

На правах рукописи

ФРОЛОВ ПАВЕЛ АЛЕКСАНДРОВИЧ

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

14.01.08 - Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук

Овсянников Дмитрий Юрьевич

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор, заведующая научно-клиническим отделом муковисцидоза, главный научный сотрудник федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»

Кондратьева Елена Ивановна

Доктор медицинских наук, заведующая кафедрой детских болезней с курсом постдипломного образования педиатрического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ильенкова Наталья Анатольевна

Ведущая организация:

Бюджетное учреждение высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет»

Защита состоится «__» _____ г. в «__» часов на заседании диссертационного совета Д 001.023.01 при ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, 2, стр.1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» (119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр.1) и на сайте <https://nczd.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
профессор РАН

Винярская Ирина Валериевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Согласно современным представлениям, бронхоэктазы (БЭ) – это полиэтиологическое прогрессирующее хроническое респираторное заболевание, характеризующееся хронической инфекцией, воспалением и аномальным стойким расширением бронхов, выявляемым посредством компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (Chang A. V. et al., 2015; Navaratnam V. et al., 2019) . 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 (Цигельник А. Я., 1968) . Другим, длительное время используемым в отечественной педиатрии, термином для характеристики хронического неспецифического воспалительного процесса в легких, являлась «хроническая пневмония», при которой БЭ 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 (Рачинский С. В., Таточенко В.К., 1988) . Бронхоэктатическую болезнь как отдельную нозологическую форму, причинами которой считались тяжелые перенесенные респираторные инфекции и инородные тела бронхов, предлагалось дифференцировать от БЭ, являющихся проявлением других заболеваний, включающих синдром Вильямса-Кемпбелла, муковисцидоз (МВ), первичную цилиарную дискинезию (ПЦД) и ее разновидность синдром Зиверта-Картагенера, дефицит альфа-1-антитрипсина, первичные иммунодефициты, синдром приобретенного иммунодефицита, аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА) (Розинова Н. Н. и др., 2007) . 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 (Зайцев А. А., 2017; Чучалин А. Г., 2017) .

Для появления БЭ нужно причинное сопутствующее заболевание, и обнаружение БЭ или расширения дыхательных путей (ДП) при рентгенологических исследованиях, должно стать началом, а не концом диагностического поиска (Bush A. et al., 2019) . Предлагается разделять БЭ на две группы в зависимости от этиологии: связанные и не связанные с МВ (Зайцев А. А., 2017; Kapur N. et al., 2012). Это особенно актуально в современных условиях повсеместного использования КТ в нашей стране и проводимого неонатального скрининга на МВ, позволяющего раньше диагностировать данное заболевание, поэтому при верификации БЭ по

данным КТ возникает необходимость проведения диагностического поиска среди пациентов без МВ.

Согласно классическим представлениям, БЭ 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» (Чуканов В. А., 1939). 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 (Цигельник А. Я., 1968).

Ранее считалось, что БЭ необратимы, однако было показано, что прогрессирование заболевания у детей может быть остановлено и даже обращено вспять с помощью оптимизации медицинской помощи (Chang A. V. et al., 2011). Таким образом, установление причины БЭ представляет собой сложную задачу, осведомленность о данном хроническом заболевании, его ранняя диагностика и своевременное лечение особенно важны в борьбе с прогрессированием БЭ и ассоциированных с ним исходов, включая экономические аспекты (Chalmers J. D. et al, 2018; Goyal V. et al., 2020).

Степень разработанности темы

В контексте хронической пневмонии постинфекционные, постпневмонические локальные БЭ были фундаментально и всесторонне изучены в исследованиях С.В. Рачинского и В.К. Таточенко (Рачинский С.В. и др., 1972; Рачинский С.В., Таточенко В.К., 1988; Таточенко В.К., 2019). Существенный вклад в изучение проблемы БЭ, не связанных с МВ, у детей в нашей стране внесла Н.Н. Розина с сотрудниками (Розина Н.Н. и др., 2007; Розина Н.Н. и др., 2011; Розина Н.Н. и др., 2015). В их многогранных работах изучены аспекты этиологии, клинико-лабораторных и инструментальных показателей, принципы терапии БЭ у детей, включая генетические причины (ПЦД, 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 БЭ проводились также детскими хирургами (Рокицкий М.Р. и др., 1997; Разумовский А.Ю. и др., 2015). В 2016 г. были подготовлены Клинические рекомендации. «Бронхоэктазы у детей» Союза педиатров России (Союз педиатров России, 2016), нашедшие отражение в одноименной публикации (Богорад А.Е. и др., 2019). В данных рекомендациях приведена актуальная на момент создания информация о БЭ у детей на основе международных рекомендаций и личного опыта экспертов.

