



Бронхоэктазы: применим ли опыт лечения больных муковисцидозом у остальных пациентов?

Сложность ведения пациентов с бронхоэктазами обусловлена, в частности, отсутствием общепринятых руководств, представляющих обоснованные с точки зрения доказательной медицины рекомендации по терапии таких больных. В то же время накоплен большой опыт лечения бронхоэктазов у больных муковисцидозом. Можно ли использовать этот опыт в терапии пациентов, у которых развитие бронхоэктазов вызвано иными причинами? На этот вопрос эксперты попытались ответить в рамках симпозиума, организованного компанией «Квези» (Москва, 20 октября 2016 г.).



Профессор, д.м.н.
А.Л. Черняев

Причин развития бронхоэктазов (БЭ) несколько: иммунные нарушения, синдром Маклеода, идиопатические заболевания и т.д. Разобраться в каждом конкретном случае, по мнению Андрея Львовича ЧЕРНЯЕВА, д.м.н., профессора, заведующего отделом патологии НИИ пульмонологии ФМБА России, непросто.

Согласно статистике, в 70% наблюдений БЭ односторонние, в 30% – двусторонние. В силу особенностей анатомического строения степень выраженности БЭ увеличивается по мере уменьшения калибра бронхов. Различают бронхоэктазы и бронхиолоэкта-

Патоморфология бронхоэктазов различной этиологии

зы. В терминальных бронхиолах отсутствуют хрящевая основа и адвентиция, стенка бронхиол представлена мышечной и тонкой соединительной тканью. Стенка хорошо кровоснабжается, что способствует развитию бронхиолоэктазов и воспаления в толще всей стенки.

Что касается локализации БЭ, с обеих сторон они чаще встречаются в 1–2-м и 9–10-м сегментах. Верхушки легких (1–2-й сегменты) хорошо аэрируются, но плохо кровоснабжаются. Нижние доли (9–10-й сегменты), наоборот, хорошо кровоснабжаются, но плохо аэрируются. Видимо, для возникновения бронхоэктазов плохо и то и другое. Иными словами, нежелательно и активное кровоснабжение, когда формируется благоприятная почва для любого инфицирования, и изменение стенок за счет недостаточного кровоснабжения. В левом легком БЭ нередко возникают в 4–5-м, а также 6-м и 8-м сегментах.

С морфологической точки зрения практически все БЭ характеризуются повреждением эпи-

телия в виде плоскоклеточной метаплазии, атрофии, дисплазии, собственной пластинки, мышечной оболочки и соединительнотканного каркаса. БЭ независимо от размеров всегда служат резервуаром для бактериальной инфекции.

При БЭ наблюдаются гиперплазия и гипертрофия желез подслизистого слоя, что характерно прежде всего для больных муковисцидозом. Этим обусловлено наличие у таких пациентов преимущественно инфекционных БЭ. Одним из основных признаков БЭ является то, что любой БЭ заканчивается под висцеральной плеврой, при этом перибронхиальный фиброз не ярко выражен. Последние годы у больных муковисцидозом все чаще наблюдается увеличение зон перибронхиального фиброза. Причины не совсем ясны. Нельзя исключить, что развитию фиброза способствует длительная антибиотикотерапия.

Помимо инфицированных, так называемых мокрых БЭ существует группа сухих БЭ. Как правило, это варианты дисплазии



Сателлитный симпозиум компании Chiesi

соединительной ткани в стенках хрящевых бронхов, носящие системный характер. Для оценки диспластических изменений эластического каркаса бронхов можно проанализировать микроэлементный состав волоса. Сниженное содержание меди свидетельствует о нарушении эластического каркаса бронхов и артерий.

Независимо от причин развития БЭ, их морфология практически у всех пациентов одинакова. Именно поэтому более чем 20-летний опыт использования лечебных программ, разработанных в НИИ пульмонологии для взрослых больных муковисцидозом, применим у пациентов с бронхоэктазами иной природы, особенно инфекцион-

ного происхождения (мокрые). Комплексная терапия позволяет улучшить качество жизни. Однако в ряде случаев, несмотря на ее проведение, обострения повторяются, зона поражения увеличивается. При БЭ локального характера, не связанных с муковисцидозом, через два года целесообразно проведение оперативного лечения.

