограмма органов грудной клетки девочки Т., 17 лет. Описание в тексте

На спирометрии объемные и скоростные показатели соответствовали возрастным нормам; проба с бронхолитиком положительная по ОФВ1 (Δ ОФВ1 +450

мл, 11%). При аллергологическом обследовании: IgE общий – 500 МЕ/мл (в 2010 г. — более 1000), IgE к эпителию и шерсти собаки ++, IgE к грибам рода Alternarie +, IgE к Aspergillus flavus ++, IgG к грибам рода Aspergillus ++, IgE к грибам рода Candida +, IgE к Alternaria tenius+. При цитологическом исследовании мокроты обнаружены эозинофилы до 16 клеток в п/зр.

Таким образом, на основании данных анамнеза, клинического и лабораторного обследований – неблагоприятные квартирные условия, повторные пневмонии, наличие приступов удушья, одышка при физической нагрузке, постоянный влажный кашель с мокротой желто-зеленого цвета, наличие постоянных сухих и мелкопузырчатых влажных хрипов в легких, высокий уровень общего IgE, эозинофилия в мокроте и общем анализе крови, по данным КТ цилиндрические БЭ в проксимальных отделах, специфические IgE и G к A. Flavus, IgE-антитела к аэроаллергенам, положительная проба с бронхолитиком – был установлен диагноз «БА, АБЛА, состояние после резекции нижней доли левого легкого». У больных с длительно сохраняющимися мелкопузырчатыми хрипами, эозинофилией при неэффективности проводимой терапии и визуализации проксимальных БЭ при КТ-исследовании целесообразно иммунологическое обследование. Обнаружение преципитирующих антител, специфических IgE и IgG – антител к Aspergillus spp. Позволило подтвердить диагноз «АБЛА».

3.1.10. Синдром «мозг-легкие-щитовидная железа»

Под наблюдением находился 1 ребенок с БЭ, ассоциированными с СМЛЩЖ.

Клиническое наблюдение №9.

Мальчик В. поступил в отделение детской городской больницы Св. Ольги г. Санкт-Петербурга в возрасте 14 лет с диагнозом «ИЗЛ неуточненного генеза». Из анамнеза известно, что в неонатальном периоде ребенок перенес внутриутробную пневмонию, находился на ИВЛ в течение 10 дней, нуждался в кислороде в течение 1 мес. 12 дней. В дальнейшем перенес 4 тяжелых пневмонии в возрасте 8 мес. (ИВЛ 72

дня, трахеостома, зависимость от кислорода 1,5 мес.), 8, 12 и 13 лет, рецидивы бронхиальной обструкции. Получал системные ГКС с переходом на ингаляционные в комбинации с бронхолитиками, периодически нуждался в антибактериальной терапии. За время предыдущих госпитализаций обследован, исключены МВ, туберкулез. На КТ легких в возрасте 8 лет были обнаружены кистозные изменения, признаки пневмофиброза, в 11 лет – изменения на КТ с отрицательной динамикой, выявлены уплотнение внутридолькового интерстиция, участки консолидации легочной ткани, кисты, буллы, БЭ (рис. 3.22 А). В возрасте 2 мес. у ребенка был диагностирован врожденный гипотиреоз, получает заместительную терапию левотироксином. С рождения отмечалось отставание в психомоторном развитии (начал самостоятельно ходить в возрасте 2,5 лет), с 7 лет у ребенка отмечаются гиперкинезы, с 10 лет – миоклонии, хореоатетоз, торсионная дистония, атаксия, дизартрия, мышечная гипотония. Находился под наблюдением невролога с диагнозом «детский церебральный паралич, гиперкинетическая форма». При поступлении ребенка беспокоил влажный кашель, повышение температуры тела до 38 ^{o}C. При аускультации выслушивались единичные влажные хрипы с обеих сторон, больше слева в нижних отделах. SpO_2 – 97%. На КТ органов грудной клетки сохранялись участки консолидации легочной ткани, уплотнение внутридолькового интерстиция, признаки пневмофиброза, кистозные изменения в меньшем количестве, БЭ в нижних долях (рис. 3.22 Б).

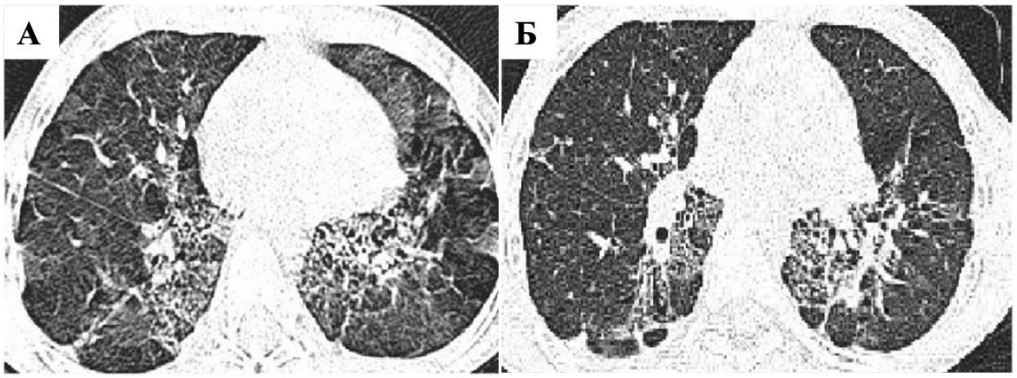


Рисунок 3.22. Компьютерные томограммы органов грудной клетки мальчика В., выполненные в возрасте 11 лет (А) и 14 лет (Б)

При проведении ФВД было выявлено снижение ЖЕЛ до 65% от должного при нормальной общей емкости легких, соотношение ОФВ1/форсированная жизненная емкость легких более 0,7, снижение диффузионной способности легких менее 60% от должного. Наличие у пациента патологии со стороны нервной системы, врожденного гипотиреоза, длительно текущих респираторных симптомов, формирование ИЗЛ позволило предположить диагноз СМЛЩЖ. При секвенировании гена *NKX2.1* была обнаружена мутация c.221dupG в гетерозиготном состоянии, подтверждающая данный диагноз.

3.1.11. Общая характеристика клинических, лабораторных и компьютерно-томографических данных, терапии пациентов с бронхоэктазами, не связанными с муковисцидозом

В таблице 3.4 представлена частота клинических симптомов, в целом характерных для данной патологии, у пациентов проведенного исследования [14].

Таблица 3.4

Частота клинических симптомов у детей с бронхоэктазами, не связанными с муковисцидозом, число детей

Симптомы	Абс.	%
Кашель	61	91,0
Одышка	45	67,2
Лихорадка в период обострения БЭ	32	47,8
Боль в грудной клетке	16	23,9
Кровохарканье	3	4,5
Непереносимость физической нагрузки	37	55,2
Воронкообразная деформация грудной клетки	7	10,4
«Барабанные палочки»	6	9,0
Влажные хрипы	51	76,1
Свистящие хрипы	25	37,3

Исходная частота обострений в зависимости от этиологии БЭ представлена в таблице 3.5.

Таблица 3.5

Частота обострений бронхоэктазов в зависимости от этиологии

Этиология бронхоэктазов	Частота обострений до поступления под наблюдение (число обострений в год)		
	Me	$Q_1 – Q_3$	n
ПИБЭ	5,00	2,50 – 12,00	19
ПЦД	10,00	5,00 – 12,00	15
БА	8,00	6,00 – 12,00	9
СВК	12,00	12,00 – 12,00	5
ИТ	4,00	3,00 – 4,00	5
ГЭРБ	7,00	3,25 – 10,50	4
БЛД	3,00	1,50 – 4,00	4
Иммунодефициты	12,00	12,00 – 12,00	3
АБЛА	12,00	12,00 – 12,00	2
СМЛЩЖ	12,00	12,00 – 12,00	1

Примечания: ПИБЭ – постинфекционные бронхоэктазы, ПЦД – первичная цилиарная дискинезия, БА – бронхиальная астма, СВК – синдром Вильямса-Кэмпбелла, ИТ – инородные тела в бронхах, ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, БЛД – бронхолегочная дисплазия, АБЛА – аллергический бронхолегочный аспергиллез, СМЛЩЖ – синдром «мозг-легкие-щитовидная железа».

При обострении БЭ в общем клиническом анализе крови выявлялись нейтрофильный лейкоцитоз в 34,3% случаев, повышение уровня СРБ – у 11 (16,4%) больных (табл. 3.6).

Таблица 3.6

Частота изменений лабораторных показателей у пациентов с бронхоэктазами, не связанными с муковисцидозом, выявленных при обострении бронхоэктазов

Изменения в общем или биохимическом анализах крови	Абс.	%
Лейкоцитоз	23	34,3
Нейтрофилия	23	34,3
Эозинофилия	2	3,0
Повышение С-реактивного белка	11	16,4

В таблице 3.7 приведены сведения о КТ-семиотике БЭ у детей. Чаще БЭ локализовались в одной доле (нижних долях), при этом тракционные БЭ были у большинства пациентов проявлением синдрома средней доли. У большинства (64,2%) пациентов всей группы исследования БЭ локализовались в нижних долях. Эта закономерность распространялась и на все подгруппы больных различной этиологии, за исключением двух – больных с ПЦД и БА, у которых БЭ локализовались чаще в средней доле и/или язычковых сегментах (у 10 из 15 больных с ПЦД и у 5 из 9 больных с БА).

Таблица 3.7

Компьютерно-томографическая семиотика бронхоэктазов, не связанных с муковисцидозом

Изменения на компьютерных томограммах		Абс.	%
Количество долей с бронхоэктазами	Бронхоэктазы в одной доле	39	58,2
	Бронхоэктазы в нескольких долях	28	41,8
Локализация бронхоэктазов	Верхние доли	9	13,4
	Средняя доля и/или язычковые сегменты	17	25,4
	Нижние доли	43	64,2
Бронхоэктазы в соответствии с механизмом возникновения	Тракционные	28	41,8
	Нетракционные	33	49,3
	Тракционные и нетракционные	6	9,0
Ателектазы		34	50,7
Локализация ателектазов	Верхние доли	6	17,6
	Средняя доля правого легкого	16	47,1
	Нижние доли	5	14,7
	В нескольких долях	7	20,6
Симптом «мозаичной перфузии»/«воздушной ловушки»		6	9,0

Среди пациентов с нетракционными БЭ (39 детей) были рассчитаны диаметр бронхов и артерий, BAR и толщина стенки бронхов (табл. 3.8). У всех пациентов показатель BAR составил более 0,9.

Таблица 3.8

Диаметр бронхов и артерий, показатель бронхо-артериальное соотношение и толщина стенки бронхов по данным компьютерной томографии

Показатели	M ± SD	95% ДИ	min	max
Диаметр бронха (мм)	3,56 ± 1,41	2,96 – 4,16	1,36	6,49
Диаметр артерии (мм)	1,90 ± 0,79	1,57 – 2,24	0,84	3,45
Бронхо-артериальное соотношение	2,01 ± 0,75	1,70 – 2,33	1,03	3,58
Толщина стенки бронха (мм)	1,22 ± 0,44	1,05 – 1,40	0,20	2,22

По результатам бронхоскопии у 28 детей (41,8%) были выявлены признаки гнойного эндобронхита, у 16 пациентов (23,9%) – катарального, у 13 детей (19,4%) – катарально-гнойного.

При проведении бактериологического исследования мокроты и/или аспиратов трахеобронхиального дерева у 25 пациентов (37,3%) были обнаружены положительные результаты исследований, при этом у 19 детей был выделен 1 патоген, у 5 – 2 патогена, у 1 ребенка – 3 патогена в одном образце. Патогены, выделенные у данных пациентов, представлены в таблице 3.9.

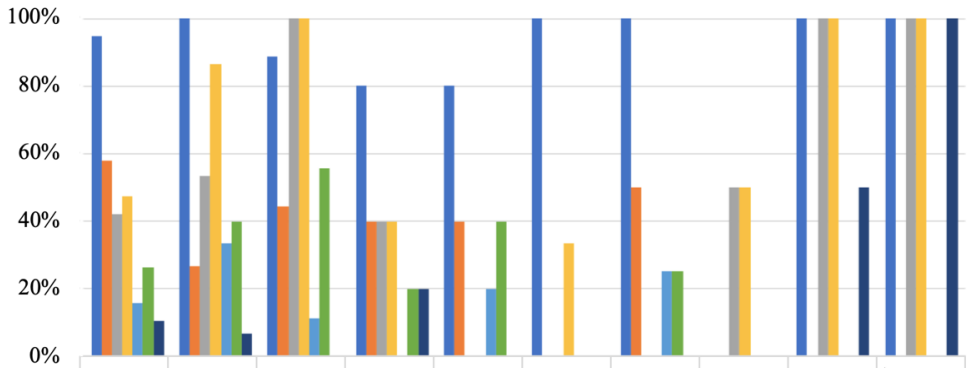
Таблица 3.9

Частота выявления патогенов при бактериологическом исследовании мокроты и/или аспиратов трахеобронхиального дерева

Патогены	Абс. (n=25)	%
Pseudomonas aeruginosa	7	28
Haemophilus influenzae	7	28
Staphylococcus aureus	5	20
Streptococcus oralis	4	16
Aspergillus flavus	3	12
Acinetobacter baumannii	2	8
Aspergillus fumigatus	1	4
Klebsiella pneumoniae	1	4
Moraxella catarrhalis	1	4
Mycobacterium avium	1	4

Антибактериальная терапия назначалась 59 детям (88,1%), в том числе азитромицин длительно – 22 пациентам (32,8%), ИГКС во время обострений – 32

(47,8%), КДБА – 39 (58,2%). Домашняя кислородотерапия ввиду наличия хронической ДН 2 степени потребовалась 6 детям (9,0%). Респираторная физиотерапия, в частности О-РЕР-терапия проводилась 11 детям (16,4%), ИППВ в период обострений – 19 пациентам (28,3%), ИППВ ежедневно – 1 ребенку (1,5%). Кроме того, всем детям после верификации БЭ было рекомендовано ежедневно не менее 30 минут в день проводить дренажный массаж. Распределение вида терапии в зависимости от этиологии БЭ представлено на рисунке 3.23.

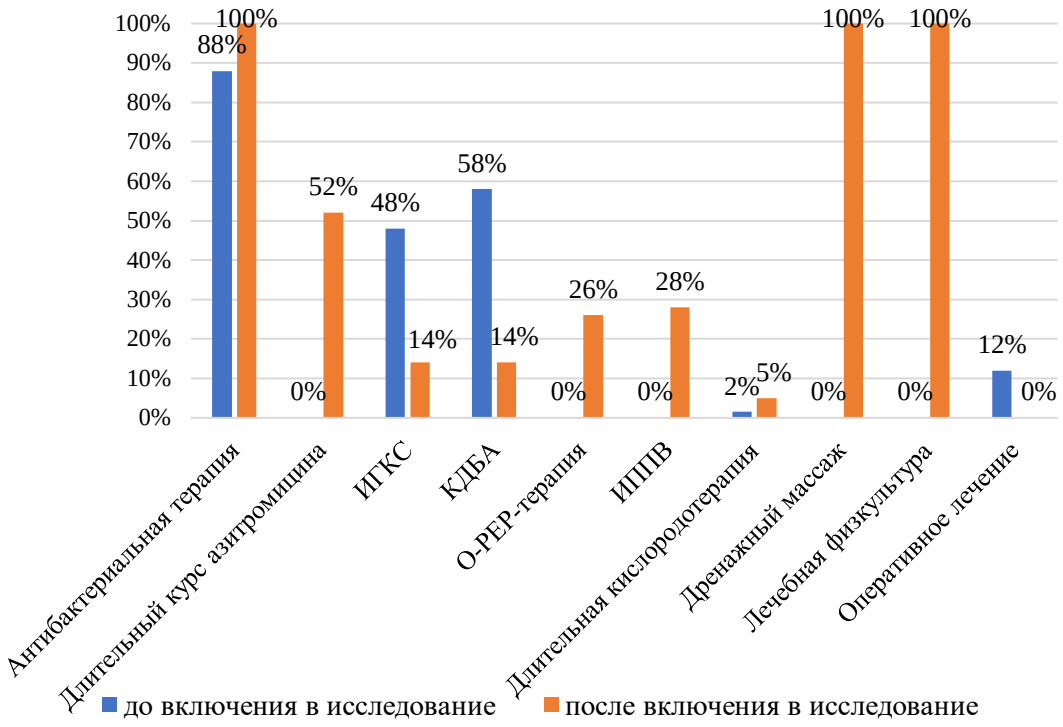


	ПИБЭ	ПЦД	БА	СВК	ИТ	ИД	ГЭРБ	БЛД	АБЛА	СМЛЩЖ
Антибактериальная терапия	18/19	15/15	8/9	4/5	4/5	3/3	4/4	0/4	2/2	1/1
Длительный курс азитромицина	8/19	4/15	4/9	2/5	2/5	0/3	2/4	0/4	0/2	0/1
ИГКС	8/19	8/15	9/9	2/5	0/5	0/3	0/4	2/4	2/2	1/1
КДБА	9/19	2/15	9/9	2/5	0/5	1/3	0/4	2/4	2/2	1/1
О-РЕР-терапия	3/19	5/15	1/9	1/5	1/5	0/3	1/4	0/4	0/2	0/1
ИППВ	5/19	6/15	5/9	1/5	2/5	0/3	1/4	0/4	0/2	0/1
Длительная кислородотерапия	2/19	1/15	0/9	1/5	0/5	0/3	0/4	0/4	1/2	1/1

Примечания: ПИБЭ – постинфекционные бронхоэктазы, ПЦД – первичная цилиарная дискинезия, БА – бронхиальная астма, СВК – синдром Вильямса-Кэмпбелла, ИТ – инородные тела в бронхах, ИД – иммунодефициты, ГЭРБ - гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, БЛД – бронхолегочная дисплазия, АБЛА - аллергический бронхолегочный аспергиллез, СМЛЩЖ - синдром «мозг-легкие-щитовидная железа», ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды, КДБА – короткодействующие бета-агонисты, О-РЕР-терапия – респираторная терапия с осцилляционным положительным давлением, ИППВ – интрапульмональная перкуссионная вентиляция.

Рисунок 3.23. Терапия детей с бронхоэктазами, не связанными с муковисцидозом, в зависимости от этиологии

На рисунке 3.24 представлено сопоставление назначенной терапии пациентам до и после поступления под наше наблюдение. Ни у кого из пациентов до поступления под наблюдение не проводилась лечебная физкультура, дренажный массаж и длительная терапия азитромицином. Частота назначения ИГКС и КДБА была значительно выше до поступления под наше наблюдение. Разницу в назначаемой терапии можно связать с высокой частотой гиподиагностики БЭ до включения в исследование.



Примечания: ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды, КДБА – короткодействующие бета-агонисты, О-РЕР-терапия – респираторная терапия с осцилляционным положительным давлением, ИППВ – интрапульмональная перкуссионная вентиляция.