Если в начале 2000-х гг. сообщалось о снижении распространенности БЭ (Розина Н.Н. и др., 2007), то в последние два десятилетия отмечено увеличение случаев диагностики БЭ как у детей, так и у взрослых в развитых странах мира (Quint J. K., et al., 2016; Seitz A. E., 2012). Ответом на это явилась разработка руководства Европейского респираторного общества по лечению

взрослых пациентов с БЭ (Polverino E. et al., 2017), а в 2021 г. появилось клиническое руководство Европейского респираторного общества, посвященное БЭ у детей и подростков (Chang A. B., et al., 2021). 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 БЭ.

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 РФ, и глава учебника «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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

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.

Материалы и методы

Основным материалом для данной работы послужили собственные клинические наблюдения и анализ историй болезни 67 пациентов с БЭ, не связанными с МВ, госпитализированных в клиники Москвы и Санкт-Петербурга.

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 (Овсянников Д. Ю. и др., 2021); возраст старше 18 лет.

Дизайн исследования – открытое неконтролируемое нерандомизированное когортное проспективное многоцентровое сравнительное исследование. Исследование состояло из 6 этапов (рисунок 1).

Обострение БЭ регистрировали при усилении респираторных симптомов (усилении кашля и/или увеличении количества мокроты и/или появлении гнойной мокроты) в течение более 3 дней (Quint J.K. et al., 2016, Polverino E., et al., 2017).

Для оценки тяжести течения БЭ использовалась следующая градация: легкая степень тяжести – до 4 обострений БЭ в год, средняя – от 4 до 6, тяжелая – более 6.

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



Рисунок 1. Дизайн исследования.

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

Все пациенты с хроническим кашлем оценивались по шкале PICADAR для исключения ПЦД (Behan L., et al., 2016).

Проводились общеклинические лабораторные исследования: общий клинический и биохимический анализы крови, пульсоксиметрия, в том числе

продолжительная. У детей старшего возраста при наличии кашля с экспекторацией мокроты проводилось ее бактериологическое исследование. По показаниям для верификации или исключения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) выполнялась эзофагогастродуоденоскопия, суточная рН-метрия, внутриводная комбинированная импедансо-рН-метрия. У пациентов с рецидивирующим бронхообструктивным синдромом, с подозрением на бронхиальную астму (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 проводилась 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. Для верификации хронической гранулематозной болезни 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.

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) соотношения диаметра ДП с сопутствующей легочной артерией, представляющего собой бронхо-артериальное отношение (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 VAR более 0,9 (Chang A.V., et al., 2021; Wu J., et al., 2021). Тракционными определяли БЭ, возникающие вследствие механического растяжения бронхов из-за фиброза окружающей паренхимы легкого (Таточенко В. К., 2019).

Бронхоскопия проводилась с помощью видеобронхоскопа «Pentax EB-1170K» («PENTAX Corporation», Япония) у 57 больных с целью диагностики или исключения таких причин БЭ как инородные тела и врожденные пороки развития ДП. Кроме того, посредством бронхоскопии 13 детям проводилась биопсия слизистой оболочки бронхов/трахеи (для диагностики ПЦД), получения жидкости бронхоальвеолярного лаважа для микробиологического и цитологического исследования. По показаниям пациентам при обострении БЭ также проводилась санационная бронхоскопия. У ряда детей по показаниям бронхоскопия проводилась повторно. Исследования выполнялись в отделении торакальной хирургии Морозовской детской городской клинической больницы (МДГКБ) Департамента здравоохранения Москвы.