Опыт муковисцидоза в лечении бронхоэктазов

По словам заведующей лабораторией муковисцидоза НИИ пульмонологии ФМБА России, к.м.н. Елены Львовны АМЕЛИНОЙ, в раннем возрасте БЭ встречаются редко. Их частота увеличивается с возрастом. Точно определить распространенность БЭ в нашей стране сложно. По данным США, на 10 000 населения приходится в среднем 25 пациентов с БЭ, не обусловленными муковисцидозом. Однако определенная доля приходится на БЭ при муковисцидозе, особенно в тех странах, где скрининг новорожденных начали проводить сравнительно недавно.

В отечественном регистре количество больных муковисцидозом, которым диагноз поставлен в возрасте от 18 до 59 лет, достигает 10–15%. Это больные, находившиеся под наблюдением с диагнозом бронхоэктатической болезни, пациенты, которым была проведена лобэктомия легкого, больные, получавшие в течение многих месяцев противотуберкулезное лечение без выделения *Mycobacterium tuberculosis*. В случае неясной этиологии больного БЭ необходимо направлять на потовый тест, поскольку причиной БЭ может быть муковисцидоз.

Муковисцидоз – моногенное заболевание, обусловленное системной дисфункцией экзокринных желез, наследуемое по аутосомно-рецессивно-

му типу. Заболевание связано с дефектом хлорного канала – белка – трансмембранного регулятора муковисцидоза (МВТР; англ. CFTR – Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator). При адекватном функционировании хлорного канала происходит нормальный обмен электролитами между апикальной мембраной и просветом бронхов, поддерживается нормальный уровень увлажненности слизистой оболочки. При муковисцидозе хлорный канал (белок МВТР) закрыт, хлор сохраняется в клетке. Положительно заряженные ионы натрия устремляются в клетку. Под действием осмотического давления в клетку направляются и молекулы воды. Таким образом происходит обезвоживание слизистых оболочек всех экзокринных желез.

Основной причиной смерти больных муковисцидозом является поражение легких. Патогенетическая цепь этих нарушений выглядит так: аномальный ген способствует формированию аномального белка, в результате чего нарушается ионный транспорт, увеличивается вязкость бронхиального секрета, присоединяется инфекция, развивается воспаление, происходит деструкция легочной ткани. Как следствие, возникает дыхательная недостаточность. Порочный круг замыкается: инфекция – обструкция – воспаление – разрушение бронхиальной



К.м.н. Е.Л. Амелина

стенки. Учитывая механизм формирования БЭ при муковисцидозе, необходимо воздействовать на каждое звено патогенетической цепи.

Исследования в области генной терапии начались более 20 лет назад, но пока необходимые препараты не созданы. Появляются только первые препараты-корректоры, улучшающие работу белка. Они малодоступны и, как правило, направлены на неширокий спектр мутаций, то есть предназначены для небольшой группы больных. Что касается терапии ионных каналов, в этом вопросе консенсус также не достигнут. В итоге на практике применяются антибактериальная и муколитическая терапия, дренаж. Качество подобной терапии и определяет эффективность лечения больных муковисцидозом и пациентов с БЭ. В нашей стране появилась возможность решать проблемы тяжелой дыхательной недостаточности с помощью пересадки легких.



Оценивая характер микробной флоры у больных муковисцидозом, можно отметить, что в раннем детском возрасте превалирует золотистый стафилококк. С возрастом увеличивается доля больных, инфицированных синегнойной палочкой. При синегнойной инфекции для перорального применения может использоваться только одна группа препаратов – фторхинолоны. Поэтому преимущественно применяются внутривенный и ингаляционный пути введения.

При хроническом инфицировании дыхательных путей синегнойной палочкой при муковисцидозе и других БЭ целесообразны пролонгированные курсы антибактериальной внутривенной терапии – не менее двух недель (при муковисцидозе две-три недели – обычная длительность противосинегнойной терапии). В промежутках внутривенной противосинегнойной терапии для поддержания эффекта целесообразна ингаляционная антибактериальная терапия.

В России выпускаются два антибиотика в специальной ингаляционной форме – тобрамицин и коллистиметат натрия.

