

Бронхоэктатическая болезнь у детей

А.А. Степанов, А.Р. Бадалян, А.О. Мельникова

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва, Россия

Bronchoectatic Disease in Children

A.A. Stepanov, A.R. Badalyan, A.O. Melnikova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Бронхоэктаз характеризуется хроническим и аномальным расширением дыхательных путей и вызван нарушениями клиренса различных микроорганизмов и рецидивирующей инфекцией. В 26–53% случаев бронхоэктазы имеют неизвестную причину, а значит, вопросы этиологии и патогенеза бронхоэктазов являются весьма актуальными для изучения. В настоящем обзоре обобщены современные представления об эпидемиологии, патофизиологии, клинических особенностях и ведении детей с бронхоэктатической болезнью. В последнее время появляются новые данные, позволяющие улучшить наше понимание этого гетерогенного заболевания, например роль взаимодействия иммунной системы и микробиоты в патогенезе бронхоэктатической болезни.

Ключевые слова: дети, бронхоэктатическая болезнь, бронхоэктаз.

Для цитирования: Степанов А.А., Бадалян А.Р., Мельникова А.О. Бронхоэктатическая болезнь у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(5): 29–35. DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–5–29–35

Bronchiectasis is characterized by a chronic and abnormal expansion of the respiratory tract; it is caused by impaired clearance of various microorganisms and recurrent infection. The cause of 26%–53% cases of bronchiectasis is unknown, which means that their etiology and pathogenesis are to be studied. This review summarizes current knowledge of epidemiology, pathophysiology, clinical features and management of children with bronchoectatic disease. Recent data allow us to improve our understanding of this heterogeneous disease, for example, the role of the interaction of the immune system and microbiota in the pathogenesis of bronchoectatic disease.

Key words: children, bronchoectatic disease, bronchiectasis.

For citation: Stepanov A.A., Badalyan A.R., Melnikova A.O. Bronchoectatic Disease in Children. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2018; 63:(5): 29–35 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–5–29–35

Бронхоэктатическая болезнь — приобретенное хроническое заболевание бронхолегочной системы, характеризующееся гнойно-воспалительным процессом в расширенных деформированных бронхах с инфильтративными и склеротическими изменениями в перибронхиальном пространстве [1]. Можно предположить, что хроническое воспаление дыхательных путей является основной причиной бронхоэктаза, наблюдаемого при рецидивирующих легочных инфекциях. Но в настоящее время считается, что бронхоэктатическая болезнь является мультиэтиологической патологией, в патогенез которой вовлечено сложное взаимодействие между организмом, респираторными патогенами и факторами окружающей среды. Такое взаимодействие приводит к порочному циклу повторяющихся инфекций, воспалению дыхательных путей и ремоделированию тканей, способствует нарушению клиренса, разрушению струк-

турных элементов бронхиальной стенки, формирует дилатацию и обструкцию мелких бронхов.

Эпидемиология

Истинное время развития бронхоэктазов у детей трудно установить в связи с задержкой верификации диагноза. Достоверных сведений о распространенности бронхоэктатической болезни в настоящее время также нет. Но исследования указывают на разброс данных о заболеваемости в зависимости от географических регионов. Заболеваемость у детей в возрасте 0–14 лет, проживающих в развитых странах, считается низкой и колеблется, например, от 0,5 на 100 000 детей в Финляндии до 3,7 на 100 000 детей в Новой Зеландии. Однако среди детей-аборигенов из Центральной Австралии показатели заболеваемости достигают 200 на 100 000 детей [2]. В Индии в связи с неудовлетворительным уровнем оказания медицинской помощи у детей до 4 лет после перенесенной пневмонии бронхоэктазы диагностируются в 212–2646 случаях на 1 млн детей в год [3].

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),

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: Степанов Андрей Алексеевич — д.м.н., проф. кафедры педиатрии лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Бадалян Анна Размиковна — асс. кафедры педиатрии лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Мельникова Александра Олеговна — асс. кафедры педиатрии лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

у детей от 0 до 14 лет: 98,3 на 100 000 в 2010 г. и 89,3 на 100 000 детского населения в 2011 г. [4].