У 22 пациентов проводилось исследование двигательной активности ресничек цилиарного эпителия методом цифровой высокоскоростной видеомикроскопии с помощью видеокomплекса, состоящего из микроскопа светового лабораторного универсального «Биомед-б» («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 «ММС MultiMeter» (ММСSoft, РФ). Микроскопию проводили при увеличении $\times 400$ и $\times 1000$. Видеофиксацию проводили с помощью высокоскоростной цифровой видеокамеры и программного обеспечения «ММС MultiMeter» (ММСSoft, РФ). При среднем увеличении ($\times 400$) оценивали целостность пласта эпителия, количество слущенных клеток с неподвижными ресничками, проводили комплексную оценку паттерна биения ресничек. При увеличении $\times 1000$ также оценивали синхронность и частоту биения ресничек.

У 3 пациентов проводилось исследование ультраструктуры ресничек мерцательного эпителия посредством трансмиссионной электронной микроскопии (ТЭМ) 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 (Shoemark A. et al., 2020).

Генетическое исследование проведено 6 пациентам. Исключен МВ у 4 пациентов с помощью секвенирования гена *CFTR*. У одной девочки с помощью полноэкзомного секвенирования была верифицирована ПЦД посредством обнаружения патогенной мутации в гене *HYDIN*. У одного мальчика посредством секвенирования гена *NKX2.1* был верифицирован СМЛЦЖ. Всем пациентам после поступления под наше наблюдение назначалась базисная терапия БЭ согласно схеме, представленной на рисунке 2.

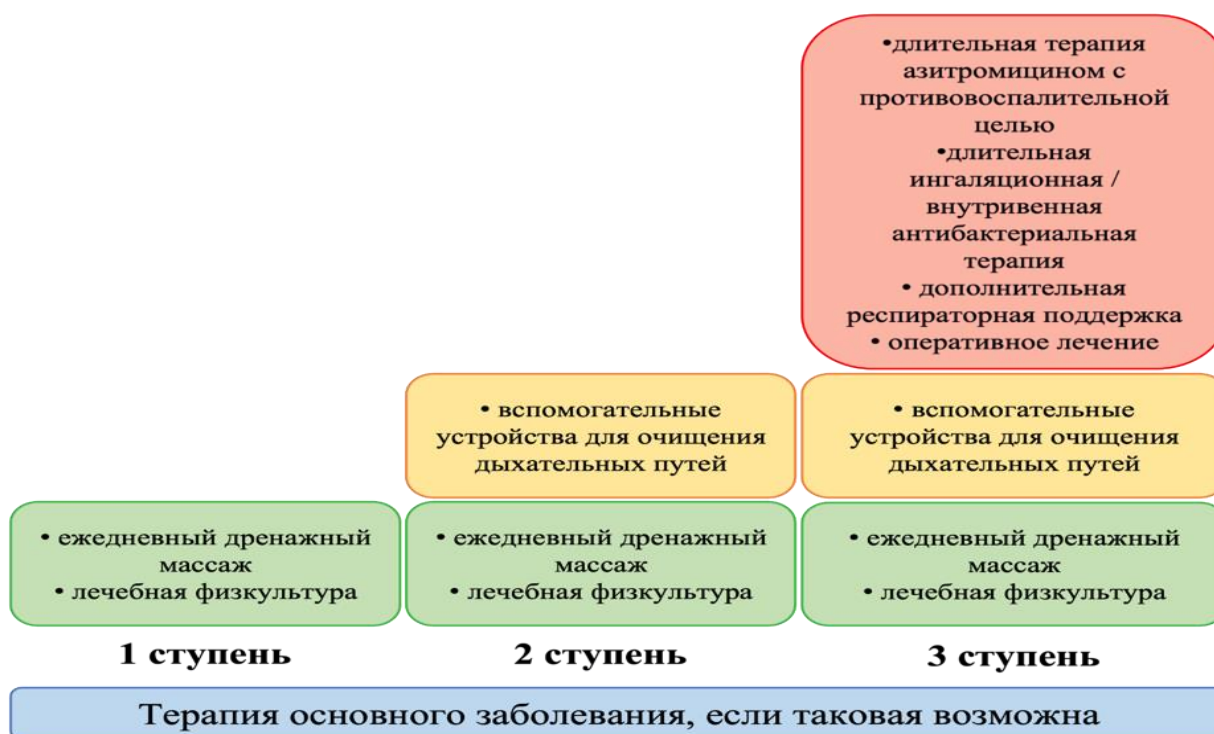


Рисунок 2. Комплексная ступенчатая терапия бронхоэктазов, не связанных с муковисцидозом, у детей

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.8.4 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). 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). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [Q1 – Q3]. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. 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 количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, в двух связанных группах, использовался критерий Уилкоксона. Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент R² Найджелкерка. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод

анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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

Была проанализирована частота БЭ у детей, госпитализированных в МДГКБ 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. 1).