В 2005 г. специалисты НИИ пульмонологии участвовали в первых исследованиях ингаляционного тобрамицина (Брамитоб). Результаты оказались впечатляющими: объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) у пациентов увеличился на 8–9% без применения внутривенного курса лечения. Это очень хороший показатель для больных муковисцидозом, которые борются за каждый процент ОФВ₁, поскольку уровень ОФВ₁ определяет продолжительность жизни. Следует отметить, что ингаляционный тобрамицин эффективен и при БЭ.

Что касается бронхоскопии, к сожалению, этот метод малоэф-

фективен при муковисцидозе. Показания к бронхоскопии при муковисцидозе чрезвычайно узки, поскольку сама процедура провоцирует обострение воспалительного процесса, которое очень быстро нивелирует эффект от механического удаления мокроты. Разумеется, такого активного воспалительного ответа, как при муковисцидозе, у больных с другими БЭ нет. Не случайно положительный результат бронхоскопии при БЭ немукровисцидозной этиологии выше.

Кинезитерапия – метод, позволяющий дренировать бронхиальное дерево. Традиционный перкуSSIONный массаж и постуральный дренаж – длительные, трудоемкие и малоэффективные методы, требующие посторонней помощи. Между тем главная задача лечения – дать пациенту возможность вести полноценную самостоятельную жизнь. В аппаратах кинезитерапии используются два механизма: во-первых, вибрация, передаваемая на стенки бронхов, и, во-вторых, положительное давление на выдохе (Positive Expiratory Pressure – PEP), предотвращающее ранний респираторный коллапс и способствующее свободному отхождению мокроты. Подобные устройства могли бы помочь больным с немукровисцидозными БЭ каждое утро избавляться от мокроты. Разумеется, надлежащий результат может быть получен при наличии специалистов, обучающих пациентов пользоваться данными устройствами и контролирующими адекватность применения методики.

Как уже отмечалось, БЭ – это своеобразные мешки, в которых накапливается густой бронхиальный секрет. Если его не разжижить, все прилагаемые усилия будут напрасны. Чтобы обеспечить эффективный дренаж, необходима муколитическая те-

рапия. В этих целях у больных муковисцидозом применяется препарат Пульмозим, а также 7%-ный гипертонический раствор. Последний усиливает осмос воды под действием ионов, ослабляет связи между отрицательно заряженными гликозаминогликанами, ингибирует натриевый канал и тем самым улучшает реологические свойства мокроты.

Первое исследование эффективности 7%-ного гипертонического раствора с участием 164 пациентов было проведено в 2006 г. Основную группу составили 83 пациента, получавшие ингаляции гипертонического раствора. В группу контроля вошел 81 пациент. Результаты показали значительное улучшение состояния больных муковисцидозом при использовании 4,5 мл гипертонического раствора два раза в сутки. Отмечалось уменьшение количества обострений, снижалась колонизация синегнойной палочки как у взрослых, так и у детей (для стафилококка подобный эффект не выявлен)¹.

После того как M.R. Elkins, P.T.P. Bye, W.D. Bennett, S.H. Donaldson – авторы исследования, посвященного оценке эффективности и безопасности применения ингаляций с гипертоническим раствором NaCl у больных муковисцидозом, начатые в 1970-х гг., на Северо-Американском конгрессе по муковисцидозу в 2014 г. получили специальный приз, гипертонический раствор был включен во все международные рекомендации.

К сожалению, многие пациенты не могут длительно использовать гипертонический раствор и вынуждены либо отказываться от него, либо делать большие перерывы. Препарат характеризуется раздражающим действием. На фоне его применения отмечаются першение в горле, изменение голоса, бронхоспазм и усиление кашля.

¹ Elkins M.R., Robinson M., Rose B.R. et al. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis // N. Engl. J. Med. 2006. Vol. 354. № 3. P. 229–240.



Сателлитный симпозиум компании Chiesi

Однако эти нежелательные явления 7%-ного гипертонического раствора можно нивелировать добавлением гиалуроновой кислоты. Как известно, она обладает увлажняющими свойствами, защищает от разрушающего воздействия ферментов, уменьшает

бронхоконстрикцию и стимулирует двигательную активность ресничек.