Таким образом, бронхоэктатическая болезнь остается важной проблемой, касающейся социально небеспеченных групп населения, особенно детей, проживающих в развивающихся странах, где имеют место перенаселенность, плохая гигиена и ограниченная доступность медицинского обслуживания [5].

Этиология

Бронхоэктатическая болезнь — полиэтиологическое заболевание, ассоциированное с другими нарушениями. Согласно данным литературы, чаще встречаются следующие причины развития бронхоэктазов: предшествующая пневмония (19%), первичный иммунодефицит (17%), рецидивирующая аспирация, в том числе ингаляция инородного тела (10%) и первичная цилиарная дискинезия (7%). При этом более 30% случаев остаются идиопатическими [3, 6].

Врожденные причины бронхоэктазов

Пороки развития:

- аномалии дыхательных путей;
- ларинготрахеобронхомаляция;
- трахеозофагеальная фистула;
- гортанная расщелина;
- врожденные аномалии хряща;
- легочная секвестрация.

Нарушения бронхолегочного клиренса:

- первичная цилиарная дискинезия;
- муковисцидоз;
- дефицит альфа-1-антитрипсина.

Первичный иммунодефицит:

- гипо- и агаммаглобулинемия;
- общая вариабельная иммунная недостаточность;
- дефекты фагоцитов: хроническая гранулематозная болезнь;
- синдром гипериммуноглобулинемии Е;
- атаксия-телеангиоэктазия (синдром Луи—Бар).

Приобретенные причины бронхоэктазов

Постинфекционные осложнения:

- тяжелая пневмония;
- корь;
- коклюш;
- туберкулез.

Экологические причины:

- ингаляция токсинов.

Обструкция дыхательных путей:

- аспирация инородного тела;
- интра- и экстракомпрессия бронха лимфатическим узлом, опухолевыми массами, кистой, сосудистым кольцом.

Аллергия и воспаление:

- аллергический бронхолегочный аспергиллез;
- ревматические и аутоиммунные нарушения.

В РФ было проведено небольшое исследование, которое показало, что только у 18,0% больных детей 7–14 лет бронхоэктазы имели врожденный характер [7]. Формирование легкой формы бронхолегочной дисплазии отмечено у 62,7% недоношенных детей, примерно у 30% детей сохранялись признаки респираторной патологии после года жизни. По мнению ряда авторов, после трехлетнего возраста диагноз бронхолегочной дисплазии считается неправомерным и можно говорить лишь об исходах данного заболевания, одним из которых являются бронхоэктазы [8, 9].

Кроме того, А. Ногани и соавт. установили наличие связи бронхоэктазов с определенными генными вариантами, а также повышенную распространенность данного заболевания у некоторых этнических групп, что указывает на влияние генетических факторов. Однако на данный момент не имеется крупных исследований, посвященных изучению связи вариаций генома и бронхоэктазов [10, 11].

Особой группой являются пациенты с первичным иммунодефицитом. Они имеют значительно повышенный риск развития бронхоэктазов. Как показано в исследовании [12], у 37,5% больных с бронхоэктатической болезнью диагностированы дефекты в антителоопосредованном иммунном ответе.

По данным R. Yazdani и соавт., в 26%–53% случаев бронхоэктазы имеют неизвестную причину [12]. Выявление этиологии бронхоэктазии значительно влияет на ведение пациентов и прогноз заболевания. Например, проведение заместительной терапии иммуноглобулинами у пациентов с первичным иммунодефицитом может предотвратить прогрессирование необратимого повреждения легких.