Рисунок 3.24. Сопоставление назначенной терапии пациентам до и после поступления под наблюдение

До поступления под наше наблюдение хирургическое вмешательство было выполнено у 8 детей. Показаниями к лобэктомии у данных пациентов явились

значительное изменение стенки дилатированного бронха с риском развития кровотечения, фиброателектаз, кровотечение, отсутствие положительной динамики на фоне проводимого лечения. У остальных пациентов, в том числе прослеженных в катамнезе длительно, не было зарегистрировано показаний для проведения лобэктомии, утвержденных в рекомендациях по лечению пациентов с БЭ [114], ввиду хорошего ответа на проводимую комплексную терапию.

3.2. Характеристика и предикторы тяжелого течения бронхоэктазов у детей без муковисцидоза

На четвертом этапе исследования было выполнено сравнение жалоб, респираторных симптомов, физикальных, лабораторных и КТ-данных среди всех 67 пациентов, разделенных на 2 подгруппы: 1 – дети с легким и среднетяжелым течением БЭ (n=31), 2 – дети с тяжелым течением БЭ (n=36).

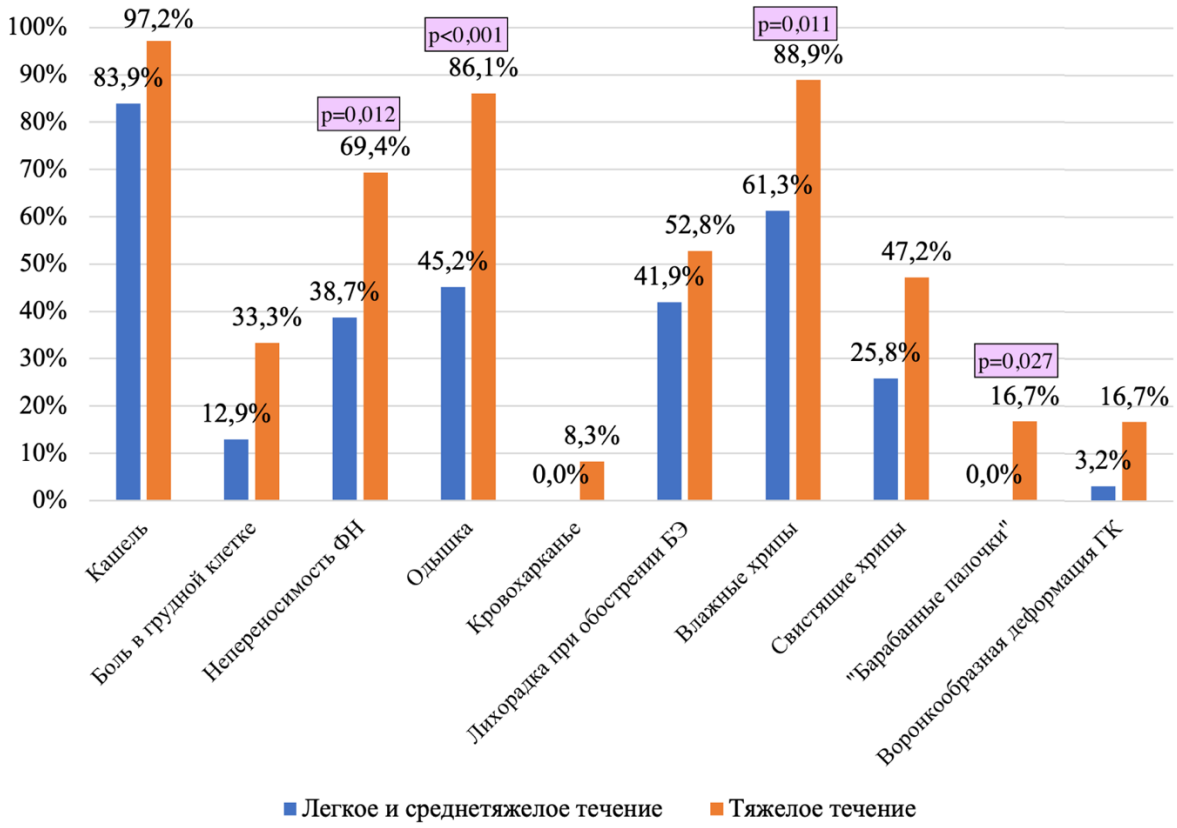
При сопоставлении тяжести течения и клинических симптомов БЭ было выявлено, что у пациентов с тяжелым течением БЭ статистически значимо чаще отмечались одышка, непереносимость физической нагрузки ($p<0,001$, $p=0,012$, соответственно). При анализе тяжести течения БЭ и таких симптомов как лихорадка при обострении БЭ, кашель, кровохарканье, боль в грудной клетке, не удалось установить статистически значимых различий ($p=0,376$, $p=0,088$, $p=0,530$, соответственно). Кроме того, нами был выполнен анализ тяжести течения БЭ в зависимости от физикальных данных (табл. 3.10, рис. 3.25). При сравнении пациентов двух групп было выявлено, что влажные хрипы, деформация дистальных фаланг пальцев по типу «барабанных палочек» статистически значимо чаще обнаруживались у пациентов с тяжелым течением БЭ ($p=0,011$, $p=0,027$, соответственно).

Таблица 3.10

Анализ тяжести течения бронхоэктазов, не связанных с муковисцидозом, у детей в зависимости от клинических симптомов

Симптомы	Тяжесть течения бронхоэктазов		p	ОШ; 95% ДИ
	Легкое и среднетяжелое (n=31)	Тяжелое (n=36)		
Кашель	26 (83,9)	35 (97,2)	0,088	6,73; 0,74-61,12
Одышка	14 (45,2)	31 (86,1)	<0,001*	7,53; 2,31-24,50
Непереносимость физической нагрузки	12 (38,7)	25 (69,4)	0,012*	3,60; 1,31-9,91
Боль в грудной клетке	4 (12,9)	12 (33,3)	0,083	3,38; 0,96-11,88
Кровохарканье	0 (0,0)	3 (8,3)	0,243	-
Лихорадка при обострении бронхоэктазов	13 (41,9)	19 (52,8)	0,376	1,55; 0,59-4,07
Влажные хрипы	19 (61,3)	32 (88,9)	0,011*	5,05; 1,43-17,92
Свистящие хрипы	8 (25,8)	17 (47,2)	0,071	2,57; 0,91-7,26
«Барабанные палочки»	0 (0,0)	6 (16,7)	0,027*	-
Воронкообразная деформация грудной клетки	1 (3,2)	6 (16,7)	0,113	6,00; 0,68-52,90

* – различия показателей статистически значимы (p<0,05)



Примечания: ФН – физическая нагрузка, БЭ – бронхоэктазы, ГК – грудная клетка.

Рисунок 3.25. Анализ тяжести течения бронхоэктазов, не связанных с муковисцидозом, у детей в зависимости от клинических симптомов

Был проведен анализ тяжести течения БЭ в зависимости от лабораторных данных. Сравнивались частота лейкоцитоза, эозинофилии в общем анализе крови, наличие повышенного уровня СРБ в биохимическом анализе крови, а также наличие положительного результата бактериологического исследования мокроты и/или аспирата трахеобронхиального дерева. При анализе не было получено статистически значимых различий между пациентами с легким/среднетяжелым и тяжелым течением БЭ (табл. 3.11).

Таблица 3.11

Анализ тяжести течения бронхоэктазов, не связанных с муковисцидозом, у детей в зависимости от лабораторных данных

Показатели	Тяжесть течения бронхоэктазов		p	ОШ; 95% ДИ
	Легкое и среднетяжелое течение (n=31)	Тяжелое течение (n=36)		
Лейкоцитоз	7 (22,6)	16 (44,4)	0,060	2,74; 0,94-7,98
Повышенный уровень С-реактивного белка	3 (9,7)	8 (22,2)	0,202	2,67; 0,64-11,11
Эозинофилия	0 (0,0)	2 (5,6)	0,495	-
Положительный результат бактериологического исследования мокроты и/или аспиратов трахеобронхиального дерева	8 (25,8)	17 (47,2)	0,071	2,572; 0,91-7,26

Нами был проведен анализ тяжести течения БЭ в зависимости от изменений, выявляемых посредством КТ легких (табл.3.12). Было установлено, что в группе пациентов с легким и среднетяжелым течением БЭ статистически значимо чаще регистрируются БЭ в верхних долях легких ($p<0,001$), в группе пациентов с тяжелым течением – БЭ в средней доле правого легкого и/или язычковых сегментах ($p=0,047$).

Таблица 3.12

Анализ тяжести течения бронхоэктазов, не связанных с муковисцидозом, у детей в зависимости от компьютерно-томографических данных

Компьютерно-томографическая семиотика		Тяжесть течение БЭ		p	ОШ; 95% ДИ
		Легкое и среднетяжелое (n=31)	Тяжелое (n=36)		
Количество долей с БЭ	БЭ в одной доле	18 (58,1)	21 (58,3)	0,982	-
	БЭ в нескольких долях	13 (41,9)	15 (41,7)		
Механизм БЭ	Тракционные БЭ	13 (41,9)	15 (41,7)	0,979	-
	Нетракционные БЭ	15 (48,4)	18 (50,0)		
	Тракционные и нетракционные БЭ	3 (9,7)	3 (8,3)		
Локализация БЭ	Верхние доли	9 (29,0)	0 (0,0)	<0,001*	-
	Средняя доля правого легкого и/или язычковые сегменты	4 (12,9)	13 (36,1)	0,047*	3,82; 1,09-13,33
	Нижние доли	20 (64,5)	23 (63,9)	0,957	0,97; 0,36-2,65
Симптом «мозаичной перфузии»/«воздушной ловушки»		1 (3,2)	5 (13,9)	0,205	4,84; 0,53-43,89
Ателектазы		16 (51,6)	18 (50,0)	0,895	0,94; 0,36-2,45

Примечания: БЭ – бронхоэктазы, * – различия показателей статистически значимы (p<0,05)

Был проведен анализ показателя BAR (табл. 3.13) в зависимости от тяжести течения БЭ, не было выявлено статистически значимых различий (p=0,792)

Таблица 3.13

Анализ бронхо-артериального соотношения в зависимости от тяжести течения бронхоэктазов, не связанных с муковисцидозом, у детей

Тяжесть течения	Бронхо-артериальное соотношение			p
	Me	$Q_1 – Q_3$	n	
Легкое и среднетяжелое	1,86	1,58-2,33	17	0,862
Тяжелое	1,78	1,40-2,57	21	

Был проведен корреляционный анализ взаимосвязи частоты обострений БЭ до поступления под наше наблюдение и BAR (табл. 3.14), связь между данными показателями была статистически незначимой (p=0,832).

Таблица 3.14

Результаты корреляционного анализа взаимосвязи частоты обострений бронхоэктазов до поступления под наше наблюдение и бронхо-артериального соотношения

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Частота обострений до поступления под наблюдение – бронхо-артериальное соотношение	-0,046	Нет связи	0,832

Была разработана прогностическая модель для определения вероятности тяжелого течения БЭ в зависимости от возраста манифестации, положительного результата бактериологического исследования мокроты и/или аспиратов из ДП, наличия БЭ в средней доле правого легкого и/или язычковых сегментах, одышки методом бинарной логистической регрессии. Число наблюдений составило 67. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = -2,854 + 0,265\ X_{ВМ} + 1,405X_{Посев} + 1,837X_{СД} + 2,090X_{О,}$$

где P – вероятность тяжелого течения БЭ, $X_{ВМ}$ – возраст манифестации (лет), $X_{Посев}$ – положительный результат бактериологического исследования мокроты и/или аспиратов трахеобронхиального дерева (0 – отсутствие, 1 – наличие), $X_{СД}$ – БЭ в средней доле правого легкого и/или язычковых сегментах (0 – отсутствие, 1 – наличие), $X_{О}$ – одышка (0 – отсутствие, 1 – наличие).

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p<0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 43,6% наблюдаемой дисперсии тяжелого течения БЭ.

При увеличении возраста манифестации на 1 год шансы тяжелого течения увеличивались в 1,303 раза. При наличии положительного результата бактериологического исследования мокроты и/или аспиратов трахеобронхиального дерева шансы тяжелого течения увеличивались в 4,077 раза. При наличии БЭ в средней доле правого легкого и/или язычковых сегментах шансы тяжелого течения увеличивались в 6,276 раза. При наличии одышки шансы тяжелого течения увеличивались в 8,086 раза (табл. 3.15, рис. 3.26).

Таблица 3.15

Характеристики связи предикторов модели с вероятностью выявления тяжелого течения бронхоэктазов

Предикторы	Unadjusted		Adjusted	
	COR; 95% ДИ	p	AOR; 95% ДИ	p
Возраст манифестации	1,15; 0,96 – 1,37	0,127	1,30; 1,03 – 1,65	0,029*
Положительный результат бактериологического исследования	2,57; 0,91 – 7,26	0,074	4,08; 1,11 – 15,04	0,035*
Бронхоэктазы в средней доле правого легкого и/или язычковых сегментах	3,82; 1,09 – 13,33	0,036*	6,28; 1,42 – 27,80	0,016*
Одышка	7,53; 2,31 – 24,51	0,001*	8,09; 2,10 – 31,13	0,002*

* – влияние предиктора статистически значимо ($p<0,05$)

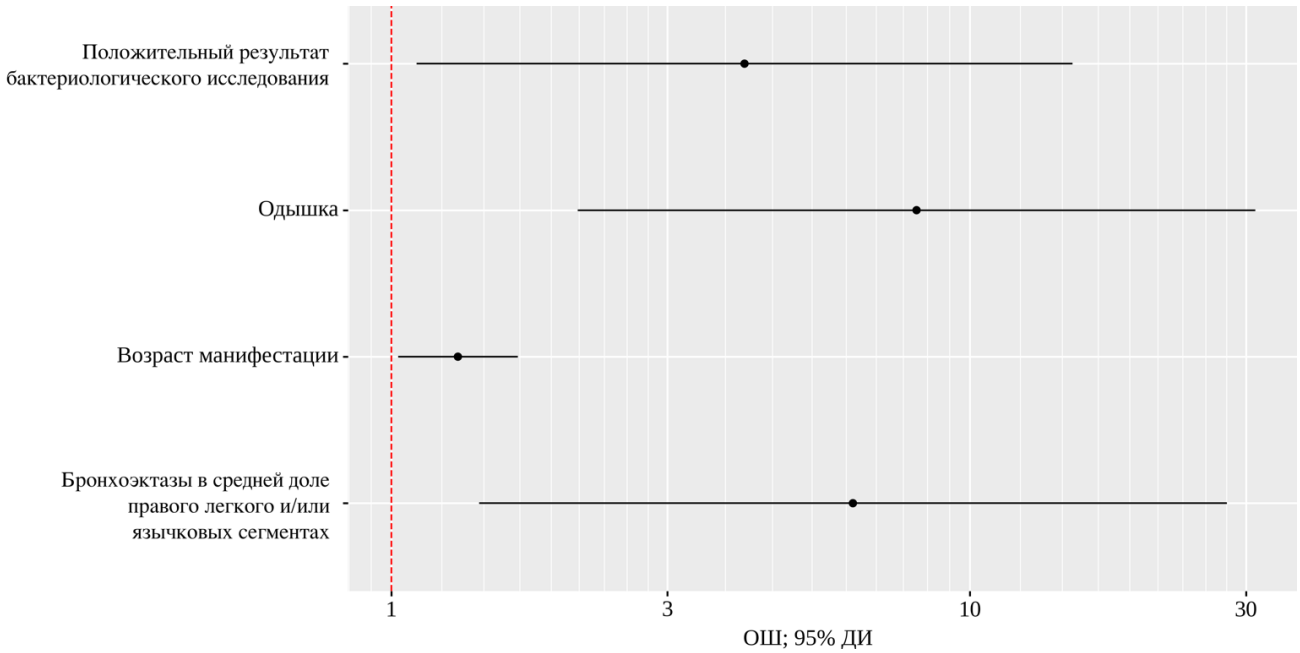


Рисунок 3.26. Оценки отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых предикторов тяжелого течения бронхоэктазов

При оценке зависимости вероятности тяжелого течения от значения логистической функции P с помощью ROC-анализа была получена кривая, представленная на рисунке 3.27.

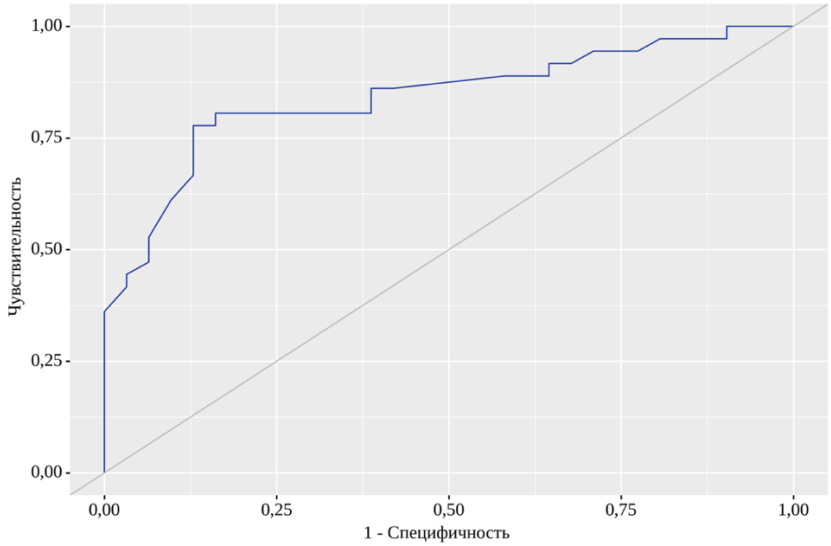


Рисунок 3.27. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности тяжелого течения бронхоэктазов от значения логистической функции P

Площадь под ROC-кривой составила 0,842±0,048 с 95% ДИ: 0,747–0,936. Полученная модель была статистически значимой (p<0,001). Пороговое значение логистической функции P в точке cut-off, составило 0,573. Тяжелое течение прогнозировалось при значении логистической функции P выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 80,6% и 83,9%, соответственно.

3.3. Оценка эффективности ступенчатой комплексной консервативной терапии бронхоэктазов

На пятом этапе была проведена оценка эффективности ступенчатой комплексной терапии БЭ (рис. 2.3), согласно динамике числа обострений БЭ. Тяжесть течения БЭ оценивалась в момент поступления под наше наблюдение на основании сведений об анамнезе заболевания в течение предшествующего года, а затем через год от начала проведения комплексной ступенчатой терапии БЭ. В катамнезе было прослежено 42 ребенка с БЭ, не связанными с МВ, среди которых было 23 девочки (54,8%) и 19 мальчиков (45,2%), Me возраста на момент поступления под наблюдение была равной 9,00 [ИКР – 5,00-12,75] лет. Me возраста манифестации БЭ у данных пациентов составила 2,00 [ИКР – 0,00-3,95] лет. Этиологическая структура БЭ, не связанных с МВ, у 42 детей, прослеженных в катамнезе, включала ПИБЭ у 13 детей (31%), ПЦД у 12 (28,6%), БА у 6 (14,3%), СВК у 4 (9,5%), ИТ бронхов у 3 (7,1%), ГЭРБ у 2 (4,8%), ИД у 2 (4,8%).