Таблица 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%)

После верификации БЭ и установления их этиологического фактора, была установлена их структура. Этиологическими факторами БЭ, не связанных с МВ, на основании анализа данных о 67 детях, госпитализированных в пульмонологические отделения стационаров Москвы и Санкт-Петербурга, явились перенесенная тяжелая пневмония (22%), ПЦД (22%), тяжелая, поздно диагностированная и неконтролируемая БА (13%), синдром Вильямса-Кэмпбелла (7%), инородные тела бронхов (7%), ГЭРБ (6%), бронхолегочная дисплазия (6%), постинфекционный облитерирующий бронхиолит (5%), АБЛА (3%), хроническая гранулематозная болезнь (3%), затяжной бактериальный бронхит (1%), СПИД (1%), синдром «мозг-легкие-щитовидная железа» (1%). Таким образом, среди БЭ, не связанных с МВ, у детей преобладали постинфекционные БЭ (ПИБЭ, 28,4%), второй по частоте причиной БЭ, не связанных с МВ, была ПЦД (22%), третьей – БА (13%).

Постинфекционные бронхоэктазы. Диагноз ПИБЭ был установлен у 19 пациентов, среди которых было 10 мальчиков и 9 девочек со средним возрастом $9,46 \pm 5,50$ (95% ДИ 6,82-12,11) лет. Возраст манифестации симптомов, ассоциированных с БЭ, варьировал от 0 до 13 (Me – 2,00, [1,75-

3,75]) лет, длительность болезни – от 0,5 до 15 (Me – 4,0, [2,0-8,5]) лет. У 15 детей ПИБЭ явились следствием пневмонии тяжелого течения, у 3 детей развились в результате постинфекционного облитерирующего бронхиаолита, у одной девочки – затяжного бактериального бронхита рецидивирующего течения с высевами *H. influenzae*.

Самыми частыми респираторными жалобами у детей этой группы были кашель у 16 (84,2%) пациентов, одышка – 14 (73,7%), непереносимость физической нагрузки – 11 (57,9%), лихорадка при обострении – 8 (42,1%). У 11 пациентов аускультативно определялись локальные хрипы, у 5 – диффузные. Тяжесть течения БЭ соответствовала легкой у 6 детей (31,6%), средней у 5 (26,3%), тяжелой – у 8 (42,1%). Среди 19 пациентов с ПИБЭ только у 6 детей были положительные результаты бактериологического исследования мокроты и/или аспиратов трахеобронхального дерева, у 2 из них была выделена *P. aeruginosa*, у 2 – *S. oralis*, у 1 – *H. influenzae*, у 1 – *H. influenzae* и *S. aureus*.

Лечение пациентов с ПИБЭ, в том числе до поступления под наблюдение, включало антибактериальную терапию у 18 больных (94,7%), в частности длительный курс азитромицина с противовоспалительной целью у 8 детей (42,1%), ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) – у 8 (42,1%), короткодействующие β 2-агонисты (КДБА) – у 9 (47,4%). Домашняя кислородотерапия потребовалась 2 пациентам (11,1%) – ребенку с ПИБЭ и пациенту с тяжелой сопутствующей патологией (синдром лиссэнцефалии Миллера-Дикера). Респираторная физиотерапия проводилась у 6 пациентов: одному ребенку – респираторная терапия с осцилляционным положительным давлением (О-PEP-терапия) ежедневно, 3 пациентам – интрапульмональная перкуссионная вентиляция (ИППВ) во время обострений, двум детям – О-PEP-терапия и ИППВ. Оперативное лечение (лобэктомия) проводилось трем детям с ПИБЭ до поступления под наблюдение

Первичная цилиарная дискинезия. Диагноз ПЦД был установлен у 15 пациентов нашего исследования, среди которых было 8 мальчиков и 7 девочек со средним возрастом $8,87 \pm 3,70$ (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 респираторного дистресс-синдрома (РДС). Оценки по шкале PICADAR у пациентов варьировали от 4 до 12 баллов, средняя оценка составила $6,53 \pm 2,07$ (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, врожденный порок сердца и РДС после рождения.