Патогенез

На данный момент наши знания о механизмах, ответственных за инициирование процесса, приводящего к бронхоэктазам, все еще остаются незначительными. Известно, что инфекция обуславливает инфильтрацию слизистой оболочки нейтрофилами и Т-лимфоцитами, что в свою очередь приводит к увеличению концентрации воспалительных элементов, таких как нейтрофильная эластаза, интерлейкин-8 и фактор некроза опухоли- α . Сложное взаимодействие между этими медиаторами ведет к постоянной дилатации и утолщению стенок дыхательных путей, т.е. к бронхоэктазам [3]. Сужение просвета бронха способствует увеличению бактериальной колонизации и инфицированию, создавая «порочный круг» инфекции и дисрегуляции процессов воспаления респираторного тракта. Это приводит к прогрессирующему разрушению бронхиальной стенки в результате легочной дилатации и обструкции [2, 13] (см. рисунок).

Более того, высокая бактериальная нагрузка в дыхательных путях вызывает снижение концентрации секреторного ингибитора лейкопротеазы,

что может обусловить неконтролируемое эластаза-зависимое повреждение дыхательных путей [14]. Повышение концентрации эластазы приводит к гиперсекреции слизи, ослаблению цилиарной функции, разрушению иммуноглобулинов, снижению фагоцитарной активности, а также способствует повреждению эпителия. Важно отметить, что, согласно данным литературы, снижение мукоцилиарного клиренса происходит в результате местного повреждения, характерного лишь для пораженной области и не ассоциированного с изначально недостаточной защитой респираторного тракта [2]. При этом исследования бронхиального секрета у детей и взрослых с бронхоэктазами выявили наличие патогенов вирусной и бактериальной природы и увеличение уровня воспалительных медиаторов в нижних дыхательных путях, что свидетельствует о неэффективности механизмов клиренса в патогенезе бронхоэктазов [15–19].

Исследование биоптатов слизистой бронха показало инфильтрацию нейтрофилами и мононуклеарными клетками с увеличением экспрессии IL-8, гипертрофию слизистых желез и повышение сократимости гладкомышечной мускулатуры [20].

Несмотря на то что исторически сложилась модель нейтрофильного воспаления дыхательных путей, была также описана роль эозинофилов в патогенезе бронхоэктазии. V. Goyal и соавт. выявили увеличение числа активированных эозинофилов в биоптатах бронхов и мокроте взрослых пациентов с бронхоэктазами [2]. Аналогично повышенный уровень эозинофилов был зарегистрирован в бронхоальвеолярном лаваже у 34% детей с диагнозом «бронхоэктатическая болезнь» [21]. Поскольку эозинофилы способствуют привлечению нейтрофилов, гиперплазии бокаловидных клеток и повреждению клеток эпителия, то повышение их количества в дыхательных путях при бронхоэктазах может способствовать более тяжелому течению заболевания [22, 23].

Маннозосвязывающий лектин (MBL) и феколин — комплемент-активирующие протеины, которые также могут играть патогенетическую роль в развитии бронхоэктазов. Они являются факторами хемотаксиса, привлекая нейтрофилы в очаг инфекции, способствуют высвобождению потенциально разрушающих ткани азурофильных гранул нейтрофилов — миелопероксидазы, дефензинов, нейтрофильной эластазы, протеиназы-3 и катепсина G [24].