Среди прослеженных в катамнезе 42 пациентов был проведен анализ динамики тяжести течения БЭ (табл. 3.16, рис. 3.28), установлены статистически значимые изменения до и после лечения (p<0,001).

Таблица 3.16

Анализ динамики тяжести течения бронхоэктазов

Тяжесть течения	Этапы наблюдения				p
	До лечения		После лечения		
	Абс.	%	Абс.	%	
Легкая	11	26,2	31	73,8	<0,001*
Средняя	7	16,7	4	9,5	
Тяжелая	24	57,1	7	16,7	

* – различия (изменения) показателей статистически значимы (p<0,05)

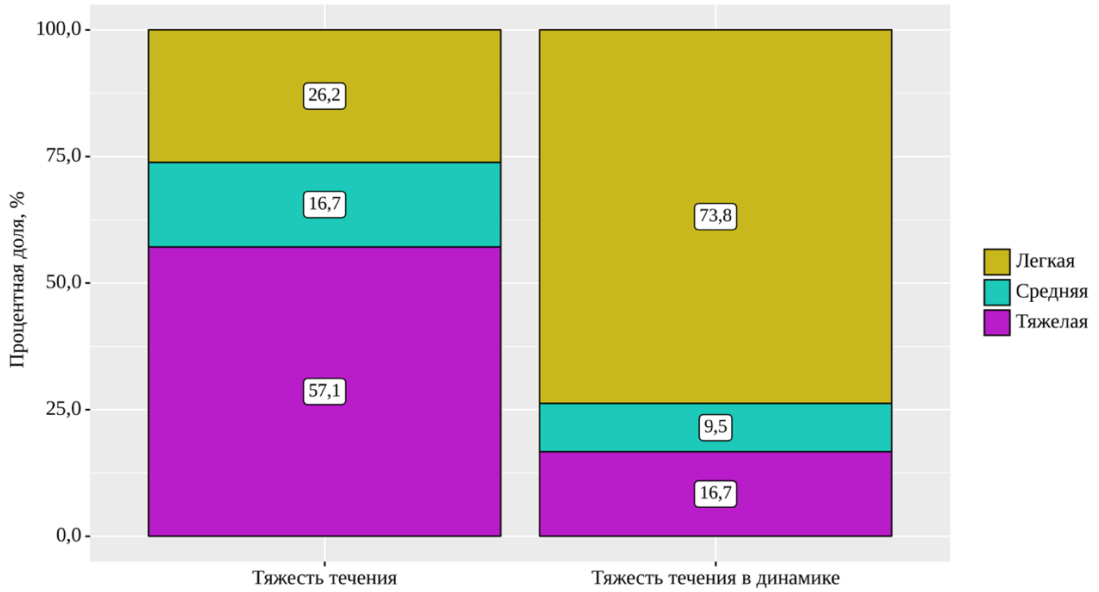


Рисунок 3.28. Анализ динамики тяжести течения бронхоэктазов

Кроме того, был проведен анализ динамики ежегодной частоты обострений (табл. 3.17, рис. 3.29), установлены статистически значимые изменения при сравнении показателя до и после лечения (p<0,001).

Таблица 3.17

Анализ динамики частоты обострений бронхоэктазов

Этапы наблюдения				p
Частота обострений до лечения (n=42)		Частота обострений после лечения (n=42)		
Me	$Q_1 – Q_3$	Me	$Q_1 – Q_3$	
9,00	3,25 – 12,00	2,00	1,00 – 3,00	<0,001*

* – изменения показателей статистически значимы (p<0,05)

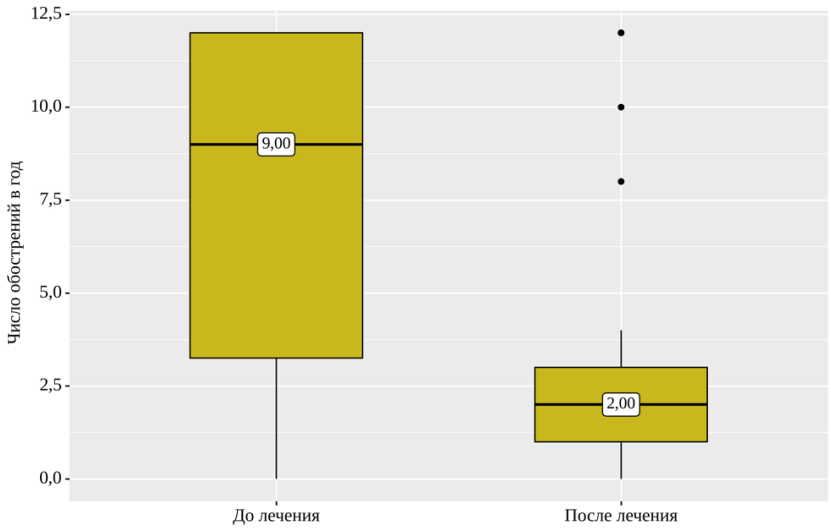


Рисунок 3.29. Анализ динамики частоты обострений БЭ

Среди 42 пациентов, прослеженных в катамнезе, была рассчитана средняя частота обострений до и после лечения в зависимости от этиологии (табл. 3.18).

Таблица 3.18

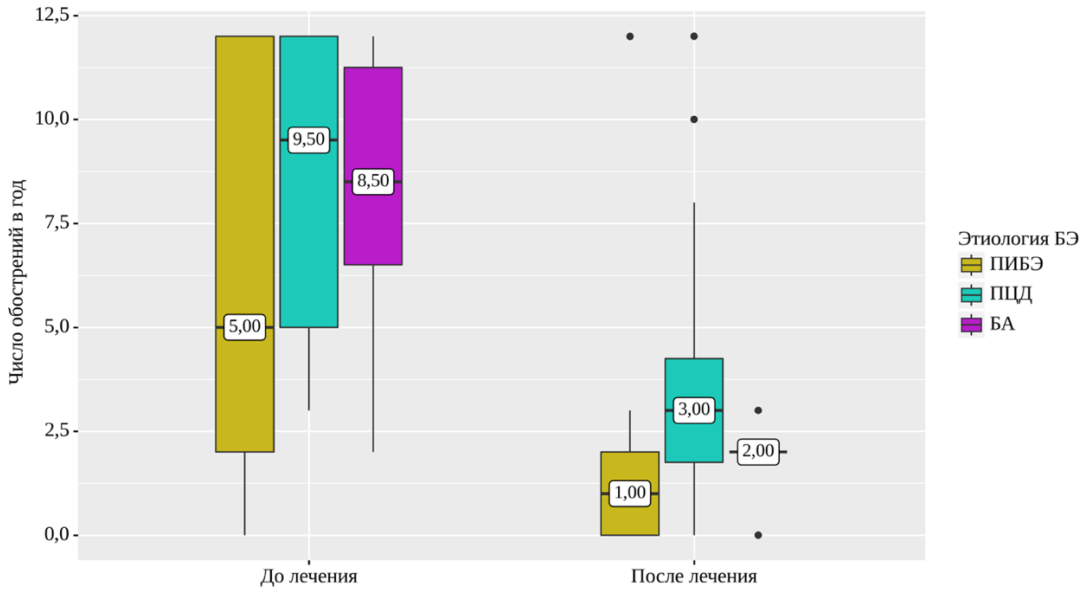
Динамика частоты обострений в зависимости от этиологии бронхоэктазов

Этиология БЭ	Этапы наблюдения				n
	До лечения		После лечения		
	Me	$Q_1 – Q_3$	Me	$Q_1 – Q_3$	
ПИБЭ	5,00	2,00 – 12,00	1,00	0,00 – 2,00	13
ПЦД	9,50	5,00 – 12,00	3,00	1,75 – 4,25	12
БА	8,50	6,50 – 11,25	2,00	2,00 – 2,00	6
СВК	12,00	9,00 – 12,00	7,50	2,25 – 12,00	4
ИТ	3,00	1,50 – 3,50	0,00	0,00 – 0,50	3
ИД	12,00	12,00 – 12,00	7,00	4,50 – 9,50	2
ГЭРБ	7,00	5,50 – 8,50	4,00	4,00 – 4,00	2

Примечания: БЭ – бронхоэктазы, ПИБЭ – постинфекционные бронхоэктазы, ПЦД – первичная цилиарная дискинезия, БА – бронхиальная астма, СВК – синдром Вильямса-Кэмпбелла, ИТ – инородные тела в бронхах, ИД – иммунодефициты, ГЭРБ - гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

Представлялось возможным выполнить анализ динамики частоты обострений до и после лечения в зависимости от этиологии БЭ в подгруппах пациентов с ПИБЭ,

ПЦД и БА (рис. 3.30), выявлены статистически значимые различия во всех проанализированных группах (p=0,018, p=0,003, p=0,043, соответственно).



Примечания: БЭ – бронхоэктазы, ПИБЭ – постинфекционные бронхоэктазы, ПЦД – первичная цилиарная дискинезия, БА – бронхиальная астма.

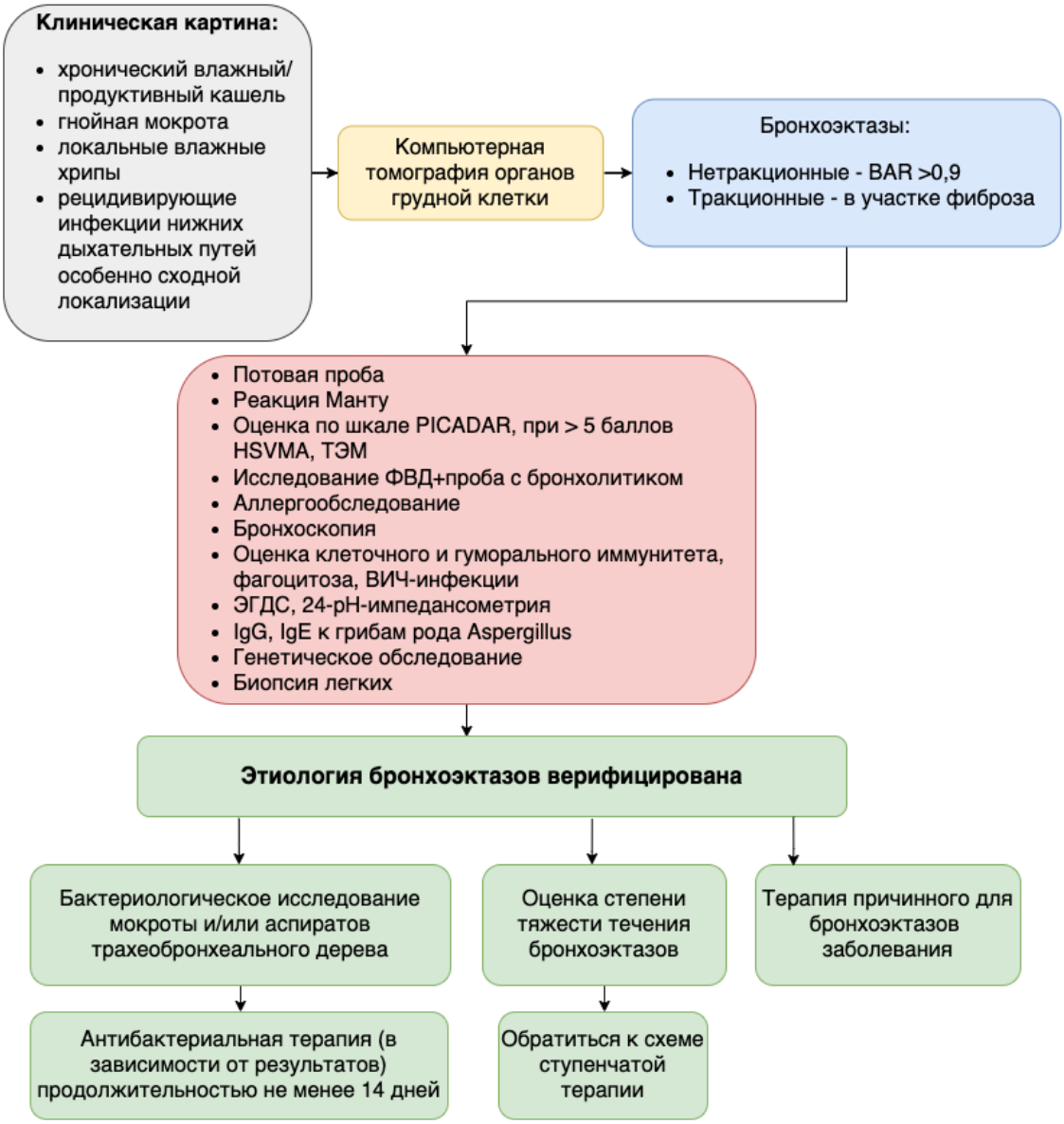
Рисунок 3.30. Анализ динамики частоты обострений в зависимости от этиологии бронхоэктазов

Таким образом, ступенчатая комплексная терапия БЭ, не связанных с МВ, статистически значимо снижает частоту обострений заболеваний и тяжесть течения БЭ.

3.4. Алгоритм обследования и ведения детей с бронхоэктазами без муковисцидоза

Учитывая многообразие основной патологии, ассоциированной с БЭ, алгоритм обследования и ведения большинства пациентов должен включать общий анализ крови, уровень общих иммуноглобулинов A, M, G, E, спирометрию (для пациентов в возрасте старше 6 лет), бактериологическое исследование мокроты и/или аспиратов трахеобронхиального дерева, полученных при бронхоскопии, а также потовый тест для исключения МВ. Решение о назначении дальнейших исследований принимаются

в индивидуальном порядке. По результатам нашей работы был сформирован алгоритм для верификации этиологии БЭ у детей и последующего ведения данных пациентов (рис. 3.31).



Примечания: BAR – бронхо-артериальное отношение, HSVMA – высокоскоростная видеомикроскопия, ТЭМ – трансмиссивная электронная микроскоопия, ФВД – функция внешнего дыхания, ВИЧ – вирус иммунодефицита человека, IgE – иммуноглобулин E, IgG – иммуноглобулин G, ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия.

Рисунок 3.31. Алгоритм обследования и ведения детей с бронхоэктазами

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Бронхоэктазы – проявление целого ряда ХЗЛ у детей. БЭ у наших пациентов были диагностированы после исключения транзиторной дилатации бронхов, имевшей место у ряда детей, переносивших инфекции нижних ДП, что явилось критерием исключения при проведении исследования. При анализе результатов КТ легких сопоставляли КТ-находки с клинико-анамнестическими данными и дифференцировали таким образом БЭ, характеризующиеся необратимой дилатацией бронхов, от транзиторной дилатации бронхов на фоне острых респираторных инфекций, острого бронхита, пневмонии (табл. 4.1). Другим критерием исключения явился МВ, чем можно объяснить полученные данные.

Таблица 4.1

Дифференциальная диагностика бронхоэктазов и дилатации бронхов у детей [14]

Признаки	Бронхоэктазы	Дилатация бронхов
Рецидивирующие инфекции нижних дыхательных путей	Есть	Возможны
Хронический влажный/продуктивный кашель	Обязателен	Нет
Хрипы в легких вне обострения/острого заболевания	Возможны	Нет
Бронхо-артериальное соотношение вне обострения бронхоэктазов	>0,9	<0,9
Просвет бронха	Заполнен секретом	Чистый
Стенка бронха	Утолщена	Утолщена

По данным проведенного исследования этиологическими факторами БЭ, не связанных с МВ, у детей являются перенесенная тяжелая пневмония (22%), ПЦД (22%), БА (13%), СВК (7%), ИТ бронхов (7%), ГЭРБ (6%), БЛД (6%), ПИОБ (5%), АБЛА (3%), ХГБ (3%), СПИД (1%), ЗББ (1%), синдром «мозг-легкие-щитовидная железа» (1%). В таблице 4.2 представлено сопоставление полученных нами данных с сериями пациентов детского возраста с БЭ, опубликованных в зарубежной литературе в период с 1994 по 2012 г., что позволяет хорошо отследить эволюцию этиологии БЭ,

очевидно зависимой от популяции пациентов и диагностических возможностей центров.

Таблица 4.2.

Этиология бронхоэктазов у детей по литературным и собственным данным, число детей, абс. (%)

Год	**1994**	**2000**	**2001**	**2003**	**2003**	**2009**	**2012**	**2022**
Страна/регион	Англия	Аляска*	Турция	Новая Зеландия	Австралия *	Италия	Австралия	Россия
Источник	[181]	[55]	[52]	[222]	[182]	[34]	[162]	Собственные данные
Число детей	41	46	23	60	65	105	113	67
ПИБЭ (тяжелая пневмония)	12 (29)	42 (92)	4 (17)	15 (25)	58 (90)	7 (7)	14 (12)	15 (22)
Туберкулез	0	2 (4)	4 (17)	0	1 (1)	0	0	0
ПИД	8 (20)	0	4 (17)	7 (12)	2 (3)	11 (11)	13 (12)	2 (3)
ПЦД	7 (17)	0	3 (13)	0	0	25 (24)	2 (2)	15 (22)
ВПР ДП	6 (15)	0	0	1 (2)	1 (1)	0	0	5 (7)
ВИД	3 (7)	0	0	0	0	0	5 (4)	1 (1)
Аспирация ТВ или ИТ	2 (5)	1 (2)	0	1 (2)	0	0	2 (2)	5 (7)
Аспирация или ГЭРБ	0	1 (2)	0	6 (10)	3 (5)	4 (4)	12 (11)	4 (6)
Неизвестной этиологии	2 (5)	0	0	30 (50)	0	58 (55)	62 (55)	0
МВ или МВ-подобное заболевание	1 (2)	0	4 (17)	0	0	0	0	0
ИЗЛ, включая ОБ	0	0	0	0	0	0	3 (3)	4 (6)
БА	0	0	4 (17)	0	0	0	0	9 (13)

Таблица 4.2 (окончание)

БЛД	0	0	0	0	0	0	0	4 (6)
АБЛА	0	0	0	0	0	0	0	2 (3)
ЗББ	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)

Примечания: *популяция коренных народов, проживающие в удаленных регионах; ПИБЭ – постинфекционные бронхоэктазы, ПИД – первичный иммунодефицит, ПЦД – первичная цилиарная дискинезия, ВПР ДП – врожденный порок развития дыхательных путей, ВИД – вторичный иммунодефицит, ТВ – токсические вещества, ИТ – инородные тела, ГЭРБ - гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, МВ – муковисцидоз, ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких, ОБ – облитерирующий бронхиолит, БА – бронхиальная астма, БЛД – бронхолегочная дисплазия, АБЛА - аллергический бронхолегочный аспергиллез, ЗББ – затяжной бактериальный бронхит.