Самыми частыми респираторными жалобами у детей этой группы были кашель у 15 (100%) пациентов, одышка – 10 (66,7%), непереносимость физической нагрузки – 11 (73,3%), лихорадка при обострении – 9 (60,0%). У всех пациентов при аускультации отмечались диффузные хрипы. У всех детей с ПЦД 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%).

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 всех пациентов был подтвержден высокоскоростной видеомикроскопии биоптата слизистой оболочки ДП, у двух – при проведении ТЭМ слизистой оболочки бронхов, у одной с помощью генетического исследования – обнаружение патогенной мутации в гене *HYDIN*.

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.

Бронхиальная астма. Диагноз БА был верифицирован у 9 пациентов исследования, среди которых было 4 мальчика и 5 девочек со средним возрастом $8,11 \pm 3,10$ (95% ДИ 5,73-10,49) лет. Возраст манифестации симптомов, ассоциированных с БЭ, варьировал от 6 мес. до 9 (средний – $3,53 \pm 2,82$, 95% ДИ 1,37-5,70) лет, длительность болезни – от 2 до 8,5 (средняя – $4,67 \pm 2,02$, 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). У 5 больных имела место атопическая БА с сенсibilизацией к ингаляционным аллергенам (пыльца березы, пыльца полыни, домашняя пыль, шерсть кошки, плесневые грибы), у 4 – неатопическая.

Самыми частыми респираторными жалобами у детей этой группы были кашель у 9 (100%) пациентов, одышка – 7 (77,8%), непереносимость физической нагрузки – 7 (77,8%), лихорадка при обострении – 3 (33,3%). Тяжесть течения БЭ у пациентов с БА соответствовала легкой у 1 ребенка (11,1%), средней у 2 (22,2%), тяжелой – у 6 (66,7%). У всех детей с БЭ, ассоциированными с БА, были отрицательные результаты бактериологического исследования мокроты и/или аспиратов трахеобронхеального дерева.

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-РЕР-терапия и ИППВ. Подробная характеристика пациентов с другими причинами БЭ представлена в тесте диссертации.

Общая характеристика клинических, лабораторных и компьютерно-томографических данных, терапии пациентов. В табл. 2 представлена частота клинических симптомов у пациентов с БЭ.

Таблица 2

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

При обострении БЭ в общем клиническом анализе крови выявлялись нейтрофильный лейкоцитоз в 34,3% случаев, повышение уровня СРБ – у 11 (16,4%) больных. Основными возбудителями инфекционного процесса при БЭ, не связанных с МВ, явились *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.

Среди пациентов с нетракционными БЭ (39 детей) были рассчитаны диаметр бронхов и артерий, VAR и толщина стенки бронхов (табл. 3). У всех пациентов показатель VAR составил более 0,9.

Таблица 3

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

В табл. 4 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 больных с ПЦД и БА 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).

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

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.

До поступления под наше наблюдение хирургическое вмешательство было выполнено у 8 детей. У остальных пациентов, в том числе прослеженных в катамнезе длительно, не было зарегистрировано показаний для проведения лобэктомии ввиду хорошего ответа на проводимую комплексную терапию.

Характеристика и предикторы тяжелого течения бронхоэктазов у детей без муковисцидоза

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). Клиническая картина БЭ тяжелого течения, протекающих с >6 обострениями в год, по сравнению с легким/среднетяжелым течением заболевания (≤ 6 обострений в год), характеризовалась 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%, $p = 0,027$). С учетом полученных данных 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:

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

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

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

Оценка эффективности ступенчатой комплексной консервативной терапии бронхоэктазов

Была проведена оценка эффективности ступенчатой комплексной терапии БЭ (рисунок 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. 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%), синдром Вильямса-Кэмпбелла у 4 (9,5%), инородные тела бронхов у 3 (7,1%), ГЭРБ у 2 (4,8%), иммунодефициты у 2 (4,8%). Среди прослеженных в катамнезе 42 пациентов был проведен анализ динамики тяжести течения БЭ (рисунок 3), установлены статистически значимые изменения до и после лечения ($p < 0,001$).