Гианеб – изделие медицинского назначения, сочетающее в себе 7%-ный гипертонический раствор и 0,1%-ный раствор гиалуроновой кислоты.

Как показали данные исследований, использование Гианеба значительно улучшает переносимость гипертонического раствора (существенно снижает частоту развития кашля, раздражение глотки) и делает терапию более комфортной^{2,3}.

Взгляд пульмонолога на лечение бронхоэктазов у пациентов без муковисцидоза: что нового

По мнению д.м.н., профессора, главного пульмонолога Министерства обороны РФ, начальника пульмонологического отделения Главного военного клинического госпиталя им. акад. Н.Н. Бурденко Андрея Алексеевича ЗАЙЦЕВА, отсутствие отечественных рекомендаций по ведению пациентов с БЭ представляет серьезную проблему. Несмотря на наличие рекомендаций, разработанных Испанским обществом пульмонологии и торакальной хирургии⁴ и Британским торакальным обществом⁵, практически ни одна стратегия не подкреплена данными адекватных плацебо-контролируемых исследований. Это означает, что врач при выборе тактики лечения больного БЭ обычно исходит из собственного опыта.

Говоря об этиологии БЭ, профессор А.А. Зайцев отметил, что в 35–57% случаев причина их возникновения неизвестна. 20–30% постинфекционных БЭ развиваются после тяжелых респираторных инфекций детского возраста, а также на фоне аллергического бронхолегочного аспергиллеза. В половине случаев причиной развития БЭ становится хроническая

обструктивная болезнь легких.

Эксперты Британского торакального общества, равно как и другие эксперты, занимающиеся данной проблемой, рекомендуют больным моложе 40 лет с рецидивирующей респираторной инфекцией, ассоциированной с *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*, локализацией БЭ преимущественно в верхних отделах легких, обязательно выполнять потовый тест (скрининговое тестирование на наиболее распространенные мутации гена МВТР).

В нашей стране точных данных о распространенности БЭ нет. В США диагностируются 52 случая на 100 000 населения. В течение года у больных отмечается до трех эпизодов обострения. Частота госпитализаций достигает 26,6–31,4% за два года. Примерно 50% пациентов с БЭ умирают от респираторных причин и около 25% – от сердечно-сосудистых заболеваний. Внутригоспитальная летальность у больных с обострением БЭ составляет 9%. В течение последующего года наблюдения смертность достигает 30%, а у больных, госпитализированных



Профессор, д.м.н.
А.А. Зайцев

в отделения интенсивной терапии, в течение первого года – 40%.

В рекомендациях Британского торакального общества для больных БЭ и Испанского общества пульмонологии и торакальной хирургии перечислены общие подходы к терапии. В перечне соответствующих мероприятий указаны очищение дыхательных путей и лечебная физкультура. Все пациенты с БЭ должны получать ингаляционную терапию с использованием гипертонического раствора или муколитиков. Показано применение ингаляционных глюкокортикостероидов (ГКС) и бронхолитиков, антибиотиков, при необходимости – пероральных антибактериальных препаратов, а также оперативное лечение.

² Máiz Carro L., Lamas Ferreiro A., Ruiz de Valbuena Maiz M. et al. Tolerance of two inhaled hypertonic saline solutions in patients with cystic fibrosis // Med. Clin. (Barc.). 2012. Vol. 138. № 2. P. 57–59.

³ Buonpensiero P., De Gregorio F., Sepe A. et al. Hyaluronic acid improves 'pleasantness' and tolerability of nebulized hypertonic saline in a cohort of patients with cystic fibrosis // Adv. Ther. 2010. Vol. 27. № 11. P. 870–878.

⁴ Pasteur M.C., Bilton D., Hill A.T.; British Thoracic Society Bronchiectasis non-CF Guideline Group. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis // Thorax. 2010. Vol. 65. Suppl. 1. P. i1–58.

⁵ Vendrell M., de Gracia J., Oliveira C. et al. Diagnosis and treatment of bronchiectasis. Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery // Arch. Bronconeumol. 2008. Vol. 44. № 11. P. 629–640.