При сравнении собственных и литературных данных об этиологии БЭ у детей обращает внимание высокая (13%) частота БА, неконтролируемое течение, атипичные проявления и поздняя диагностика которой могли явиться причиной формирования БЭ. В данном случае БЭ представляют собой вариант осложненной коморбидности БА [12]. Также сравнительно высокой (7%) была частота своевременно не диагностированных и не подвергнутых бронхоскопической санации ИТ бронхов. Необходимо помнить, что выявление и удаление аспирированных ИТ из ДП, особенно в течение 14 дней, предотвращает развитие БЭ [166]. Когда лечение откладывается более чем на 30 дней, БЭ возникают у 60% детей с оставшимися ИТ [120]. Также представляется интересным сопоставить полученные данные о структуре БЭ с результатами систематического обзора K.S. Brower с колл. (2014). Среди 989 детей с БЭ, не связанными с МВ, авторами в 63% случаев было установлено основное заболевание: у 17% пациентов БЭ были ассоциированы с респираторными инфекциями, у 16% – с ПИД, у 3% – с вторичным ИД, у 10% – с хронической аспирацией или аспирацией ИТ, у 9% – с ПЦД, у 3% – с ВПР ДП [62].

Большинство (28,4%) наблюдавшихся нами пациентов имели ***ПИБЭ.*** Термин «ПИБЭ» по-разному трактуется исследователями. Некоторые авторы имеют в виду наличие одной тяжелой предшествующей респираторной инфекции, другие – частые рецидивирующие инфекции [62; 143]. Локальным ПИБЭ соответствует ранее использовавшийся в нашей стране термин «хроническая пневмония» [27]. Причина БЭ является очевидной, если ребенок получает лечение от туберкулеза легких или имеет в анамнезе документально подтвержденную коклюшную инфекцию, острый аденовирусный бронхиолит, приводящие к ПИОБ, или инфекцию, вызванную другими микроорганизмами, высокого риска для развития БЭ [196]. Однако во многих случаях, считающихся ПИБЭ, реальная последовательность событий могла быть такова, что обострение ранее недиагностированных БЭ инициировало обследование ребенка, из которого становится ясным, что этиология БЭ не имеет ничего общего с инфекционным процессом. Наконец, многие случаи «идиопатических» БЭ могут быть постинфекционными на фоне генетической предрасположенности [64]. В наших наблюдениях этиология первичной респираторной инфекции, предшествующей формированию БЭ, установлена не была.

Постинфекционный облитерирующий бронхиолит характеризуется стойкими обструктивными симптомами и рентгенологическими изменениями, возникающими после перенесенной тяжелой инфекции нижних ДП [116]. В исследовании H. Yazan и соавт. (2021) среди 114 детей с ПИОБ по данным первичной КТ органов грудной клетки БЭ были обнаружены у 60 пациентов (51,9%). В данном исследовании также были проанализированы и оценены по шкале M. Bhalla данные КТ легких пациентов до и после лечения. Было показано, что средний балл по шкале M. Bhalla значительно снижался после проводимой терапии, отмечалось исчезновение БЭ, в особенности в группе пациентов, получавших комбинированную терапию (ингаляционные и системные ГКС, азитромицин) [204].

Затяжной бактериальный бронхит является основной причиной хронического влажного кашля у детей. Впервые описанный в 2006 г., ЗББ клинически

определяется как влажный кашель продолжительностью не менее 4 недель, реагирующий на соответствующее лечение двухнедельным пероральных антибиотиков при отсутствии признаков, предполагающих альтернативное объяснение. Выделяют подклассы ЗББ: клинический, микробиологический, пролонгированный, рецидивирующий [209], поскольку невозможно получить посевы из нижних ДП у каждого ребенка с хроническим влажным кашлем [167]. В исследовании D.F. Wurzel и соавт. (2016) среди 106 детей с ЗББ, находившихся под наблюдением в течение 2 лет, у 8,1% по данным КТ были диагностированы БЭ. Факторы риска развития БЭ включали рецидивы ЗББ (более трех эпизодов ЗББ за год) и наличие H. influenzae в культуре БАЛ во время первоначального диагноза ЗББ [210]. Те же признаки были выделены как факторы риска БЭ при ЗББ в работе T.J.C. Ruffles с соавт. (2021), основанной на пятилетнем наблюдении за 166 детьми с ЗББ, среди которых БЭ были верифицированы у 16 пациентов (9,6%) [192]. Одна из наших пациенток имела БЭ в исходе аналогичного течения ЗББ с высевом из мокроты H. influenzae.

Второй по частоте (22,4%) причиной БЭ в нашем исследовании явилась ***ПЦД***. Первичная цилиарная дискинезия, ранее известная как синдром неподвижных ресничек или, в сочетании с situs inversus, синдром Зиверта-Картагенера, представляет собой один из вариантов цилиопатии, характеризующейся дисфункцией ресничек [219]. ПЦД возникает в результате аномалий структуры или функции ресничек, выстилающих ДП, желудочки центральной нервной системы, фаллопиевы трубы, а также жгутиков необходимых для подвижности сперматозоидов. Наиболее распространенные дефекты ультраструктуры ресничек у пациентов с ПЦД приводят к отсутствию или укорочению динеиновых плеч ресничек, необходимых для правильного биения. ПЦД проявляется уже в неонатальном периоде в виде необъяснимого респираторного расстройства, с долевыми или сегментарными уплотнениями (ателектазами) в легких, кислородозависимостью различной длительности, а также ринитом [85; 100; 112; 202]. В дальнейшем у детей с ПЦД

обнаруживаются такие респираторные проявления как хронический влажный кашель, рецидивирующие инфекции ДП, БЭ, вызванные неадекватным мукоцилиарным клиренсом, приводящим к задержке слизи [175; 207]. Внелегочные признаки включают рецидивирующий синусит и хронический средний отит, которые в тяжелых случаях могут привести к кондуктивной тугоухости. Другими проявлениями ПЦД являются ВПС, бесплодие у мужчин [85; 86]. Типичное течение ПЦД отмечалось и у наблюдавшихся нами пациентов, включая развивших БЭ [4]. В исследовании Y. Guan и соавт. (2021) среди 75 детей от 2 мес. до 14 лет с ПЦД у 76% посредством КТ были выявлены БЭ [82], что сопоставимо и с полученными нами данными [4].

Бронхиальная астма была третьей по частоте причиной БЭ у наших пациентов. Среди возможных причин БЭ всегда следует исключать БА, учитывая ее высокую распространенность. В руководствах Европейского респираторного общества (ERS) и Американского торакального общества (ATS) рекомендуется проведение КТ грудной клетки взрослым и детям с атипичными проявлениями тяжелой БА или при наличии других показаний, основанных на данных анамнеза, симптомах или результатах исследований [146]. При этом зачастую у взрослых пациентов с БА обнаруживаются такие рентгенологические изменения как утолщения бронхиальной стенки, дилатация бронхов, БЭ, гиперинфляция, обтурация бронхов слизью и эмфизема [199; 214]. У детей с тяжелой БА наиболее часто регистрируются утолщения бронхиальной стенки и «воздушные ловушки», однако было показано, что наличие любого из этих изменений дополнительно не ассоциировано с ухудшением функции легких [65; 132; 241]. D. Lo с колл. (2019) опубликовали результаты ретроспективного обсервационного исследования, целью которого явился анализ данных КТ органов грудной клетки детей с тяжелой БА, а также определение возможных клинических и патобиологических предикторов изменений на КТ [133]. В исследование были включены 30 пациентов 5–16 лет с тяжелой БА (медиана возраста 12 лет). На КТ легких утолщение стенок бронхов обнаруживалось у 80% пациентов, «воздушные ловушки» – у 60%, БЭ – у 27%. Пациенты с тяжелой БА и БЭ были старше, чем

пациенты без БЭ (13,9±0,67 против 11,5±0,61, p=0,038). Эти данные сопоставимы с более высокой распространенностью БЭ у взрослых пациентов с тяжелой БА, при которой БЭ обнаруживаются у 40% пациентов [214]. Хотя авторы действительно обнаружили высокую долю пациентов с тяжелой БА и БЭ, неясно, представляют ли БЭ, наблюдаемые у пациентов с БА, отдельное состояние или являются результатом естественного прогрессирования тяжелой болезни [51; 133]. В настоящее время нет четких рекомендаций по ведению БЭ в контексте тяжелой БА.

Описана ассоциация БЭ и ВПР ДП, включая врожденную мальформацию ДП, ранее называвшуюся «врожденная кистозно-аденоматозная мальформация» [15]. Однако чаще к формированию БЭ приводит состояние врожденной маляции или приобретенного сужения ДП. Одним из возможных механизмов при этом является аспирация и последующий риск инфекции нижних ДП. Для развития БЭ могут потребоваться годы после рецидивирующих инфекций [101]. ***Синдром Вильямса-Кэмпбелла*** вызывается дефектом или отсутствием хряща в субсегментарных бронхах, что приводит к коллапсу дистальных ДП и формированию БЭ. Для СВК типичны обширные кистозных БЭ [122].

Кроме ВПР ДП к развитию БЭ, как показало наше исследование, могут приводить и приобретенные аномалии ДП, возникшие в перинатальном периоде, а именно ***БЛД.*** По мнению акад. А.Г. Чучалина в данном случае БЭ вследствие БЛД можно классифицировать как диспластические [33]. По данным С.В. Старевской (2010), при бронхоскопии, КТ легких, БЭ были выявлены у 6 (7%) из 87 детей 7-15 лет с БЛД в анамнезе [1]. В недавнем исследовании Е.Ю. Запеваловой (2022) сообщается о частоте БЭ 4% из 110 детей с БЛД в анамнезе 5-18 лет, которым была проведена КТ легких [8].

Аспирация инородных тел в трахею, а затем и в бронх, встречается во всех возрастных группах, чаще всего у детей раннего возраста [252]. ИТ в ДП должны быть идентифицированы посредством диагностических исследований прежде, чем сформируются БЭ. В литературе сообщается, что частота БЭ, вызванных аспирацией

ИТ, составляет от 1 до 5,6% в структуре БЭ у детей [41]. Риск развития БЭ зависит от размера, формы, локализации и времени нахождения ИТ в ДП. M. Sirmali и соавт. (2005) сообщили, что самое быстрое возникновение БЭ после аспирации было зарегистрировано через 25 дней после попадания ИТ в ДП. Однако аспирация ИТ не всегда приводит к формированию БЭ, даже через 4-5 лет. Следовательно, возникновение БЭ, вероятно, определяется несколькими факторами [240]. В наших наблюдениях БЭ вследствие ИТ бронхов продолжительность заболевания также была вариабельна (см. рис. 3.3). Касаясь вопроса продолжительности заболевания, из данных, представленных на рис. 3.3, можно видеть в целом позднюю диагностику БЭ.

Кроме аспирации ИТ к развитию БЭ может предрасполагать и аспирация желудочного содержимого вследствие ***ГЭРБ***, которая является причиной БЭ у 2–11% больных детского возраста с БЭ, как видно из табл. 4.2. Среди пациентов с хроническими и рецидивирующими респираторными заболеваниями, ассоциированными с ГЭРБ, по нашим данным, частота БЭ составляет 2,7% [5].

Еще одной причиной БЭ являются ***иммунодефициты,*** диагностированные среди наших пациентов у 3 больных. В мета-анализе M.L.A. Janssen с колл. (2021) были проанализированы данные 51 исследования, общее число пациентов с ПИД в которых составило 8521, среди них БЭ были выявлены у 28% [151]. ***Хроническая гранулематозная болезнь***, имевшая место у двух наших больных, является редким заболеванием из группы ПИД, характеризуется рецидивирующими бактериальными и грибковыми инфекциями, возникающими на поверхности эпителия, а также в органах с большим количеством ретикулоэндотелиальных клеток [78]. ХГБ вызывается дефектом одного из четырех генов, кодирующих никотинамидадениндинуклеотидфосфат-оксидазу. Этот дефект не позволяет фагоцитирующим клеткам производить «дыхательный взрыв» – событие, при котором снижается уровень кислорода и образуются кислородные радикалы, необходимые для уничтожения патогенов. Некоторые бактерии и грибы являются каталазоположительными, например, S. aureus, B. cepacia и A. fumigatus, они не

производят восстановленные метаболиты кислорода [78; 244]. Таким образом, нейтрофилы способны фагоцитировать каталазоположительные микроорганизмы, но не могут их убить, они выживают внутри фагосомы, что приводит к хронической воспалительной реакции и образованию гранулемы. ХГБ может передаваться по Х-сцепленному или аутосомно-рецессивному типу. Х-сцепленная передача встречается в 65–70% случаев [78]. У детей с ХГБ часто развивается рецидивирующая пневмония. Однако на КТ легких изменения часто неспецифические, но могут включать очаги консолидации, затемнения по типу «матового стекла», симптом «дерева в почках», центрилобулярные узелки, БЭ, утолщение междольковых перегородок, «воздушные ловушки». Респираторные инфекции могут иметь длительное течение, осложненное средостенной или внутригрудной лимфаденопатией, легочным фиброзом, легочной гипертензией и утолщением плевры [73]. Отсутствие среди наших пациентов с БЭ больных с гуморальными ПИД можно объяснить широким внедрением в настоящее время заместительной терапии иммуноглобулинами для внутривенного введения.

У другой нашей пациентки подростка БЭ явились проявлением СПИДа. Дети с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции достигают подросткового возраста благодаря ранней диагностике ВИЧ и использованию комбинированной антиретровирусной терапии (АРТ). Поэтому все чаще в детской популяции появляются хронические последствия ВИЧ, включая ХЗЛ. Наиболее часто у подростков с ВИЧ-инфекцией диагностируются лимфоидная интерстициальная пневмония, БЭ, констриктивный бронхиолит, туберкулез, новообразования, ассоциированные с ВИЧ, и легочная гипертензия [183]. Существует предположение, что ВИЧ предрасполагает к БЭ независимо от сопутствующих респираторных инфекций, вероятно, из-за ВИЧ-опосредованных дефектов врожденного иммунитета и сопутствующего нейтрофильного воспаления ДП [135]. Однако к факторам риска развития БЭ у детей с ВИЧ-инфекцией относят рецидивирующую пневмонию, тяжелую иммуносупрессию и лимфоидную интерстициальную пневмонию [225]. В исследовании S.R. Desai с колл. (2017) сообщалось, что мозаичное ослабление

плотности легочной ткани и БЭ были наиболее частыми КТ-симптомами среди 84 детей и взрослых с ВИЧ, получавших АРТ [137]. A.M. du Plessis и соавт. (2019) обнаружили, что среди 100 подростков с ВИЧ-инфекцией (у всех перинатальный контакт по ВИЧ) БЭ были выявлены в 39% случаев [131]. В более ранних исследованиях частота БЭ у детей с ВИЧ варьировала от 5,7 до 30% [79; 84; 225].

Аллергический бронхолегочный аспергиллез, явившийся причиной БЭ у двух детей в нашем исследовании, представляет собой заболевание легких, вызванное реакцией гиперчувствительности к грибам рода Aspergillus (чаще всего A. fumigatus). Обычно АБЛА развивается у пациентов с БА и МВ. Если АБЛА не диагностируется и не лечится, то может прогрессировать с формированием БЭ и/или фиброза легких с высоким показателем смертности. При АБЛА обнаруживаются цилиндрические БЭ в центральных отделах легких, в особенности в верхних долях [124; 242]. В исследовании Y. Zhou и соавт. (2015) проанализировали данные доступной к тому моменту литературы и выявили, что среди 67 пациентов с АБЛА БЭ были обнаружены у 64,2% пациентов [40]. К особенностям наших пациентов с АБЛА и БЭ можно отнести локализацию БЭ в нижних долях, обнаружение в обоих случаях сенсибилизации к Aspergillus flavus.

При анализе анамнеза пациентов, у которых развились БЭ, обращает на себя внимание тяжелая патология нижних ДП, потребовавшая проведения ИВЛ, как в неонатальном периоде (у недоношенных детей с БЛД и больных ПЦД, СВК, СМЛЩЖ), так и в возрасте старше 1 мес. в связи с тяжелой пневмонией, бронхиолитом, осложнившимися ПИОБ, ПИБЭ. Возможно, ИВЛ может рассматриваться как повреждающий фактор, патогенетически значимый для развития БЭ.

Клиническая картина БЭ, не связанных с МВ, у пациентов нашего наблюдения характеризовалась кашлем (91%), одышкой (67%), непереносимостью физической нагрузки (55%), лихорадкой в период обострения (48%), болью в грудной клетке (24%), воронкообразной деформацией грудной клетки (10%), кровохарканьем (5%),

деформацией дистальных отделов конечностей в виде «барабанных палочек» и «часовых стекол» (9%), влажными (76%) и сухими свистящими (37%) хрипами. Полученные данные сопоставимы с данными литературы (табл. 4.3).

Таблица 4.3

Семиотика бронхоэктазов у детей [70]

Очень частые
Хронический влажный/продуктивный кашель более 4-6 недель (50-100%)
Частые
Свистящие хрипы или обратимая (оценивается по ответу на терапию) обструкция дыхательных путей (10-66%) Деформация грудной клетки, включая гиперинфляцию (перераздутие, лат. - pectus carinatum), килевидную грудную клетку, гаррисонову борозду (15-30%)
Редкие
Кровохарканье (1-10%, на поздних стадиях заболевания) Кратковременная боль в грудной клетке
Зависящие от популяции пациентов и ресурсов здравоохранения
Влажные хрипы и крепитация (при обострении, локальных бронхоэктазах) Одышка, в том числе при физической нагрузке Симптом «барабанных палочек» и «часовых стекол»

В исследовании A.E. Basaran с колл. (2018) среди 34 детей с БЭ (средний возраст 13,69±4,67 лет) кашель отмечался у 98% пациентов, выделение мокроты – у 76,5%, кровохарканье – у 14,7%, деформация дистальных фаланг пальцев по типу «барабанных палочек» - у 14,7% [115].

Обострение БЭ сопровождалось нейтрофильным лейкоцитозом (34%), в общем клиническом анализе крови, повышением уровня СРБ (16%). Невысокую частоту маркеров бактериальной инфекции при обострении БЭ связывают с локальным течением инфекционного процесса [17].

По результатам бронхоскопии у 28 детей (41,8%) были выявлены признаки гнойного эндобронхита, у 16 пациентов (23,9%) – катарального, у 13 детей (19,4%) – катарально-гнойного в зависимости от причины, фазы (обострение, ремиссия), локализации БЭ.