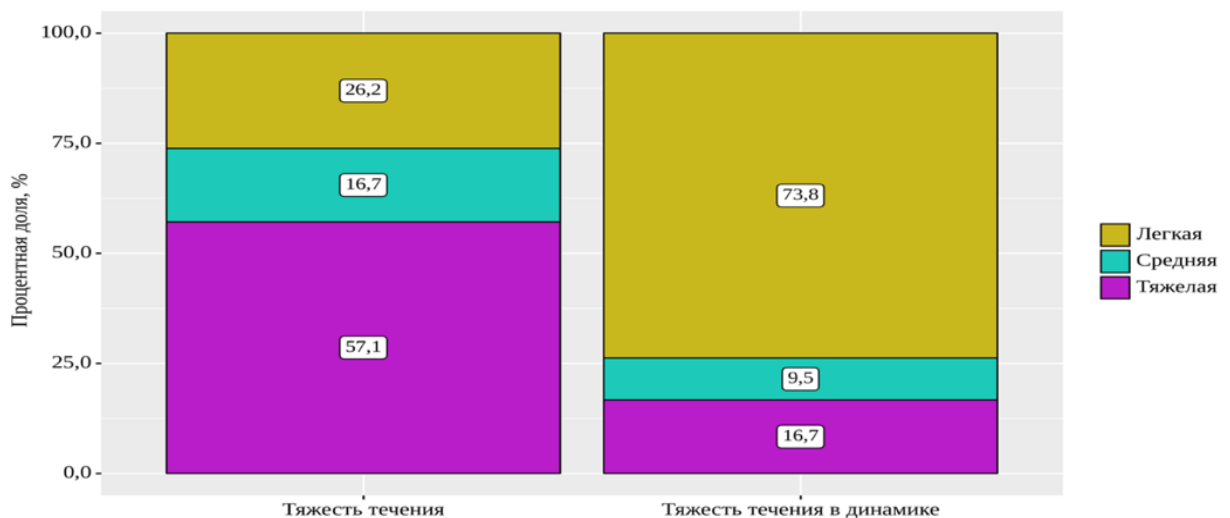


Рисунок 3. Анализ динамики тяжести течения бронхоэктазов, число детей

Таким образом, ступенчатая комплексная терапия БЭ, не связанных с МВ, статистически значимо снижает частоту обострений заболеваний ($Me=9$ до лечения и $Me=2$ после лечения, $p<0,001$) и тяжесть течения БЭ.

Алгоритм обследования и ведения детей с бронхоэктазами без муковисцидоза

По результатам нашей работы был сформирован алгоритм для верификации этиологии БЭ у детей и последующего ведения данных пациентов (рисунок 4).