Оценивать клинический прогноз больных БЭ, риск госпитализации и летальность европейские эксперты предлагают по балльной системе – индексу тяжести бронхоэктазов (Bronchiectasis Severity Index – BSI). Такая система позволяет выделять больных с наиболее высоким риском осложнений. В зависимости от BSI (низкий – 0–4 балла, умеренный – 5–8 баллов, высокий – 9 баллов и более) выбирают тактику фармакотерапевтического воздействия.

При определении индекса тяжести БЭ учитываются возраст, индекс массы тела, нарушения вентиляционной способности легких, частота госпитализаций, колонизация различными видами микроорганизмов, в том числе *P. aeruginosa*, и т.д.

В лечении больных БЭ авторы названных рекомендаций предлагают использовать принципы ступенчатой терапии, разработанные для ведения пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких. При легком течении достаточно ежедневной лечебной физкультуры. При среднетяжелом течении или персистенции симптомов на фоне стандартной терапии предыдущего этапа используются вспомогательные устройства для очищения дыхательных путей и ингаляция гипертоническими растворами. При частых обострениях оправданна длительная терапия макролидами, у отдельных категорий больных – применение ингаляционных ГКС. При тяжелом течении или персистенции симптомов на фоне терапии предыдущего этапа следует добавлять ингаляционные антибиотики, по показаниям – длительную кислородотерапию. Обсуждается целесообразность хирургического лечения и трансплантации легких.

Применение ингаляционных гипертонических растворов (гипертонический раствор, маннитол) и муколитиков (N-ацетилцистеин, карбоцистеин, бромгексин) сомнений не вызывает.

Дорназа альфа (Пульмозим) – при БЭ, не связанных с муковисцидозом, рутинное применение не рекомендуется. Этот вывод основан по крайней мере на одном протоколе, в котором четко показано, что при использовании дорназы альфа вентиляционная способность легких улучшается незначительно, но частота обострений, влияющих на качество жизни и смертность, увеличивается.

Муколитики (N-ацетилцистеин, карбоцистеин) должны использоваться у пациентов с БЭ. Вместе с тем плацебоконтролируемые рандомизированные исследования эффективности этих препаратов при БЭ не проводились.

Роль маннитола в терапии больных с БЭ до сих пор не определена, в России он не используется. Как показали результаты одного исследования, по сравнению с плацебо бромгексин в дозе 30 мг улучшает отхождение мокроты, уменьшает кашель, но функцию легких не улучшает. То есть влияние на вентиляционную способность легких отсутствует.

Гипертонический раствор снижает вязкость мокроты, улучшает ее отхождение. Оценивая эффективность гипертонического раствора, следует принимать во внимание не только исследования, в которых гипертонический раствор использовали у пациентов с БЭ на фоне муковисцидоза, но и наблюдения с участием пациентов с БЭ без муковисцидоза.

После трех месяцев применения 7%-ного гипертонического раствора, добавленного к физиоте-

рапии, у больных отмечались значительное увеличение количества мокроты, улучшение ее отхождения, в том числе по сравнению с использованием изотонического раствора⁶. При этом были достигнуты небольшие, но статистически значимые положительные изменения вентиляционной способности легких. Авторы исследования сделали вывод, что гипертонический раствор безопасен и эффективен в качестве дополнения к физиотерапии у ряда больных.

В другом плацебоконтролируемом перекрестном исследовании⁷ на фоне применения 7%-ного гипертонического раствора наблюдалось улучшение функции легких – увеличение ОФВ₁ на 15% (в контрольной группе на 1,8%). Кроме того, авторы зафиксировали улучшение качества жизни пациентов и экономию ресурсов здравоохранения: сокращение курсов антибактериальной терапии (2,4 курса против 5,4 в контрольной группе на одного пациента в год), уменьшение количества обращений за неотложной медицинской помощью (2,1 и 4,9 соответственно).

Таким образом, экспериментальные и клинические данные свидетельствуют, что гипертонический раствор NaCl у больных БЭ улучшает мукоцилиарный клиренс и функцию легких, повышает качество жизни и минимизирует расходы здравоохранения.

Много вопросов вызывает использование антибактериальных препаратов у пациентов с БЭ. Эксперты Британского торакального общества предлагают следующую стратегию. Антимикробная терапия пациентам с БЭ назначается при наличии трех признаков: усиление отхождения гнойной мокроты, изменение ее вязкости

⁶ Kellett F, Redfern J, McL Niven R. et al. Evaluation of nebulised hypertonic saline (7%) as an adjunct to physiotherapy in patients with stable bronchiectasis // Respiratory Medicine. 2005. Vol. 99. № 1. P. 27–31.