Чаще БЭ локализовались в нижних долях (64,2%), при этом тракционные БЭ были у большинства пациентов проявлением синдрома средней доли. Синдром средней доли (ССД) характеризуется рецидивирующим или хроническим коллапсом средней доли правого легкого, но также может поражать и язычковые сегменты левого легкого. Патофизиологически существует две формы ССД, а именно обструктивный и необструктивный. Обструктивный ССД обычно вызывается эндобронхиальными поражениями или внешней компрессией бронха средней доли, например, внутригрудной лимфаденопатией, что приводит к постобструктивному ателектазу и пневмониту. При необструктивном типе не обнаруживается обструкции бронха средней доли во время бронхоскопии или КТ. Неэффективная коллатеральная вентиляция, инфекция и воспаление в средней доле или язычковых сегментах левого легкого могут быть частью патогенеза необструктивного ССД, а БЭ являются наиболее частой гистологической находкой при данной форме [125]. В длительно существующем ателектазе легочная ткань замещается соединительной, что приводит к деформации бронхов вследствие их механического растяжения и, в итоге, к развитию БЭ. ССД с развитием БЭ, по нашим данным, явился типичным для ПЦД и БА, что согласуется с данными литературы [12; 33]. БЭ в средней доле и/или язычковых сегментах локализовались у 10 из 15 больных ПЦД и у 5 из 9 больных БА. До поступления под наше наблюдение ССД часто ошибочно расценивался как пневмония или не был идентифицирован, что явилось причинным фактором развития тракционных БЭ.

Типичное в целом для БЭ преимущественное поражение нижних долей может быть связано с относительной трудностью дренажа мокроты из нижних отделов легкого по сравнению с верхними [30]. Преобладание локализации БЭ в нижних долях у пациентов, не страдающих МВ, можно расценивать в качестве отличительного признака от больных с МВ, у которых БЭ чаще локализуются в верхних долях [25].

При проведении ***бактериологического исследования*** мокроты и/или аспиратов трахеобронхиального дерева у 25 пациентов (37,3%) были обнаружены

положительные результаты исследований: H. influenzae (у 7), P. aeruginosa (у 7), S. aureus (у 5), Aspergillus flavus (у 3), Acinetobacter baumannii (у 2), Aspergillus fumigatus (у 1), Klebsiella pneumoniae (у 1), Moraxella catarrhalis (у 1), Mycobacterium avium (у 1). В ретроспективном австралийском исследовании N. Kapur с соавт. (2012) сообщалось, что клинически значимые уровни патогенных бактерий (более 10^4 КОЕ/мл в БАЛ) определялись только у 68% из 113 детей с БЭ без МВ [162]. Высокая частота негативных результатов посевов в нашем исследовании могла быть связана с забором материала после начала антибактериальной терапии, в том числе назначенной родителями самостоятельно.

В качестве причины низкой частоты выявления патогенов при БЭ обсуждается формирование биопленок, содержащих бактерии. В исследовании R.L. Marsh с колл. (2015) в образцах нижних ДП у детей с БЭ без МВ биопленки были обнаружены в БАЛ у 7 из 8 пациентов. При этом второй БАЛ был более эффективным в обнаружении биопленок нежели первый. В биопленках были выявлены такие респираторные патогены как H. influenzae, S. Pneumoniae, M. catarrhalis, у одного ребенка была положительная культура на S. pneumoniae, H. influenzae, Pseudomonas sp., Staphylococcus sp. и другие неустановленные виды [95]. Поскольку бактерии в биопленке не могут быть обнаружены при культивировании, нельзя исключить присутствие еще большего количества бактерий в них [243].

В исследовании J.J.V. de Vries и соавт. (2018) проводилось сравнение результатов микробиологического исследования материалов, полученных посредством бронхоскопии и БАЛ, 316 детей младшего возраста (<6 лет) с диагнозами ЗББ, БЭ и МВ. Было обнаружено, что спектр патогенов нижних ДП заметно различался у детей с МВ по сравнению с детьми с ЗББ и БЭ. Наиболее частыми инфекционными агентами нижних ДП у детей с ЗББ и БЭ были H. influenzae, M. catarrhalis и S. pneumoniae, тогда как P. aeruginosa и S. aureus часто встречались у детей с МВ [250]. H. influenzae – наиболее часто встречающийся патоген в нижних ДП у пациентов с ПЦД [2]. Вместе с тем, с возрастом, по мере течения ПЦД может

увеличиваться частота высева P. aeruginosa, что может потребовать пересмотра стартовой антибактериальной терапии при обострении БЭ [96].

В доступной литературе нам не встретились диагностические критерии различной тяжести БЭ. Поэтому в начале исследования было предложено эмпирически разделить течение БЭ в зависимости от частоты обострений на легкое (1-3 обострения в год), среднетяжелое (4-6 обострений в год) и тяжелое (более 6 обострений в год) на основании собственных наблюдений за пациентами. Это позволило охарактеризовать клинически и по данным КТ органов грудной клетки группу пациентов с тяжелым течением БЭ, подтвердив неблагоприятное влияние частых обострений на проявления заболевания [113; 114]. Именно поэтому лечение БЭ направлено на сокращение числа обострений болезни, что может оказать влияние на снижение показателей респираторной функции в последующем. Возраст и коморбидная патология у ряда пациентов не позволила провести большинству из них исследование ФВД, однако полученные клинические данные убедительно демонстрируют ухудшение состояния больных пропорционально числу перенесенных обострений.

В этой связи было предложено персонифицировать проводимую консервативную терапию БЭ с учетом тяжести течения БЭ/числа обострений, что позволило, не прибегая к хирургическим методам лечения, добиться положительных результатов в виде уменьшения тяжести БЭ и частоты их обострений. В целом в настоящее время хирургическое лечение БЭ в детском возрасте применяется все реже, а его влияние на отдаленный прогноз расценивается как вариабельное, зависимое от причины БЭ и их распространенности [3; 19; 21; 27; 29].

Пациенты с БЭ нуждаются в комплексном обследовании и терапии, командном мультидисциплинарном подходе к ведению и длительному наблюдению, который возможно реализовать в многопрофильных больницах и центрах. Чем выше возможности центра по обследованию пациентов, тем ниже частота идиопатических БЭ. В нашем исследовании пациентов с идиопатическими БЭ не было. Данный,

мультидисциплинарный, подход, включая оснащение современным оборудованием, необходим и для реализации предложенного диагностического алгоритма (рис. 3.31), направленного на определение этиологии БЭ у детей.

ВЫВОДЫ

1. В структуре всех госпитализированных пациентов многопрофильного стационара мегаполиса в 2017-2020 гг., доля больных с бронхоэктазами, не связанными с муковисцидозом, составила 0,013%, в структуре госпитализированных в отделение пульмонологии – 0,8%. В качестве направительного диагноза до поступления под наблюдение бронхоэктазы фигурировали лишь у 15% пациентов.

2. Этиологическими факторами бронхоэктазов, не связанных с муковисцидозом, у детей являются: перенесенная тяжелая пневмония (22%), первичная цилиарная дискинезия (22%), тяжелая, поздно диагностированная и неконтролируемая бронхиальная астма (13%), синдром Вильямса-Кэмпбелла (7%), инородные тела бронхов (7%), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (6%), бронхолегочная дисплазия (6%), постинфекционный облитерирующий бронхиолит (5%), аллергический бронхолегочный аспергиллез (3%), хроническая гранулематозная болезнь (3%), затяжной бактериальный бронхит (1%), СПИД (1%), синдром «мозг-легкие-щитовидная железа» (1%).

3. Клиническая картина бронхоэктазов, не связанных с муковисцидозом, характеризуется кашлем (91%), одышкой (67%), непереносимостью физической нагрузки (55%), лихорадкой в период обострения (48%), болью в грудной клетке (24%), воронкообразной деформацией грудной клетки (10%), кровохарканьем (5%), деформацией дистальных фаланг пальцев в виде «барабанных палочек» (9%), влажными (76%) и сухими свистящими (37%) хрипами. Нейтрофильный лейкоцитоз, определявшийся у 34% больных в общем клиническом анализе крови, и повышение уровня С-реактивного белка, обнаруженное у 16% пациентов, не являются обязательными лабораторными маркерами обострений бронхоэктазов.

4. Компьютерно-томографическая семиотика бронхоэктазов, не связанных с муковисцидозом, характеризуется локализацией в одной (58%) или нескольких (42%) долях; тракционными (42%), нетракционными (49%) бронхоэктазами и их

комбинацией (9%); чаще поражаются нижние доли (64%), реже – средняя доля и/или язычковые сегменты (25%), верхние доли (17%); симптомом «мозаичной перфузии»/«воздушной ловушки» (9%); увеличением бронхо-артериального соотношения более 0,9; утолщением стенок бронхов. Бронхоэктазы в средней доле и/или язычковых сегментах чаще по сравнению с другими долями локализуются у больных с первичной цилиарной дискинезией (10/15 больных) и бронхиальной астмой (5/9 больных). Бронхоскопическая картина бронхоэктазов, не связанных с муковисцидозом, характеризуется катаральным (33%), катарально-гнойным (30%), гнойным бронхитом (37%).

5. Основными возбудителями инфекционного процесса при бронхоэктазах, не связанных с муковисцидозом, являются H. influenzae (7/25 больных), S. aureus (5/25 больных), определяющихся в титре более 10^4 КОЕ/мл, P. aeruginosa (7/25 больных), определяющаяся в любом титре.

6. Клиническая картина бронхоэктазов тяжелого течения, протекающих с >6 обострениями в год, по сравнению с легким/среднетяжелым течением заболевания (≤6 обострений в год), характеризуется более частой регистрацией одышки (86% и 45%, $p<0,001$), непереносимости физической нагрузки (69% и 39%, $p=0,012$), влажных хрипов (89% и 61%, $p=0,011$), деформации пальцев в виде «барабанных палочек» (17% и 0%, $p=0,027$). Прогностическая модель для определения вероятности тяжелого течения бронхоэктазов, не связанных с муковисцидозом, у детей включает такие признаки как возраст манифестации, положительный результат бактериологического исследования мокроты/аспиратов из дыхательных путей, локализация бронхоэктазов в средней доле правого легкого и/или язычковых сегментах, одышка.

7. Назначение ступенчатой консервативной терапии бронхоэктазов в зависимости от тяжести позволяет увеличить количество больных с легкой степенью тяжести, уменьшить количество больных со среднетяжелой и тяжелой степенью тяжести течения бронхоэктазов ($p<0,001$) и число обострений (Me=9 до лечения и Me=2 после лечения, $p<0,001$).

8. В связи с гетерогенностью бронхоэктазов, не связанных с муковисцидозом, для определения их этиологии и ведения пациентов целесообразно использовать диагностический алгоритм, учитывающий этиологию обострений, тяжесть течения бронхоэктазов и основное заболевание (рис. 3.31).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При выявлении дилатации бронхов при проведении компьютерной томографии легких (бронхо-артериальное соотношение >0,9) необходимо проводить дифференциальную диагностику между транзиторной (до 6 месяцев) дилатацией бронхов при инфекциях нижних дыхательных путей и бронхоэктазами (сохраняются более 6 месяцев, сопровождаются клиническими признаками хронического заболевания легких).

2. При выявлении на компьютерных томограммах органов грудной клетки у детей бронхоэктазов, кроме исключения муковисцидоза, в ходе диагностического поиска необходимо проводить дифференциальную диагностику с иными причинами указанных изменений (перенесенная тяжелая пневмония, первичная цилиарная дискинезия, бронхиальная астма, синдром Вильямса-Кэмпбелла, инородные тела бронхов, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, бронхолегочная дисплазия, постинфекционный облитерирующий бронхиолит, аллергический бронхолегочный аспергиллез, первичные и вторичные иммунодефициты, затяжной бактериальный бронхит, интерстициальные заболевания легких).

3. Для расчета риска тяжелого течения бронхоэктазов и выбора ступени терапии может быть применена разработанная прогностическая модель.

4. Терапию бронхоэктазов, не связанных с муковисцидозом, у детей, наряду с терапией основного причинного заболевания (при возможности), необходимо проводить с учетом степени тяжести течения заболевания:

- легкая степень (1-3 обострения в год) - ежедневный дренажный массаж, лечебная физкультура;

- средняя степень (4-6 обострений в год) – терапия легкой степени + вспомогательные устройства для очищения дыхательных путей;

- тяжелая степень (>6 обострений в год) – терапия средней степени + длительная терапия азитромицином с противовоспалительной целью (10 мг/кг/сут 3 раза в неделю), длительная ингаляционная/внутривенная антибактериальная терапия с

учетом чувствительности выделенных микроорганизмов к антибиотикам, дополнительная респираторная поддержка; при неэффективности, легочном кровотечении – хирургическое лечение.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБЛА – аллергический бронхолегочный аспергиллез

АРТ – антиретровирусная терапия

БА – бронхиальная астма

БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж

БЛД – бронхолегочная дисплазия

БЭ – бронхоэктаз

ВПР – врожденный порок развития

ВПС – врожденный порок сердца

ГКС – глюкокортикостероиды

ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

ДДБА – длительно действующие β2-агонисты

ДИ – доверительный интервал

ДН – дыхательная недостаточность

ДП – дыхательные пути

ЖБАЛ – жидкость бронхоальвеолярного лаважа

ЗББ – затяжной бактериальный бронхит

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды

ИД – иммунодефицит

ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких

ИКР – интерквартильный размах

ИППВ – интрапульмональная перкуссионная вентиляция

ИТ – инородное тело

КДБА – короткодействующие β2-агонисты

КТ – компьютерная томография

МВ – муковисцидоз

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду

ПИБЭ – постинфекционные бронхоэктазы

ПИД – первичный иммунодефицит

ПИОБ – постинфекционный облитерирующий бронхиолит

ПЦД – первичная цилиарная дискинезия

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РДС – респираторный дистресс-синдром

СВК – синдром Вильямса-Кэмпбелла

СМЛЩЖ – синдром «мозг-легкие-щитовидная железа»

СРБ – С-реактивный белок

ССД – синдром средней доли

ТЭМ – трансмиссивная электронная микроскопия

ФА – физическая активность

ФВД – функция внешнего дыхания

ХГБ – хроническая гранулематозная болезнь

ХЗЛ – хроническое заболевание легких

ЧДД – частота дыхательных движений

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

BAR – бронхо-артериальное соотношение

IgE – иммуноглобулин Е

IgG – иммуноглобулин G

Me – медиана

О-РЕР-терапия – респираторная терапия с осцилляционным положительным давлением

РЕР – положительное давление на выдохе

SpO_2 – сатурация (насыщение кислородом) крови

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Старевская С. В. Бронхолегочная дисплазия: результаты длительного наблюдения / С. В. Старевская // XVII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Сб. материалов конгресса (тезисы докладов). – Москва, 2010. – С. 464.

2. Богорад А. Е. Первичная цилиарная дискинезия: современные подходы к диагностике и терапии / А. Е. Богорад, С. Е. Дьякова, Ю. Л. Мизерницкий // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2019. – Т. 64. – № 5. – С. 123-133.

3. Бронхоэктазы у детей: обзор современных клинических рекомендаций / А. А. Баранов, Л. С. Намазова-Баранова, О. И. Симонова [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2017. – Т. 14. – № 1. – С. 33-42.

4. Возможности ранней диагностики первичной цилиарной дискинезии / П. А. Фролов, Н. И. Колганова, Д. Ю. Овсянников [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2022. – Т. 101. – № 1. – С. 107-115.

5. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей с рецидивирующими и хроническими респираторными заболеваниями: частота и информативность различных методов диагностики / Б. В. Нгуен, Д. Ю. Овсянников, М. И. Айрапетян [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2019. – Т. 98. – № 6. – С. 15-22.

6. Зайцев А. А. Бронхоэктазы, не обусловленные муковисцидозом: эпидемиология, диагностика и лечение / А. А. Зайцев, С. В. Моисеев // Клиническая фармакология и терапия. – 2017. – Т. 26. – № 5. – С. 19-24.

7. Зайцев А. А. Ведение взрослых больных с бронхоэктазами (по материалам рекомендаций Европейского респираторного общества) / А. А. Зайцев, А. И. Синопальников // Практическая пульмонология. – 2018. – Т. 4. – С. 36-54.

8. Запевалова Е. Ю. Исходы бронхолегочной дисплазии у детей и подростков: специальности 3.1.29 «Пульмонология», 3.1.25 «Лучевая диагностика» / / автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

/ Запевалова Елена Юрьевна; Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова. – СПб, 2022. – С. 24.

9. Затяжной бактериальный бронхит у детей – «новая» «старая» болезнь / Е. Г. Фурман, Е. С. Мазунина, Е. В. Бойцова, Д. Ю. Овсянников // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2017. – Т. 96. – № 2. – С. 136-144.

10. Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. – Москва: Российское респираторное общество, 2009. – 18 с.

11. Клинические и лабораторные маркеры бактериальной инфекции у детей разного возраста / Д. Ю. Овсянников, Л. Г. Кузьменко, Т. И. Назарова [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2019. – Т. 98. – № 1. – С. 186-192.

12. Коморбидность бронхиальной астмы у детей: причинная, осложненная, неуточненная, обратная / Д. Ю. Овсянников, Т. И. Елисеева, М. Халед [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2021. – Т. 100. – № 2. – С. 125-137.

13. Национальная ассоциация специалистов по профилактике диагностике и лечению ВИЧ-инфекции. Клинические рекомендации: ВИЧ-инфекция у детей / Национальная ассоциация специалистов по профилактике диагностике и лечению ВИЧ-инфекции. – 2020. – 152 с.

14. Овсянников Д. Ю. Бронхоэктазы / Д. Ю. Овсянников, М. А. Жесткова, П. А. Фролов // Педиатрия: учебник в 5 тт. / под ред. Д. Ю. Овсянникова. – Москва: РУДН, 2021. – С. 359-373.

15. Овсянников Д. Ю. Врожденная мальформация дыхательных путей / Д. Ю. Овсянников, П. А. Фролов, П. А. Семенов // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2018. – Т. 98. – № 1. – С. 152-161.

16. Первичная цилиарная дискинезия у детей / А. А. Баранов, Л. С. Намазова-Баранова, Е. А. Вишнева [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2018. – Т. 15. – № 1. – С. 20-31.

17. Пневмосклерозы у детей / С. В. Рачинский, В. К. Таточенко, Е. В. Середа, О. В. Споров. – Москва: Медицина, 1972. – 212 с.

18. Рачинский С. В. Хроническая пневмония / С. В. Рачинский // Болезни органов дыхания у детей. / под ред. С. В. Рачинского, В. К. Таточенко. – Москва: Медицина, 1988. – С. 254-283.

19. Розинова Н. Н. Бронхоэктатическая болезнь / Н. Н. Розинова, Н. С. Лев // Рациональная фармакотерапия детских заболеваний / под ред. А. А. Баранова [и др.]. – Москва: Литера, 2007. – С. 472-479.

20. Розинова Н. Н. Орфанные заболевания легких у детей / Н. Н. Розинова, Ю. Л. Мизерницкий. – Москва: Медпрактика-М, 2015. – 240 с.

21. Рокицкий М. Р. Эволюция взглядов на хирургию легких у детей / М. Р. Рокицкий, П. Н. Гребнев, Н. Н. Молчанов // Детская хирургия. – 1997. – Т. 2. – С. 15-17.