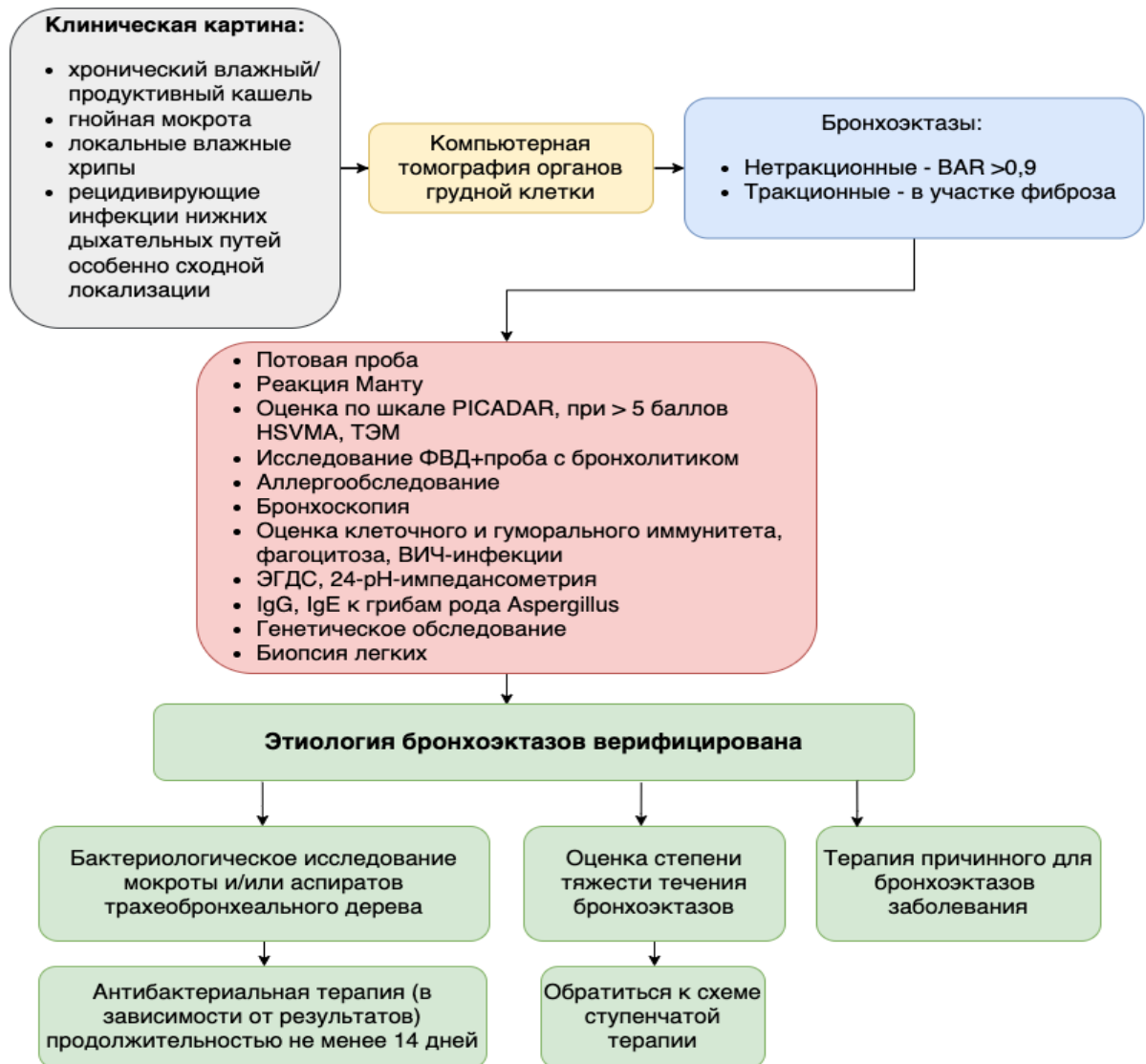


Рисунок 4. Алгоритм обследования и ведения детей с бронхоэктазами
Примечания: VAR – бронхо-артериальное отношение, HSVMA – высокоскоростная видеомикроскопия, ТЭМ – трансмиссивная электронная микроскопия, ФВД – функция внешнего дыхания, ВИЧ – вирус иммунодефицита человека, IgE – иммуноглобулин E, IgG – иммуноглобулин G, ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия.

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 (рисунок 4).

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 степени 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

2. Клинические и лабораторные маркеры бактериальной инфекции у детей разного возраста / Овсянников Д.Ю., Кузьменко Л.Г., Назарова Т.И., Халед М., Нгуен Б.В., Фролов П. А., и др. // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2019. – Т. 98, №1. – С. 186-192.

3. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей с рецидивирующими и хроническими респираторными заболеваниями: частота и информативность различных методов диагностики / Нгуен Б.В., Овсянников Д.Ю., Айрапетян М.И., Гитинов Ш.А., Жесткова М.А., Коваленко И.В., Куренков И.В., Куркин А.П., Манукян С.Р., Петрайкина Е.Е, Скворцова Т.А., Соколов Ю.Ю., Топилин О.Г., Фролов П.А., Хо Т.Л. // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2019. - Т. 98, №6. – С. 15–22.

4. Коморбидность бронхиальной астмы у детей: причинная, осложненная, неуточненная, обратная / Овсянников Д.Ю., Елисеева Т.И., Халед М., Алексеева О.В., Артюков О.П., Ахвердиева Ф.Э., Ашерова И.К., Болибок А.М., Бондаренко Н.А., Быстрова О.В., Ерусланкин Н.И., Жесткова М.А., Илларионова Т.Ю., Казюкова Т.В., Карпенко М.А., Фролов П.А. и др. // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2021. – Т. 100, № 2. – С. 127–137.

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

6. Бронхоэктазы, не связанные с муковисцидозом, у детей: этиологическая структура, клиничко-лабораторная и компьютерно-томографическая характеристика / Фролов П.А., Жесткова М.А., Овсянников Д.Ю., и др. // Consilium medicum. Педиатрия. – 2022. - №2. – С. 52-60.