⁷ Kellett F, Robert N.M. Nebulised 7% hypertonic saline improves lung function and quality of life in bronchiectasis // Respir. Med. 2011. Vol. 105. № 12. P. 1831–1835.

ДВОЙНОЙ УДАР

ПО БОЛЕЗНИ



БРАМИТОБ
тобрамицин

- Стойкий эффект в лечении хронической инфекции, вызванной *P. aeruginosa*³
- Самый высокий уровень доказательств в международных и национальных рекомендациях по лечению муковисцидоза^{1,2,3,4}
- Значимое улучшение качества жизни пациентов⁵

Брамитоб – раствор для ингаляций. 1 мл препарата содержит: активное вещество Тобрамицин 75 мг. Показания: для лечения инфекций дыхательных путей, вызванных *Pseudomonas aeruginosa* у больных с муковисцидозом. Противопоказания: повышенная чувствительность к препарату, детский возраст до 6 лет.

1. Flume PA et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:957–969. 2. Moggayzel PJ et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013 Apr 1;187(7):690–9. 3. Smyth AR et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J Cyst Fibros*, 2014 May;13 Suppl 1:S23–42. 4. Проект национального консенсуса «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». Раздел «Антимикробная терапия». Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского». 2014; 93 (4):107–123. 5. Chudshin A et al. A formulation of aerosolized tobramycin (Bramitob) in the treatment of patients with cystic fibrosis and *Pseudomonas aeruginosa* infection: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Paediatr Drugs*, 2007;9 Suppl 1:21–31.

ГИАНЕБ[®]

- Эффективное муколитическое действие¹
- Лучшая переносимость по сравнению с гипертоническим раствором хлорида натрия^{2,3}
- Стерильность и полная готовность к использованию⁴
- Применяется у пациентов с наиболее тяжелыми заболеваниями органов дыхания: муковисцидозом и бронхоэктазами⁴

Гианеб – гипертонический стерильный раствор для ингаляций. В растворе для ингаляций Гианеб для распыления содержится 70 мг/мл натрия хлорида, 1 мг/мл гиалуроната натрия и дистиллированная вода. Противопоказания: Гианеб противопоказан пациентам, у которых есть повышенная чувствительность к компонентам препарата.

1. Wark P, McDonald VM. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009 Apr 15;(2):CD001506. 2. Buonpensiero P et al. Hyaluronic acid improves «placastiness» and tolerability of nebulized hypertonic saline in a cohort of patients with cystic fibrosis. 3. Ros M et al. Hyaluronic acid improves the tolerability of hypertonic saline in the chronic treatment of cystic fibrosis patients: a multicenter, randomized, controlled clinical trial. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2014 Apr;27(2):133–7. 4. Инструкция по применению изделия медицинского назначения.

Chiesi
Люди, идеи, инновации

ООО «Къези Фармасьютикалс»: 127015, Москва, ул. Вятская, д. 27, стр. 13
БЦ «Фактория» Тел.: +7 495 967-12-12, факс: +7 495 967-12-11
info.ru@chiesi.com, www.chiesi.ru

ПРЕЖДЕ ЧЕМ НАЗНАЧИТЬ ПРЕПАРАТ, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА / ИЗДЕЛИЯ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ



и увеличение объема. Помимо продуктивного кашля необходим как минимум еще один клинический признак обострения заболевания – наличие свистящих хрипов, одышка либо появление системных нарушений.

С учетом спектра (конкретного или предполагаемого) возбудителей больные БЭ должны получать защищенные пенициллины и респираторные фторхинолоны в соответствующих дозах. Показано, что у пациентов с синегнойной инфекцией легких наиболее выраженной активностью обладают тобрамицин в высоких дозах (200 мг/мл) и меропенем, продемонстрировавшие *in vitro* бактерицидную активность в отношении изолированных штаммов *P. aeruginosa* (72 и 44% соответственно)⁸.