22. Синдром «мозг–легкие–щитовидная железа»: обзор литературы и серия клинических наблюдений / М. А. Жесткова, Д. Ю. Овсянников, Т. Г. Васильева [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2019. – Т. 98. – № 5. – С. 85-93.

23. Современные представления об облитерирующем бронхиолите у детей / Е. С. Петряйкина, Е. В. Бойцова, Д. Ю. Овсянников [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99. – № 2. – С. 255-262.

24. Союз педиатров России. Клинические рекомендации. Бронхоэктазы у детей / Союз педиатров России. – 2016. – 36 с.

25. Сперанская А. А. Лучевая диагностика муковисцидоза / А. А. Сперанская // Муковисцидоз / под ред. Н. Ю. Каширской [и др.]. – Москва: Медпрактика-М, 2021. – С. 240-273.

26. Степанов А. А. Бронхоэктатическая болезнь у детей / А. А. Степанов, А. Р. Бадалян, А. О. Мельникова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63. – № 5. – С. 29-35.

27. Таточенко В. К. Болезни органов дыхания у детей. Практическое руководство / В. К. Таточенко. – 7-е изд. – Боргес, 2019. – 300 с.

28. Хирургическое лечение детей с бронхоэктатической болезнью / А. Ю. Разумовский, А. М. Шарипов, А. М. Алхасов [и др.] // Российский вестник реаниматологии. – 2015. – Т. 1. – С. 61-68.

29. Хронические заболевания легких у детей / под ред. Н. Н. Розиновой, Ю. Л. Мизерницкого. – Москва: Практика, 2011. – 224 с.

30. Цигельник А. Я. Бронхоэктатическая болезнь / А. Я. Цигельник. – Москва: Медицина, 1968. – 444 с.

31. Чуканов В. А. Пневмосклерозы / В. А. Чуканов // Клиническая медицина. – 1939. – Т. 17. – № 2-3. – С. 14-32.

32. Чучалин А. Г. Бронхоэктазы: клинические проявления и диагностические программы / А. Г. Чучалин // Пульмонология. – 2005. – Т. 1. – С. 5-10.

33. Чучалин А. Г. Бронхоэктазы / А. Г. Чучалин // Терапевтический архив. – 2017. – Т. 3. – С. 4-17.

34. A descriptive study of non-cystic fibrosis bronchiectasis in a pediatric population from central and southern Italy / F. Santamaria, S. Montella, M. Pifferi [et al.] // Respiration. – 2009. – Vol. 77. – № 2. – P. 160-165.

35. A review of the etiology and clinical presentation of non-cystic fibrosis bronchiectasis: A tertiary care experience / O. Satırer, A. Mete Yesil, N. Emiralioglu [et al.] // Respiratory Medicine. – 2018. – Vol. 137. – P. 35-39.

36. Adult outcomes of childhood bronchiectasis / D. Sibanda, R. Singleton, J. Clark [et al.] // International Journal of Circumpolar Health. – 2020. – Vol. 79. – № 1.

37. Airway cells from protracted bacterial bronchitis and bronchiectasis share similar gene expression profiles / A. C. H. Chen, O. M. Pena, H. J. Nel [et al.] // Pediatric Pulmonology. – 2018. – Vol. 53. – № 5. – P. 575-582.

38. Airway tapering: an objective image biomarker for bronchiectasis / W. Kuo, A. Perez-Rovira, H. Tiddens [et al.] // European Radiology. – 2020. – Vol. 30. – № 5. – P. 2703-2711.

39. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: Review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria / R. Agarwal, A. Chakrabarti, A. Shah [et al.] // Clinical and Experimental Allergy. – 2013. – Vol. 43. – № 8. – P. 850-873.

40. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in children / Y. Zhou, D. Xu, Y. Zhang [et al.] // Pediatrics International. – 2015. – Vol. 57. – № 2. – P. e73-e76.

41. Altuntaş B. Complications of tracheobronchial foreign bodies / B. Altuntaş, Y. Aydin, A. Eroğlu // Turkish Journal of Medical Sciences. – 2016. – Vol. 46. – № 3. – P. 795-800.

42. Amoxicillin–clavulanate versus azithromycin for respiratory exacerbations in children with bronchiectasis (BEST-2): a multicentre, double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial / V. Goyal, K. Grimwood, C. A. Byrnes [et al.] // The Lancet. – 2018. – Vol. 392. – № 10154. – P. 1197-1206.

43. Anthracopoulos M. B. Asthma: A Loss of Post-natal Homeostatic Control of Airways Smooth Muscle With Regression Toward a Pre-natal State / M. B. Anthracopoulos, M. L. Everard // Frontiers in Pediatrics. – 2020. – Vol. 8. – P. 95.

44. Assessment of early bronchiectasis in young children with cystic fibrosis is dependent on lung volume / L. S. Mott, K. G. Graniel, J. Park [et al.] // Chest. – 2013. – Vol. 144. – № 4. – P. 1193-1198.

45. Assessment of the forced expiration technique, postural drainage and directed coughing in chest physiotherapy / P. P. Sutton, R. A. Parker, B. A. Webber [et al.] // European Journal of Respiratory Diseases. – 1983. – Vol. 64. – № 1. – P. 62-68.

46. Asthma-like features and anti-asthmatic drug prescription in children with non-cf bronchiectasis / K. Douros, O. Sardeli, S. Prountzos [et al.] // Journal of Clinical Medicine. – 2020. – Vol. 9. – № 12. – P. 1-6.

47. Balaguer A. Home versus hospital intravenous antibiotic therapy for cystic fibrosis / A. Balaguer, J. González de Dios // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2015. – Vol. 2017. – № 6.

48. Balci A. E. Current surgical therapy for bronchiectasis: Surgical results and predictive factors in 86 patients / A. E. Balci, T. A. Balci, M. O. Özyurtan // Annals of Thoracic Surgery. – 2014. – Vol. 97. – № 1. – P. 211-217.

49. Bell S. C. Bronchiectasis: Treatment decisions for pulmonary exacerbations and their prevention / S. C. Bell, J. S. Elborn, C. A. Byrnes // Respirology. – 2018. – Vol. 23. – № 11. – P. 1006-1022.

50. Blood neutrophils are reprogrammed in bronchiectasis / P. Bedi, D. J. Davidson, B. J. McHugh [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2018. – Vol. 198. – № 7. – P. 880-890.

51. Bronchial dilatation in asthma: Relation to clinical and sputum indices / M. Takemura, A. Niimi, M. Minakuchi [et al.] // Chest. – 2004. – Vol. 125. – № 4. – P. 1352-1358.

52. Bronchiectasis: Still a problem / G. B. Karakoc, M. Yilmaz, D. U. Altintas, S. G. Kendirli // Pediatric Pulmonology. – 2001. – Vol. 32. – № 2. – P. 175-178.

53. Bronchiectasis: The consequence of late diagnosis in chronic respiratory symptoms / D. Doğru, A. Nik-Ain, N. Kiper [et al.] // Journal of Tropical Pediatrics. – 2005. – Vol. 51. – № 6. – P. 362-365.

54. Bronchiectasis / J. D. Chalmers, A. B. Chang, S. H. Chotirmall [et al.] // Nature Reviews Disease Primers. – 2018. – Vol. 4. – № 1.

55. Bronchiectasis in Alaska Native children: causes and clinical courses / R. Singleton, A. Morris, G. Redding [et al.] // Pediatr Pulmonol. – 2000. – Vol. 29. – P. 182-187.

56. Bronchiectasis in children: 10-year experience at a single institution / H. Y. Kim, J. W. Kwon, J. Seo [et al.] // Allergy, Asthma and Immunology Research. – 2010. – Vol. 3. – № 1. – P. 39-45.

57. Bronchiectasis in Indigenous children in remote Australian communities / A. B. Chang, K. Grimwood, E. K. Mulholland, P. J. Torzillo // Medical Journal of Australia. – 2002. – Vol. 177. – № 4. – P. 200-204.

58. Bronchoarterial ratio on high-resolution CT scan of the chest in children without pulmonary pathology: Need to redefine bronchial dilatation / N. Kapur, J. P. Masel, D. Watson [et al.] // Chest. – 2011. – Vol. 139. – № 6. – P. 1445-1450.

59. Bronchoarterial ratio on thin section CT: Comparison between high altitude and sea level / J. S. Kim, N. L. Müller, C. S. Park [et al.] // Journal of Computer Assisted Tomography. – 1997. – Vol. 21. – № 2. – P. 306-311.

60. Bronchoscopic airway clearance therapy for acute exacerbations of bronchiectasis / Y. Liu, H. W. Lu, S. Y. Gu [et al.] // EBioMedicine. – 2021. – Vol. 72.

61. Bronchoscopy contributes to the clinical management of indigenous children newly diagnosed with bronchiectasis / S. J. Pizzutto, K. Grimwood, P. Bauert [et al.] // Pediatric Pulmonology. – 2013. – Vol. 48. – № 1. – P. 67-73.

62. Brower K. S. The etiologies of non-CF bronchiectasis in childhood: A systematic review of 989 subjects / K. S. Brower, M. T. Del Vecchio, S. C. Aronoff // BMC Pediatrics. – 2014. – Vol. 14. – № 1.

63. Bryant P. A. Inpatient versus outpatient parenteral antibiotic therapy at home for acute infections in children: a systematic review / P. A. Bryant, N. T. Katz // The Lancet Infectious Diseases. – 2018. – Vol. 18. – № 2. – P. e45-e54.

64. Bush A. Pathophysiology, causes and genetics of paediatric and adult bronchiectasis / A. Bush, R. A. Floto // Respirology. – 2019. – Vol. 24. – № 11. – P. 1053-1062.

65. Can HRCT be used as a marker of airway remodelling in children with difficult asthma? / S. Saglani, G. Papaioannou, L. Khoo [et al.] // Respiratory Research. – 2006. – Vol. 7.

66. Cellular and plasma oxidative stress biomarkers are raised in adults with bronchiectasis / G. Olveira, C. Olveira, A. Dorado [et al.] // Clinical Nutrition. – 2013. – Vol. 32. – № 1. – P. 112-117.

67. Challenges in managing Pseudomonas aeruginosa in non-cystic fibrosis bronchiectasis / R. Wilson, T. Aksamit, S. Aliberti [et al.] // Respiratory Medicine. – 2016. – Vol. 117. – P. 179-189.

68. Chalmers J. D. Bronchiectasis: Phenotyping a Complex Disease / J. D. Chalmers // COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. – 2017. – Vol. 14. – P. S12-S18.

69. Chalmers J. D. Bronchiectasis: new therapies and new perspectives / J. D. Chalmers, S. H. Chotirmall // The Lancet Respiratory Medicine. – 2018. – Vol. 6. – № 9. – P. 715-726.

70. Chang A. B. Bronchiectasis in children: diagnosis and treatment / A. B. Chang, A. Bush, K. Grimwood // The Lancet. – 2018. – Vol. 392. – № 10150. – P. 866-879.

71. Chang A. B. Diagnosing and preventing chronic suppurative lung disease (CSLD) and bronchiectasis / A. B. Chang, C. A. Byrnes, M. L. Everard // Paediatric Respiratory Reviews. – 2011. – Vol. 12. – № 2. – P. 97-103.

72. Changes in the incidence, prevalence and mortality of bronchiectasis in the UK from 2004 to 2013: A population-based cohort study / J. K. Quint, E. R. C. Millett, M. Joshi [et al.] // European Respiratory Journal. – 2016. – Vol. 47. – № 1. – P. 186-193.

73. Chest radiographic and CT manifestations of chronic granulomatous disease in adults / M. C. B. Godoy, P. M. Vos, P. L. Cooperberg [et al.] // American Journal of Roentgenology. – 2008. – Vol. 191. – № 5. – P. 1570-1575.

74. Chida S. Williams-Campbell Syndrome / S. Chida, T. Fujiwara // Radiology. – 2022. – Vol. 302. – № 2. – P. 483-484.

75. Child Poverty Monitor: Technical Report 2016 (National Report) / J. Simpson, M. Duncanson, G. Oben [et al.] // New Zealand Child and Youth Epidemiology Service. – 2016.

76. Children with chronic cough: when is watchful waiting appropriate? development of likelihood ratios for assessing children with chronic cough. / A. B. Chang, P. P. Van Asperen, N. Glasgow [et al.] // Chest. – 2015. – Vol. 147. – № 3. – P. 745-753.

77. Chronic cough postacute respiratory illness in children: A cohort study / K. A. F. O'Grady, B. J. Drescher, V. Goyal [et al.] // Archives of Disease in Childhood. – 2017. – Vol. 102. – № 11. – P. 1044-1048.

78. Chronic granulomatous disease: Report on a national registry of 368 patients / J. A. Winkelstein, M. C. Marino, R. B. Johnston [et al.] // Medicine. – 2000. – Vol. 79. – № 3. – P. 155-169.

79. Chronic lung disease in adolescents with delayed diagnosis of vertically acquired HIV infection / R. A. Ferrand, S. R. Desai, C. Hopkins [et al.] // Clinical Infectious Diseases. – 2012. – Vol. 55. – № 1. – P. 145-152.

80. Chronic suppurative lung disease and bronchiectasis in children and adults in Australia and New Zealand: A position statement from the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Australian Lung Foundation / A. B. Chang, S. C. Bell, C. A. Byrnes [et al.] // Medical Journal of Australia. – 2010. – Vol. 193. – № 6. – P. 356-365.

81. Chronic suppurative lung disease and bronchiectasis in children and adults in Australia and New Zealand / A. B. Chang, S. C. Bell, P. J. Torzillo [et al.] // Medical Journal of Australia. – 2015. – Vol. 202. – № 1. – P. 21-24.

82. Clinical and Genetic Spectrum of Children With Primary Ciliary Dyskinesia in China / Y. Guan, H. Yang, X. Yao [et al.] // Chest. – 2021. – Vol. 159. – № 5. – P. 1768-1781.

83. Clinical and research priorities for children and young people with bronchiectasis: An international roadmap / A. B. Chang, J. Boyd, L. Bell [et al.] // ERJ Open Research. – 2021. – Vol. 7. – № 3.

84. Clinical characteristics and lung function in older children vertically infected with human immunodeficiency virus in malawi / T. Mwalukomo, S. J. Rylance, E. L. Webb [et al.] // Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society. – 2016. – Vol. 5. – № 2. – P. 162-169.

85. Clinical manifestations in primary ciliary dyskinesia: Systematic review and meta-analysis / M. Goutaki, A. B. Meier, F. S. Halbeisen [et al.] // European Respiratory Journal. – 2016. – Vol. 48. – № 4. – P. 1081-1095.

86. Clinical phenotype and current diagnostic criteria for primary ciliary dyskinesia / E. Dehlink, C. Hogg, S. B. Carr, A. Bush // Expert Review of Respiratory Medicine. – 2016. – Vol. 10. – № 11. – P. 1163-1175.

87. Common variable immunodeficiency and the complement system; low mannose-binding lectin levels are associated with bronchiectasis / B. Fevang, T. E. Mollnes, A. M. Holm [et al.] // Clinical and Experimental Immunology. – 2005. – Vol. 142. – № 3. – P. 576-584.

88. Cost of hospitalization for bronchiectasis exacerbation in children / V. Goyal, S. M. McPhail, F. Hurley [et al.] // Respirology. – 2020. – Vol. 25. – № 12. – P. 1250-1256.

89. Cystic fibrosis: Scoring system with thin-section CT / M. Bhalla, N. Turcios, V. Aponte [et al.] // Radiology. – 1991. – Vol. 179. – № 3. – P. 783-788.

90. Das L. Bronchiectasis in children from Qikiqtani (Baffin) Region, Nunavut, Canada / L. Das, T. A. Kovesi // Annals of the American Thoracic Society. – 2015. – Vol. 12. – № 1. – P. 96-100.

91. Daviskas E. Effect of mannitol and repetitive coughing on the sputum properties in bronchiectasis / E. Daviskas, S. D. Anderson, I. H. Young // Respiratory Medicine. – 2010. – Vol. 104. – № 3. – P. 371-377.

92. Dawson K. P. Childhood Chronic Lung Disease in the United Arab Emirates / K. P. Dawson, D. Bakalinova // Tropical Doctor. – 1997. – Vol. 27. – № 3. – P. 151-153.

93. Defining pulmonary exacerbation in children with non-cystic fibrosis bronchiectasis / N. Kapur, I. B. Masters, P. S. Morris [et al.] // Pediatric Pulmonology. – 2012. – Vol. 47. – № 1. – P. 68-75.

94. Desai M. Clinical benefit from nebulized human recombinant DNase in Kartagener's syndrome / M. Desai, P. H. Weller, D. A. Spencer // Pediatric Pulmonology. – 1995. – Vol. 20. – № 5. – P. 307-308.

95. Detection of biofilm in bronchoalveolar lavage from children with non-cystic fibrosis bronchiectasis / R. L. Marsh, R. B. Thornton, H. C. Smith-Vaughan [et al.] // Pediatric Pulmonology. – 2015. – Vol. 50. – № 3. – P. 284-292.

96. Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations based on state of the art review / A. J. Shapiro, M. A. Zariwala, T. Ferkol [et al.] // Pediatric Pulmonology. – 2016. – Vol. 51. – № 2. – P. 115-132.

97. Diagnosis and quantification of bronchiectasis using computed tomography or magnetic resonance imaging: A systematic review: Diagnostic criteria for bronchiectasis / J. J. Meerburg, G. D. M. Veerman, S. Aliberti, H. A. W. M. Tiddens // Respiratory Medicine. – 2020. – Vol. 170.

98. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: A PRACTALL consensus report / L. B. Bacharier, A. Boner, K. C. L. Carlsen [et al.] // Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2008. – Vol. 63. – № 1. – P. 5-34.

99. Diagnosis of bronchiectasis and airway wall thickening in children with cystic fibrosis: Objective airway-artery quantification / W. Kuo, M. de Bruijne, J. Petersen [et al.] // European Radiology. – 2017. – Vol. 27. – № 11. – P. 4680-4689.

100. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia: An official American thoracic society clinical practice guideline / A. J. Shapiro, S. D. Davis, D. Polineni [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2018. – Vol. 197. – № 12. – P. e24-e39.

101. Dosanjh A. Airway Malformations and Bronchiectasis: A Pediatric Study / A. Dosanjh // Ear, Nose and Throat Journal. – 2020. – Vol. 99. – № 1. – P. 44-46.

102. Douros K. Time to Say Goodbye to Bronchiolitis, Viral Wheeze, Reactive Airways Disease, Wheeze Bronchitis and All That / K. Douros, M. L. Everard // Frontiers in Pediatrics. – 2020. – Vol. 8.

103. Edwards E. A. Paediatric bronchiectasis in the twenty-first century: Experience of a tertiary children’s hospital in New Zealand / E. A. Edwards, M. I. Asher, C. A. Byrnes // Journal of Paediatrics and Child Health. – 2003. – Vol. 39. – № 2. – P. 111-117.