7. Ювенильный респираторный папилломатоз с поражением легких. / Овсянников Д.Ю., Солдатский Ю.Л., Денисова О.А., Фролов П.А., и др. // Медицинский вестник. Трудный диагноз в педиатрии. – 2017. - Вып. 5. - С. 14-16.
8. Бронхоэктазы как осложнение ВИЧ-инфекции у ребенка 15 лет. / Фролов П.А. 1 , Шумилиа А.И. 1 , Коробьянц Е.А. 1 , Якубов Д.В. 1 , Самсонович И.Р.// Материалы Всероссийской научной конференции с международным участием. «Клинические и теоретические аспекты современной медицины–2017» Москва, РУДН, 30 сентября 2017 г. – Москва : РУДН, С.48
9. Этиологическая структура бронхоэктазов, не связанная с муковисцидозом / Ахвердиева Ф.Э-кызы., Фролов П. А., Овсянников Д.Ю. // Science4health 2018. III Всероссийская научная конференция с международным участием «Клинические и теоретические аспекты современной медицины», 2018. – С. 54
10. Наблюдение ребенка с легочным альвеолярным протеинозом / Либонь К.А., Чуднова Т.С., Фролов П.А. // Science4health 2018. III Всероссийская научная конференция с международным участием «Клинические и теоретические аспекты современной медицины», 2018. – С. 76
11. Клиническое наблюдение ребенка с синдромом Вильямса-Кемпбелла / Сафонова Е. А., Ахвердиева Ф. Э-кызы, Фролов П. А. // Science4health 2018. III Всероссийская научная конференция с международным участием «Клинические и теоретические аспекты современной медицины», 2018. – С. 79
12. Инфекция нижних дыхательных путей цитомегаловирусной и респираторно-синцитиальной вирусной этиологии у ребенка с бронхолегочной дисплазией: клиническое наблюдение / Беяшова М. А., Шорохова П. А., Фролов П. А., и др. // Трудный диагноз в педиатрии, 2018 с. 13-15.
13. Клинический случай облитерирующего бронхоолита, осложненного бронхоэктазами у ребенка 3 лет / Мурадян М.А, Ахвердиева Ф.Э., Фролов П. А. // Science4health 2018. III Всероссийская научная конференция с международным участием «Клинические и теоретические аспекты современной медицины», 2018. – С.87
14. Клиническое наблюдение ребенка с врожденной мальформацией дыхательных путей IV типа / Роцина Е.А., Ахвердиева Ф. Э., Фролов П. А. // Science4health 2018. III Всероссийская научная конференция с международным участием «Клинические и теоретические аспекты современной медицины», 2018. – С. 89
15. Частота и информативность диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей с рецидивирующими и хроническими респираторными заболеваниями / Нгуен Б.В., Овсянников Д.Ю., Брыксина Е.Ю., Гитинов Ш.А., Жесткова М.А., Коваленко И.В., Куренков И.В., Куркин А.П., Манукян С.Р., Топилин О.Г., Фролов А.П., Хо Т.Л // Межрегиональная

научно-практическая конференция педиатров Юга России “Актуальные вопросы педиатрии”, посвященная 90-летию со дня рождения д.м.н., профессора, Заслуженного врача Российской Федерации, Г.В. Хорунжего. Сборник трудов. Ростов-на-Дону, 30 ноября 2019 г. – С. 96-100.

16. Бронхоэктазы / Овсянников Д.Ю., Жесткова М.А., Фролов П. А. // Педиатрия: учебник : в 5 тт. Под ред. Д.Ю. Овсянникова. Т. 2: Оториноларингология, пульмонология, гематология, иммунология. М.: РУДН, 2021: 359-373

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБЛА – аллергический бронхолегочный аспергиллез

БА – бронхиальная астма

БЭ – бронхоэктаз

ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

ДИ – доверительный интервал

ДП – дыхательные пути

ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды

ИППВ – интрапульмональная перкуссионная вентиляция

КДБА – короткодействующие β_2 -агонисты

КТ – компьютерная томография

Me - медиана

МВ – муковисцидоз

ПИБЭ – постинфекционные бронхоэктазы

ПЦД – первичная цилиарная дискинезия

РДС – респираторный дистресс-синдром

СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита

ТЭМ – трансмиссивная электронная микроскопия

ВАР – бронхо-артериальное соотношение

IgE – иммуноглобулин E

Me – медиана

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