Нет определенности и в отношении продолжительности антибактериальной терапии. Исследований, посвященных данной проблеме, не проводилось. Тем не менее, если речь идет об инфекции, ассоциированной с *P. aeruginosa*, необходим как минимум 14-дневный курс антимикробной терапии. Во всех остальных случаях следует ориентироваться на биомаркеры воспалительного ответа.

Какое место в терапии бронхоэктазов занимают ингаляционные антибиотики? Их преимущество перед пероральными формами состоит в возможности повышения концентрации препарата в дыхательных путях, уменьшении системной абсорбции и снижении риска побочных эффектов. Применяемые в клинической практике ингаляционные антибиотики (тобрамицин, Колистин) направлены прежде всего против *P. aeruginosa*, и их эффекты в отношении БЭ экстраполированы из исследований по муковисцидозу. В настоящее

время ни в России, ни в Европе, ни в Северной Америке не зарегистрировано ни одного ингаляционного антибиотика для лечения пациентов с бронхоэктазами, не связанными с муковисцидозом. Однако в случае инфекции, обусловленной *P. aeruginosa*, у пациентов с БЭ без муковисцидоза назначение ингаляционных препаратов с антисинегнойной активностью, в частности тобрамицина, может быть как минимум востребовано. Это объясняется тем, что тобрамицин – высокоэффективный антибиотик в отношении синегнойной инфекции. При его использовании у пациентов с БЭ снижается микробная нагрузка *P. aeruginosa*.

Рекомендации Британского торакального общества предусматривают долгосрочное использование ингаляционных антибиотиков при трех и более обострениях в год. Возможно использование и при меньшей частоте обострений, если они существенно усугубляют состояние больного. В такой ситуации при хроническом течении синегнойной инфекции следует рассмотреть длительную терапию ингаляционными антибиотиками. Антибиотик выбирается на основании результатов посева на чувствительность⁴.

Ингаляционные ГКС широко применяются у пациентов с БЭ. Тем не менее, например, флутиказон⁹ не продемонстрировал положительного эффекта по сравнению с плацебо у пациентов с БЭ. Бронходилататоры пациентам с БЭ назначаются почти всегда. Вместе с тем до настоящего времени не проведено ни одного исследования, результаты которого подтверждали бы их эффективность у таких больных.

И наконец, оперативное лечение. Резекция легкого может рассмат-

риваться, только когда все консервативные методы фармакотерапии конкретного больного исчерпаны. К факторам, ухудшающим прогноз оперативного лечения, относятся хроническая синегнойная инфекция, оставшиеся после резекции очаги инфекции и проч.

Итак, основными целями терапии больных БЭ являются:

- ✓ снижение частоты обострений;
- ✓ улучшение качества жизни;
- ✓ уменьшение симптомов заболевания;
- ✓ улучшение функции легких;
- ✓ предотвращение госпитализации и смертности.

К основным направлениям лечебного воздействия относятся:

- ✓ бактериальная колонизация (антибиотики тобрамицин, азтреонам, Колистин, ципрофлоксацин, амикацин, специальные антисинегнойные агенты, гентамицин, макролиды);
- ✓ сниженный мукоцилиарный клиренс (ингаляционный маннитол, гипертонический раствор NaCl, дорназа альфа, N-ацетилцистеин, физиотерапия);
- ✓ воспаление в дыхательных путях (антагонисты CXCR2, ингибиторы эластазы, ингибиторы PDE4, ингаляционные ГКС, макролиды).

Заключение

В настоящее время большинство пациентов с БЭ получают терапию, в отношении которой доказательная база отсутствует. В ближайшем будущем планируется создание Европейского регистра больных БЭ. Его первоочередные шаги должны быть направлены на проведение высококачественных рандомизированных контролируемых исследований и соответственно предоставление доказательной базы существующих и будущих подходов к лечению. ☺

⁸ Lang B.J., Aaron S.D., Ferris W. et al. Multiple combination bactericidal antibiotic testing for patients with cystic fibrosis infected with multiresistant strains of *Pseudomonas aeruginosa* // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000. Vol. 162. № 6. P. 2241–2245.

⁹ Tsand K.W., Tan K.C., Ho P.L. et al. Inhaled Fluticasone in bronchiectasis: a 12 month study // Thorax. 2005. Vol. 60. № 3. P. 239–243.