104. Effects of exercise training on physical and psychosocial health in children with chronic respiratory disease: A systematic review and meta-analysis / B. Joschtel, S. R. Gomersall, S. Tweedy [et al.] // BMJ Open Sport and Exercise Medicine. – 2018. – Vol. 4. – № 1.

105. Effects of intrapulmonary percussive ventilation on airway mucus clearance: A bench model / L. Fernandez-Restrepo, L. Shaffer, B. Amalakuhan [et al.] // World Journal of Critical Care Medicine. – 2017. – Vol. 6. – № 3. – P. 164.

106. Efficacy and safety of azithromycin maintenance therapy in primary ciliary dyskinesia (BESTCILIA): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial / H. E. Kobbernagel, F. F. Buchvald, E. G. Haarman [et al.] // The Lancet Respiratory Medicine. – 2020. – Vol. 8. – № 5. – P. 493-505.

107. Efficacy and safety of TOBI Podhaler in Pseudomonas aeruginosa-infected bronchiectasis patients: IBEST study / M. R. Loebinger, E. Polverino, J. D. Chalmers [et al.] // European Respiratory Journal. – 2021. – Vol. 57. – № 1.

108. Efficacy of oral amoxicillin–clavulanate or azithromycin for non-severe respiratory exacerbations in children with bronchiectasis (BEST-1): a multicentre, three-arm, double-blind, randomised placebo-controlled trial / V. Goyal, K. Grimwood, R. S. Ware [et al.] // The Lancet Respiratory Medicine. – 2019. – Vol. 7. – № 9. – P. 791-801.

109. El-Abiad N. M. Long-term use of nebulized human recombinant DNase1 in two siblings with primary ciliary dyskinesia / N. M. El-Abiad, S. Clifton, S. Z. Nasr // Respiratory Medicine. – 2007. – Vol. 101. – № 10. – P. 2224-2226.

110. Eradication of Pseudomonas aeruginosa with inhaled colistin in adults with non-cystic fibrosis bronchiectasis / M. Blanco-Aparicio, J. L. Saleta Canosa, P. Valiño López [et al.] // Chronic Respiratory Disease. – 2019. – Vol. 16.

111. ERS and ATS diagnostic guidelines for primary ciliary dyskinesia: similarities and differences in approach to diagnosis / A. Shoemark, S. Dell, A. Shapiro, J. S. Lucas // European Respiratory Journal. – 2019. – Vol. 54. – № 3.

112. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia / J. S. Lucas, A. Barbato, S. A. Collins [et al.] // European Respiratory Journal. – 2017. – Vol. 49. – № 1.

113. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis / E. Polverino, P. C. Goeminne, M. J. McDonnell [et al.] // European Respiratory Journal. – 2017. – Vol. 50. – № 3.

114. European Respiratory Society guidelines for the management of children and adolescents with bronchiectasis / A. B. Chang, R. Fortescue, K. Grimwood [et al.] // European Respiratory Journal. – 2021. – Vol. 58. – № 2.

115. Evaluation of noncystic fibrosis bronchiectasis using clinical and radiological scorings in children / A. E. Başaran, A. Başaran, İ. C. Maslak [et al.] // Turkish Thoracic Journal. – 2018. – Vol. 19. – № 4. – P. 159-164.

116. Exercise capacity in adolescent and adult patients with post infectious bronchiolitis obliterans / L. F. Frohlich, P. J. C. Vieira, P. J. Z. Teixeira [et al.] // Pediatric Pulmonology. – 2014. – Vol. 49. – № 9. – P. 911-918.

117. Factors associated with lung function decline in adult patients with stable non-cystic fibrosis bronchiectasis / M. A. Martínez-García, J. J. Soler-Cataluña, M. Perpiñá-Tordera [et al.] // Chest. – 2007. – Vol. 132. – № 5. – P. 1565-1572.

118. Fleshman J. K. Bronchiectasis in Alaska Native Children / J. K. Fleshman, J. F. Wilson, J. J. Cohen // Archives of Environmental Health. – 1968. – Vol. 17. – № 4. – P. 517-523.

119. Flynn M. G. L. Hospital admission rates for asthma and pneumonia in Fijian and Indian children / M. G. L. Flynn // Journal of Paediatrics and Child Health. – 1994. – Vol. 30. – № 1. – P. 19-22.

120. Foreign body aspiration: What is the outcome? / F. Karakoç, B. Karadaġ, C. Akbenlioġlu [et al.] // Pediatric Pulmonology. – 2002. – Vol. 34. – № 1. – P. 30-36.

121. Geographic variation in the aetiology, epidemiology and microbiology of bronchiectasis / R. Chandrasekaran, M. Mac Aogáin, J. D. Chalmers [et al.] // BMC Pulmonary Medicine. – 2018. – Vol. 18. – № 1.

122. George J. CT bronchoscopy in the diagnosis of Williams-Campbell syndrome / J. George, R. Jain, S. M. Tariq // Respirology. – 2006. – Vol. 11. – № 1. – P. 117-119.

123. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention / Global Initiative for Asthma. – 2017. – 155 p.

124. Greenberger P. A. Allergic bronchopulmonary aspergillosis / P. A. Greenberger // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2002. – Vol. 110. – № 5. – P. 685-692.

125. Gudbjartsson T. Middle lobe syndrome: A review of clinicopathological features, diagnosis and treatment / T. Gudbjartsson, G. Gudmundsson // Respiration. – 2012. – Vol. 84. – № 1. – P. 80-86.

126. Haemophilus influenzae forms biofilms on airway epithelia: Implications in cystic fibrosis / T. D. Starner, N. Zhang, G. H. Kim [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2006. – Vol. 174. – № 2. – P. 213-220.

127. Hamed K. Tobramycin inhalation powder for the treatment of pulmonary Pseudomonas aeruginosa infection in patients with cystic fibrosis: A review based on clinical evidence / K. Hamed, L. Debonnett // Therapeutic Advances in Respiratory Disease. – 2017. – Vol. 11. – № 5. – P. 193-209.

128. Haworth C. S. Long-term macrolide maintenance therapy in non-CF bronchiectasis: Evidence and questions / C. S. Haworth, D. Bilton, J. S. Elborn // Respiratory Medicine. – 2014. – Vol. 108. – № 10. – P. 1397-1408.

129. Heterozygous STAT1 gain-of-function mutations underlie an unexpectedly broad clinical phenotype / J. Toubiana, S. Okada, J. Hiller [et al.] // Blood. – 2016. – Vol. 127. – № 25. – P. 3154-3164.

130. High-intensity inspiratory muscle training in bronchiectasis: A randomized controlled trial / O. Ozalp, D. Inal-Ince, A. Cakmak [et al.] // Respirology. – 2019. – Vol. 24. – № 3. – P. 246-253.

131. High-resolution computed tomography features of lung disease in perinatally HIV-infected adolescents on combined antiretroviral therapy / A. M. du Plessis, S. Andronikou, T. Machemedze [et al.] // Pediatric Pulmonology. – 2019. – Vol. 54. – № 11. – P. 1765-1773.

132. High-resolution computed tomography scan and airway remodeling in children with severe asthma / J. De Blic, I. Tillie-Leblond, S. Emond [et al.] // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2005. – Vol. 116. – № 4. – P. 750-754.

133. High prevalence of bronchiectasis on chest CT in a selected cohort of children with severe Asthma / D. Lo, A. Maniyar, S. Gupta, E. Gaillard // BMC Pulmonary Medicine. – 2019. – Vol. 19. – № 1. – P. 1-9.

134. High pulmonary levels of IL-6 and IL-1β in children with chronic suppurative lung disease are associated with low systemic IFN-γ production in response to non-typeable Haemophilus influenzae / S. J. Pizzutto, J. W. Upham, S. T. Yerkovich, A. B. Chang // PLoS ONE. – 2015. – Vol. 10. – № 6.

135. HIV-related bronchiectasis in children: An emerging spectre in high tuberculosis burden areas / R. Masekela, R. Anderson, T. Moodley [et al.] // International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. – 2012. – Vol. 16. – № 1. – P. 114-119.

136. Home antibiotic treatment in cystic fibrosis: An effective, cost saving and preferred choice among patients with CF / E. Hatziagorou, E. Chrysochoou, F. Kirvassilis, J. Tsanakas // Journal of Cystic Fibrosis. – 2015. – Vol. 14. – P. S127.

137. Human Immunodeficiency Virus-Associated Chronic Lung Disease in Children and Adolescents in Zimbabwe: Chest Radiographic and High-Resolution Computed Tomographic Findings / S. R. Desai, A. Nair, J. Rylance [et al.] // Clinical Infectious Diseases. – 2018. – Vol. 66. – № 2. – P. 274-281.

138. Immunomodulatory effects of macrolide antibiotics – Part 2: Advantages and disadvantages of long-term, low-dose macrolide therapy / J. Altenburg, C. S. De Graaff, T. S. Van Der Werf, W. G. Boersma // Respiration. – 2010. – Vol. 81. – № 1. – P. 75-87.

139. Impact of Hypertonic Saline Solutions on Sputum Expectoration and Their Safety Profile in Patients with Bronchiectasis: A Randomized Crossover Trial / B. Herrero-Cortina, V. Alcaraz, J. Vilaró [et al.] // Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery. – 2018. – Vol. 31. – № 5. – P. 281-289.

140. Impact of mannose-binding lectin 2 gene polymorphisms on disease severity in noncystic fibrosis bronchiectasis in children / D. Dogru, S. E. Polat, Ç. Tan [et al.] // Pediatric Pulmonology. – 2020. – Vol. 55. – № 5. – P. 1190-1198.

141. Improvement in bronchiectasis on CT imaging in a pediatric patient with cystic fibrosis on ivacaftor therapy / D. Hayes, F. R. Long, K. S. McCoy, S. I. Sheikh // Respiration. – 2014. – Vol. 88. – № 4. – P. 345.

142. Increasing bronchiectasis prevalence in Germany, 2009-2017: A population-based cohort study / F. C. Ringshausen, J. Rademacher, I. Pink [et al.] // European Respiratory Journal. – 2019. – Vol. 54. – № 6.

143. Indigenous children from three countries with non-cystic fibrosis chronic suppurative lung disease/bronchiectasis / R. J. Singleton, P. C. Valery, P. Morris [et al.] // Pediatric Pulmonology. – 2014. – Vol. 49. – № 2. – P. 189-200.

144. Inhaled mucoactive drugs for treating non-cystic fibrosis bronchiectasis in children / D. Snijders, S. Calgaro, I. Bertozzi [et al.] // International Journal of Immunopathology and Pharmacology. – 2013. – Vol. 26. – № 2. – P. 529-534.

145. International consensus guideline for reporting transmission electron microscopy results in the diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia (BEAT PCD TEM Criteria) / A. Shoemark, M. Boon, C. Brochhausen [et al.] // European Respiratory Journal. – 2020. – Vol. 55. – № 4.

146. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma / K. F. Chung, S. E. Wenzel, J. L. Brozek [et al.] // European Respiratory Journal. – 2014. – Vol. 43. – № 2. – P. 343-373.

147. Interventions for bronchiectasis: An overview of Cochrane systematic reviews / E. J. Welsh, D. J. Evans, S. J. Fowler, S. Spencer // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2015. – Vol. 2015. – № 7.

148. Is alveolar macrophage phagocytic dysfunction in children with protracted bacterial bronchitis a forerunner to bronchiectasis? / S. Hodge, J. W. Upham, S. Pizzutto [et al.] // Chest. – 2016. – Vol. 149. – № 2. – P. 508-515.

149. Is out-patient based treatment of bronchiectasis exacerbations in children comparable to inpatient based treatment? / C. O'Rourke, S. Schilling, R. Martin [et al.] // Pediatric Pulmonology. – 2020. – Vol. 55. – № 4. – P. 994-999.

150. Is there a difference in airway clearance practices between children with non cystic fibrosis bronchiectasis and cystic fibrosis? / S. L. Butler, L. Hill, J. Harrison [et al.] // N Z J Physiother. – 2008. – Vol. 36. – P. 112-117.

151. Janssen L. M. A. Lessons Learned From the Clinical Presentation of Common Variable Immunodeficiency Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis / L. M. A. Janssen, M. van der Flier, E. de Vries // Frontiers in Immunology. – 2021. – Vol. 12.

152. Javidan-Nejad C. Bronchiectasis / C. Javidan-Nejad, S. Bhalla // Radiologic Clinics of North America. – 2009. – Vol. 47. – № 2. – P. 289-306.

153. Jobe A. H. Bronchopulmonary dysplasia / A. H. Jobe, E. Bancalari // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2001. – Vol. 163. – № 7. – P. 1723-1729.

154. Kapur N. Differences and similarities in non-cystic fibrosis bronchiectasis between developing and affluent countries / N. Kapur, B. Karadag // Paediatric Respiratory Reviews. – 2011. – Vol. 12. – № 2. – P. 91-96.

155. Kapur N. Exacerbations in noncystic fibrosis bronchiectasis: Clinical features and investigations / N. Kapur, I. B. Masters, A. B. Chang // Respiratory Medicine. – 2009. – Vol. 103. – № 11. – P. 1681-1687.

156. Laverty A. Establishment of a web-based registry for rare (Orphan) pediatric lung diseases in the United Kingdom: The BPOLD registry / A. Laverty, A. Jaffé, S. Cunningham // Pediatric Pulmonology. – 2008. – Vol. 43. – № 5. – P. 451-456.

157. Lee A. L. Airway clearance techniques for bronchiectasis / A. L. Lee, A. T. Burge, A. E. Holland // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2015. – Vol. 2015. – № 11.

158. Lee A. L. Airway-clearance techniques in children and adolescents with chronic suppurative lung disease and bronchiectasis / A. L. Lee, B. M. Button, E. L. Tannenbaum // Frontiers in Pediatrics. – 2017. – Vol. 5. – № January. – P. 1-8.

159. Lee E. Pharmacotherapeutic strategies for treating bronchiectasis in pediatric patients / E. Lee, S. J. Hong // Expert Opinion on Pharmacotherapy. – 2019. – Vol. 20. – № 8. – P. 1025-1036.

160. Life-Threatening Hemoptysis in a Pediatric Referral Center / K. M. Moynihan, S. Ge, L. A. Sleeper [et al.] // Critical Care Medicine. – 2021. – P. E291-E303.

161. Long F. R. Structural airway abnormalities in infants and young children with cystic fibrosis / F. R. Long, R. S. Williams, R. G. Castile // Journal of Pediatrics. – 2004. – Vol. 144. – № 2. – P. 154-161.

162. Lower airway microbiology and cellularity in children with newly diagnosed non-CF bronchiectasis / N. Kapur, K. Grimwood, I. B. Masters [et al.] // Pediatric Pulmonology. – 2012. – Vol. 47. – № 3. – P. 300-307.

163. Lung structure abnormalities, but normal lung function in pediatric bronchiectasis / F. Santamaria, S. Montella, L. Camera [et al.] // Chest. – 2006. – Vol. 130. – № 2. – P. 480-486.

164. Macrolide antibiotics for bronchiectasis / C. Kelly, J. D. Chalmers, I. Crossingham [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2018. – Vol. 2018. – № 3.

165. Magnetic resonance imaging in children: common problems and possible solutions for lung and airways imaging / P. Ciet, H. A. W. M. Tiddens, P. A. Wielopolski [et al.] // Pediatric Radiology. – 2015. – Vol. 45. – № 13. – P. 1901-1915.

166. Mallick M. S. Tracheobronchial foreign body aspiration in children: A continuing diagnostic challenge / M. S. Mallick // African Journal of Paediatric Surgery. – 2014. – Vol. 11. – № 3. – P. 225-228.

167. Management of Children With Chronic Wet Cough and Protracted Bacterial Bronchitis: CHEST Guideline and Expert Panel Report / A. B. Chang, J. J. Oppenheimer, M. M. Weinberger [et al.] // Chest. – 2017. – Vol. 151. – № 4. – P. 884-890.

168. Marostica P. J. C. Non-cystic-fibrosis bronchiectasis: A perspective from South America / P. J. C. Marostica, G. B. Fischer // Paediatric Respiratory Reviews. – 2006. – Vol. 7. – № 4. – P. 275-280.

169. Matrix metalloproteinases vary with airway microbiota composition and lung function in non-cystic fibrosis bronchiectasis / S. L. Taylor, G. B. Rogers, A. C. H. Chen [et al.] // Annals of the American Thoracic Society. – 2015. – Vol. 12. – № 5. – P. 701-707.

170. McCallion P. Cough and bronchiectasis / P. McCallion, A. De Soyza // Pulmonary Pharmacology and Therapeutics. – 2017. – Vol. 47. – P. 77-83.

171. McCallum G. B. The epidemiology of chronic suppurative lung disease and bronchiectasis in children and adolescents / G. B. McCallum, M. J. Binks // Frontiers in Pediatrics. – 2017. – Vol. 5.

172. Measuring inflammation in paediatric severe asthma: Biomarkers in clinical practice / A. Licari, S. Manti, R. Castagnoli [et al.] // Breathe. – 2020. – Vol. 16. – № 1.

173. Melani A. S. The pharmacological treatment of bronchiectasis / A. S. Melani, N. Lanzarone, P. Rottoli // Expert Review of Clinical Pharmacology. – 2018. – Vol. 11. – № 3. – P. 245-258.

174. Mindaye E. T. Pediatric bronchiectasis: An orphan disease ending in pneumonectomy: A case report / E. T. Mindaye, G. K. Tesfay, M. G. Erge // International Journal of Surgery Case Reports. – 2020. – Vol. 77. – P. 822-825.

175. Mitchison H. M. Motile and non-motile cilia in human pathology: from function to phenotypes / H. M. Mitchison, E. M. Valente // Journal of Pathology. – 2017. – Vol. 241. – № 2. – P. 294-309.

176. Mucoactive agents for chronic, non-cystic fibrosis lung disease: A systematic review and meta-analysis / B. J. Tarrant, C. Le Maitre, L. Romero [et al.] // Respirology. – 2017. – Vol. 22. – № 6. – P. 1084-1092.

177. Mucolytics for bronchiectasis / M. Wilkinson, K. Sugumar, S. J. Milan [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2014. – Vol. 2014. – № 5.

178. Multi-species bacterial biofilm and intracellular infection in otitis media / R. B. Thornton, P. J. Rigby, S. P. Wiertsema [et al.] // BMC Pediatrics. – 2011. – Vol. 11.

179. Nair G. B. Pharmacologic Agents for Mucus Clearance in Bronchiectasis / G. B. Nair, J. S. Ilowite // Clinics in Chest Medicine. – 2012. – Vol. 33. – № 2. – P. 363-370.

180. Newcombe P. A. Minimally important change in a parent-proxy quality-of-life questionnaire for pediatric chronic cough / P. A. Newcombe, J. K. Sheffield, A. B. Chang // Chest. – 2011. – Vol. 139. – № 3. – P. 576-580.

181. Nikolaizik W. H. Aetiology of chronic suppurative lung disease / W. H. Nikolaizik, J. O. Warner // Arch Dis Child. – 1994. – Vol. 70. – P. 141-142.

182. Non-CF bronchiectasis: Clinical and HRCT evaluation / A. B. Chang, J. P. Masel, N. C. Boyce [et al.] // Pediatric Pulmonology. – 2003. – Vol. 35. – № 6. – P. 477-483.

183. Non-infective pulmonary disease in HIV-positive children / S. Theron, S. Andronikou, R. George [et al.] // Pediatric Radiology. – 2009. – Vol. 39. – № 6. – P. 555-564.

184. Novel STAT binding elements mediate IL-6 regulation of MMP-1 and MMP-3 / S. J. Cutler, J. D. Doecke, I. Ghazawi [et al.] // Scientific Reports. – 2017. – Vol. 7. – № 1.

185. O'Donnell A. E. Medical management of bronchiectasis. / A. E. O'Donnell // Journal of thoracic disease. – 2018. – Vol. 10. – № Suppl 28. – P. S3428-S3435.

186. O'Grady K. A. F. Paediatric and adult bronchiectasis: Vaccination in prevention and management / K. A. F. O'Grady, A. W. Cripps, K. Grimwood // Respirology. – 2019. – Vol. 24. – № 2. – P. 107-114.

187. Objective airway artery dimensions compared to CT scoring methods assessing structural cystic fibrosis lung disease / W. Kuo, E. R. Andrinopoulou, A. Perez-Rovira [et al.] // Journal of Cystic Fibrosis. – 2017. – Vol. 16. – № 1. – P. 116-123.

188. Objectively measured physical activity and sedentary behaviour in children with bronchiectasis: A cross-sectional study / B. Joschtel, S. R. Gomersall, S. Tweedy [et al.] // BMC Pulmonary Medicine. – 2019. – Vol. 19. – № 1.

189. Ohgaki N. Bacterial biofilm in chronic airway infection. / N. Ohgaki // Kansenshogaku zasshi. The Journal of the Japanese Association for Infectious Diseases. – 1994. – Vol. 68. – № 1. – P. 138-151.

190. OMIM Database. – URL: https://www.omim.org/entry/608647 (date accessed: 24.04.2022). – Текст: электронный.

191. Oral supplement enriched in HMB combined with pulmonary rehabilitation improves body composition and health related quality of life in patients with bronchiectasis (Prospective, Randomised Study) / G. Olveira, C. Olveira, E. Doña [et al.] // Clinical Nutrition. – 2016. – Vol. 35. – № 5. – P. 1015-1022.

192. Outcomes of protracted bacterial bronchitis in children: A 5-year prospective cohort study / T. J. C. Ruffles, J. M. Marchant, I. B. Masters [et al.] // Respirology. – 2021. – Vol. 26. – № 3. – P. 241-248.

193. Outpatient Parenteral Antimicrobial Treatment for Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis Exacerbations: A Prospective Multicentre Observational Cohort Study / L. E. López-Cortés, R. Ayerbe-Garciá, L. Carrasco-Hernández [et al.] // Respiration. – 2019. – Vol. 98. – № 4. – P. 294-300.

194. Overexpression of matrix metalloproteinase-8 and -9 in bronchiectatic airways in vivo / L. Zheng, W. K. Lam, G. L. Tipoe [et al.] // European Respiratory Journal. – 2002. – Vol. 20. – № 1. – P. 170-176.

195. Paediatric and adult bronchiectasis: Monitoring, cross-infection, role of multidisciplinary teams and self-management plans / V. Navaratnam, D. L. Forrester, K. P. Eg, A. B. Chang // Respirology. – 2019. – Vol. 24. – № 2. – P. 115-126.

196. Pasteur M. C. British thoracic society guideline for non-CF bronchiectasis / M. C. Pasteur, D. Bilton, A. T. Hill // Thorax. – 2010. – Vol. 65. – № 7. – P. 577.

197. Pediatric bronchiectasis: No longer an orphan disease / V. Goyal, K. Grimwood, J. Marchant [et al.] // Pediatric Pulmonology. – 2016. – Vol. 51. – № 5. – P. 450-469.

198. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutritio / R. Rosen, Y. Vandenplas, M. Singendonk [et al.] // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. – 2018. – Vol. 66. – № 3. – P. 516-554.

199. Persistent asthma in adults: comparison of high resolution computed tomography of the lungs after one year of follow-up. / A. Cukier, R. Stelmach, J. I. Kavakama [et al.] // Revista do Hospital das Clínicas. – 2001. – Vol. 56. – № 3. – P. 63-68.

200. Physiologic evidence for the efficacy of positive expiratory pressure as an airway clearance technique in patients with cystic fibrosis / J. C. Darbee, P. J. Ohtake, B. J. B. Grant, F. J. Cerny // Physical Therapy. – 2004. – Vol. 84. – № 6. – P. 524-537.

201. Physiotherapy and bronchial mucus transport / C. P. Van Der Schans, D. S. Postma, G. H. Koëter, B. K. Rubin // European Respiratory Journal. – 1999. – Vol. 13. – № 6. – P. 1477-1486.

202. PICADAR: A diagnostic predictive tool for primary ciliary dyskinesia / L. Behan, B. D. Dimitrov, C. E. Kuehni [et al.] // European Respiratory Journal. – 2016. – Vol. 47. – № 4. – P. 1103-1112.

203. Pizzutto S. J. Bronchiectasis in children: Current concepts in immunology and microbiology / S. J. Pizzutto, K. M. Hare, J. W. Upham // Frontiers in Pediatrics. – 2017. – Vol. 5.

204. Post- infectious bronchiolitis obliterans in children: Clinical and radiological evaluation and long- term results / H. Yazan, F. Khalif, L. Al Shadfaan [et al.] // Heart and Lung. – 2021. – Vol. 50. – № 5. – P. 660-666.

205. Postinfectious Bronchiolitis Obliterans in Children: Diagnostic Workup and Therapeutic Options: A Workshop Report / S. P. Jerkic, F. Brinkmann, A. Calder [et al.] // Canadian Respiratory Journal. – 2020. – Vol. 2020.

206. Postinfectious bronchiolitis obliterans in children: The South American contribution / J. A. Castro-Rodriguez, V. Giubergia, G. B. Fischer [et al.] // Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics. – 2014. – Vol. 103. – № 9. – P. 913-921.

207. Primary ciliary dyskinesia: Mechanisms and management / N. Damseh, N. Quercia, N. Rumman [et al.] // Application of Clinical Genetics. – 2017. – Vol. 10. – P. 67-74.

208. Progression of lung disease in primary ciliary dyskinesia: Is spirometry less accurate than CT? / M. Maglione, A. Bush, S. Montella [et al.] // Pediatric Pulmonology. – 2012. – Vol. 47. – № 5. – P. 498-504.

209. Protracted bacterial bronchitis: The last decade and the road ahead / A. B. Chang, J. W. Upham, I. B. Masters [et al.] // Pediatric Pulmonology. – 2016. – Vol. 51. – № 3. – P. 225-242.

210. Protracted Bacterial Bronchitis in Children: Natural History and Risk Factors for Bronchiectasis / D. F. Wurzel, J. M. Marchant, S. T. Yerkovich [et al.] // Chest. – 2016. – Vol. 150. – № 5. – P. 1101-1108.

211. Pseudomonas aeruginosa biofilms in the respiratory tract of cystic fibrosis patients / T. Bjarnsholt, P. Ø. Jensen, M. J. Fiandaca [et al.] // Pediatric Pulmonology. – 2009. – Vol. 44. – № 6. – P. 547-558.

212. Pulmonary exacerbation in adults with bronchiectasis: A consensus definition for clinical research / A. T. Hill, C. S. Haworth, S. Aliberti [et al.] // European Respiratory Journal. – 2017. – Vol. 49. – № 6.

213. Pulmonary Rehabilitation in Individuals With Non–Cystic Fibrosis Bronchiectasis: A Systematic Review / A. L. Lee, C. J. Hill, C. F. McDonald, A. E. Holland // Archives of Physical Medicine and Rehabilitation. – 2017. – Vol. 98. – № 4. – P. 774-782.e1.

214. Qualitative analysis of high-resolution CT scans in severe asthma / S. Gupta, S. Siddiqui, P. Haldar [et al.] // Chest. – 2009. – Vol. 136. – № 6. – P. 1521-1528.

215. Quality of life in patients with bronchiectasis: a 2-year longitudinal study / A. Magge, S. Ashraf, A. L. Quittner, M. L. Metersky // Annals of Translational Medicine. – 2019. – Vol. 7. – № 14. – P. 334-334.

216. Quantitative CT Measures of Bronchiectasis in Smokers / A. A. Diaz, T. P. Young, D. J. Maselli [et al.] // Chest. – 2017. – Vol. 151. – № 6. – P. 1255-1262.

217. Real life evaluation of intravenous antibiotic treatment in a paediatric cystic fibrosis centre: Outcome of home therapy is not inferior / M. Proesmans, L. Heyns, P. Moons [et al.] // Respiratory Medicine. – 2009. – Vol. 103. – № 2. – P. 244-250.

218. Refining diagnostic criteria for paediatric bronchiectasis using low-dose CT scan / J. Wu, J. Bracken, A. Lam [et al.] // Respiratory Medicine. – 2021. – Vol. 187. – P. 106547.

219. Reiter J. F. Genes and molecular pathways underpinning ciliopathies / J. F. Reiter, M. R. Leroux // Nature Reviews Molecular Cell Biology. – 2017. – Vol. 18. – № 9. – P. 533-547.

220. Respiratory failure of Williams-Campbell syndrome is effectively treated by noninvasive positive pressure ventilation / H. Wada, R. Seto, H. Yamada [et al.] // Internal Medicine. – 2011. – Vol. 50. – № 16. – P. 1729-1732.

221. Respiratory viruses in exacerbations of non-cystic fibrosis bronchiectasis in children / N. Kapur, I. M. Mackay, T. P. Sloots [et al.] // Archives of Disease in Childhood. – 2014. – Vol. 99. – № 8. – P. 749-753.

222. Retrospective review of children presenting with non cystic fibrosis bronchiectasis: HRCT features and clinical relationships / E. A. Edwards, R. Metcalfe, D. G. Milne [et al.] // Pediatric Pulmonology. – 2003. – Vol. 36. – № 2. – P. 87-93.

223. Reversible bronchial dilatation in children: Comparison of serial high-resolution computer tomography scans of the lungs / E. A. Gaillard, H. Carty, D. Heaf, R. L. Smyth // European Journal of Radiology. – 2003. – Vol. 47. – № 3. – P. 215-220.

224. Riffard G. Indications de la ventilation à percussions intrapulmonaires (VPI): Revue de la littérature / G. Riffard, M. Toussaint // Revue des Maladies Respiratoires. – 2012. – Vol. 29. – № 2. – P. 178-190.

225. Risk factors for the development of bronchiectasis in HIV-infected children / D. M. Berman, D. Mafut, B. Djokic [et al.] // Pediatric Pulmonology. – 2007. – Vol. 42. – № 10. – P. 871-875.

226. Robotic lobectomy in children with severe bronchiectasis: A worthwhile new technology / M. Durand, L. Musleh, F. Vatta [et al.] // Journal of Pediatric Surgery. – 2021. – Vol. 56. – № 9. – P. 1606-1610.

227. Rothenberg S. S. Experience with thoracoscopic lobectomy in infants and children / S. S. Rothenberg // Journal of Pediatric Surgery. – 2003. – Vol. 38. – № 1. – P. 102-104.

228. Rothenberg S. S. Thoracoscopic lobectomy for severe bronchiectasis in children / S. S. Rothenberg, K. A. Kuenzler, W. Middlesworth // Journal of Laparoendoscopic and Advanced Surgical Techniques. – 2009. – Vol. 19. – № 4. – P. 555-557.

229. Sit-to-stand test in children with bronchiectasis: Does it measure functional exercise capacity? / M. Zeren, H. N. Gurses, H. Denizoglu Kulli [et al.] // Heart and Lung. – 2020. – Vol. 49. – № 6. – P. 796-802.

230. Sputum rheology changes in cystic fibrosis lung disease following two different types of physiotherapy: Flutter vs autogenic drainage / E. M. App, R. Kieselmann, D. Reinhardt [et al.] // Chest. – 1998. – Vol. 114. – № 1. – P. 171-177.

231. STAT1 Mutations in Autosomal Dominant Chronic Mucocutaneous Candidiasis / F. L. van de Veerdonk, T. S. Plantinga, A. Hoischen [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2011. – Vol. 365. – № 1. – P. 54-61.

232. Subinhibitory concentrations of azithromycin decrease nontypeable Haemophilus influenzae biofilm formation and diminish established biofilms / T. D. Starner, J. D. Shrout, M. R. Parsek [et al.] // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 2008. – Vol. 52. – № 1. – P. 137-145.

233. Surgical treatment of bronchiectasis: A review of 20 years of experience / D. Coutinho, P. Fernandes, M. Guerra [et al.] // Revista Portuguesa de Pneumologia . – 2016. – Vol. 22. – № 2. – P. 82-85.

234. The BRICS (Bronchiectasis Radiologically Indexed CT Score): A Multicenter Study Score for Use in Idiopathic and Postinfective Bronchiectasis / P. Bedi, J. D. Chalmers, P. C. Goeminne [et al.] // Chest. – 2018. – Vol. 153. – № 5. – P. 1177-1186.

235. The bronchiectasis severity index. An international derivation and validation study / J. D. Chalmers, P. Goeminne, S. Aliberti [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2014. – Vol. 189. – № 5. – P. 576-585.

236. The burden of disease in pediatric non-cystic fibrosis bronchiectasis / N. Kapur, I. B. Masters, P. Newcombe, A. B. Chang // Chest. – 2012. – Vol. 141. – № 4. – P. 1018-1024.

237. The effect of mannose-binding protein gene polymorphisms in recurrent respiratory system infections in children and lung tuberculosis / F. Özbaş-Gerçeker, I. Tezcan, A. I. Berkel [et al.] // Turkish Journal of Pediatrics. – 2003. – Vol. 45. – № 2. – P. 95-99.

238. The effect of N-acetylcysteine on biofilms: Implications for the treatment of respiratory tract infections / F. Blasi, C. Page, G. M. Rossolini [et al.] // Respiratory Medicine. – 2016. – Vol. 117. – P. 190-197.

239. The radiological diagnosis of bronchiectasis: What's in a name? / H. A. W. M. Tiddens, J. J. Meerburg, M. M. van der Eerden, P. Ciet // European Respiratory Review. – 2020. – Vol. 29. – № 156. – P. 1-9.

240. The relationship between time of admittance and complications in paediatric tracheobronchial foreign body aspiration / M. Sirmali, H. Türüt, E. Kisacik [et al.] // Acta Chirurgica Belgica. – 2005. – Vol. 105. – № 6. – P. 631-634.

241. Thoracic CT in pediatric patients with difficult-to-treat asthma / V. Marchac, S. Emond, T. Mamou-Mani [et al.] // American Journal of Roentgenology. – 2002. – Vol. 179. – № 5. – P. 1245-1252.

242. Tillie-Leblond I. Allergic bronchopulmonary aspergillosis / I. Tillie-Leblond, A. B. Tonnel // Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2005. – Vol. 60. – № 8. – P. 1004-1013.

243. Towards diagnostic guidelines for biofilm-associated infections / L. Hall-Stoodley, P. Stoodley, S. Kathju [et al.] // FEMS Immunology and Medical Microbiology. – 2012. – Vol. 65. – № 2. – P. 127-145.

244. Towbin A. J. Chronic granulomatous disease / A. J. Towbin, I. Chaves // Pediatric Radiology. – 2010. – Vol. 40. – № 5. – P. 657-668.

245. Treatment of congenital pulmonary airway malformations: a systematic review from the APSA outcomes and evidence based practice committee / C. D. Downard, C. M. Calkins, R. F. Williams [et al.] // Pediatric Surgery International. – 2017. – Vol. 33. – № 9. – P. 939-953.

246. Trends in bronchiectasis among medicare beneficiaries in the United States, 2000 to 2007 / A. E. Seitz, K. N. Olivier, J. Adjemian [et al.] // Chest. – 2012. – Vol. 142. – № 2. – P. 432-439.

247. UpToDate. Causes and evaluation of bronchiectasis in children. – URL: https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=PEDS/87712&topicKey=PEDS%2F6358&search=bronchiectasis&source=outline_link&selectedTitle=4~150 (date accessed: 19.04.2022). – Текст: электронный.

248. UpToDate. Prevalence of symptoms and signs related to bronchiectasis in children. – URL: https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=PEDS/131075&topicKey=PEDS%2F6360&source=outline_link (date accessed: 19.04.2022). – Текст: электронный.

249. Validation of a parent-proxy quality of life questionnaire for paediatric chronic cough (PC-QOL) / P. A. Newcombe, J. K. Sheffield, E. F. Juniper [et al.] // Thorax. – 2010. – Vol. 65. – № 9. – P. 819-823.

250. Vries J. J. V. de. Comparison of bronchoscopy and bronchoalveolar lavage findings in three types of suppurative lung disease / J. J. V. de Vries, A. B. Chang, J. M. Marchant // Pediatric Pulmonology. – 2018. – Vol. 53. – № 4. – P. 467-474.

251. Walsh B. K. Pediatric airway maintenance and clearance in the acute care setting: How to stay out of trouble / B. K. Walsh, K. Hood, G. Merritt // Respiratory Care. – 2011. – Vol. 56. – № 9. – P. 1424-1444.

252. Wang L. Diagnose of occult bronchial foreign body: A rare case report of undetected Chinese medicine aspiration for 10 long years / L. Wang, B. Pudasaini, X. F. Wang // Medicine (United States). – 2016. – Vol. 95. – № 31.

253. Yap V. L. Reversible bronchiectasis in an adult: A case report / V. L. Yap, M. L. Metersky // Journal of Bronchology and Interventional Pulmonology. – 2012. – Vol. 19. – № 4. – P. 336-337.

254. Zaid A. A. A decade of non-cystic fibrosis bronchiectasis 1996-2006 / A. A. Zaid, B. Elnazir, P. Greally // Irish Medical Journal. – 2010. – Vol. 103. – № 3.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

1. Продолжение изучения этиологической структуры бронхоэктазов, не связанных с муковисцидозом, у детей в рамках многоцентрового исследования в Российской Федерации с увеличением числа центров.

2. Исследование молекулярно-генетических аспектов хронического воспаления в бронхах, цитокинов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа с целью идентификации биологических маркеров бронхоэктазов у детей.

3. Изучение катамнеза пациентов с бронхоэктазами, включая возраст старше 18 лет и переход во взрослую сеть с оценкой качества жизни, показатели респираторной функции, использование молекулярно-генетических методов типирования микроорганизмов.