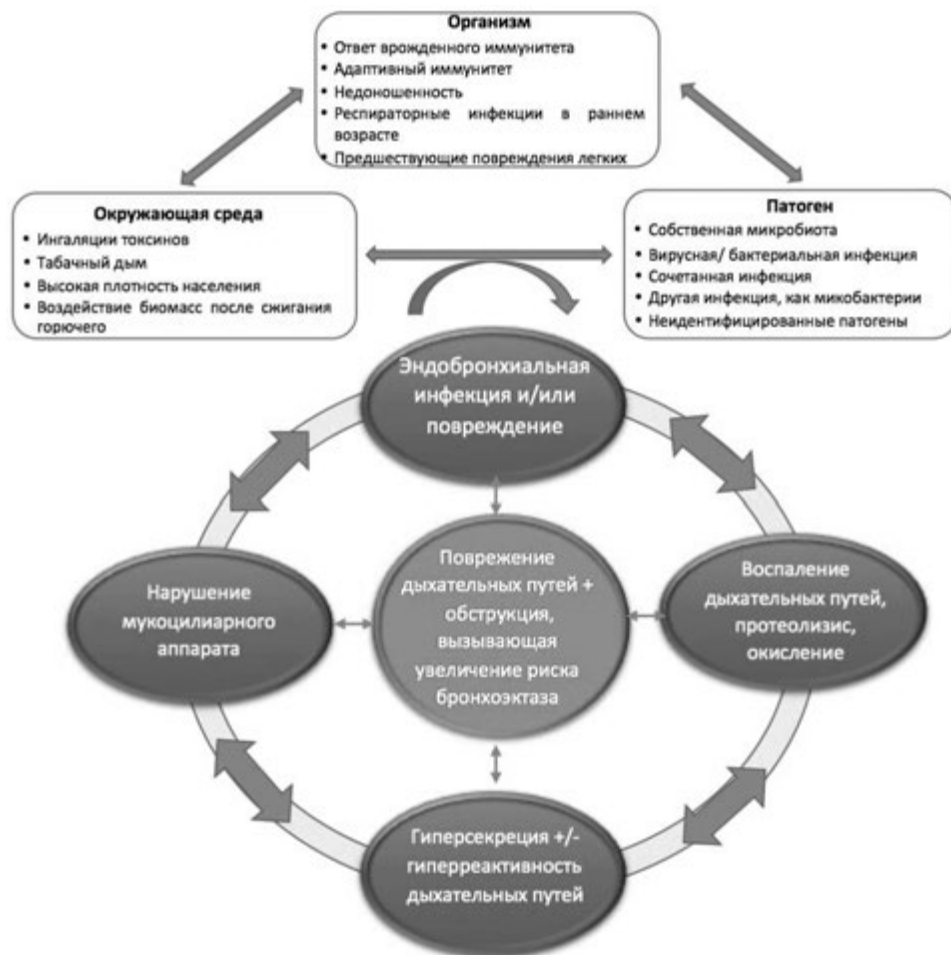


Рисунок. Патогенез бронхоэктатической болезни. (Составлено авторами)
Figure. Pathogenesis of bronchoectatic disease. (Compiled by the authors)

Примечательно, что регуляция иммунного ответа может приводить к формированию бронхоэктазов. Протеолиз медиаторов, провоспалительных молекул и повышенная секреция слизи повреждают структуры легочной ткани и способствуют задержке элиминации патогена [25].

Роль бактерий в патогенезе бронхоэктазов

В последние годы активно изучается роль микробиоты в патогенезе бронхоэктатической болезни. Известно, что нейтрофильное воспаление дыхательных путей, даже при стабильном состоянии пациента с бронхоэктазами, усиливается при воздействии патогенов [16]. По данным G.B. Rogers и соавт., увеличение бактериальной нагрузки положительно коррелирует с объемом форсированного выдоха за 1 с (FEV1), количеством нейтрофилов и усилением кашля [26]. Напротив, в другом исследовании не сообщалось о корреляции между клиническими признаками и изменениями микробиоты [27].

Согласно последним исследованиям, *H. influenza* оказалась самым распространенным бактериальным патогеном, определенным в бронхоальвеолярном лаваже как у взрослых пациентов с бронхоэктазами (32%), так и у детей (47%) [15, 17, 28]. Стоит отметить, что *H. influenza* не только является наиболее распространенным бактериальным патогеном, выделенным у детей с бронхоэктазами, но также, подавляет выработку интерферона IFN- γ в респираторном тракте этих пациентов. Показано, что при стимуляции мононуклеарные клетки периферической крови детей с бронхоэктазами продуцировали значительно меньшее количество IFN- γ в ответ на *H. influenza* относительно контрольной группы [29, 30]. Кроме того, нарушение продукции IFN- γ коррелировало с повышением уровня маркеров воспаления дыхательных путей [31]. Тем не менее роль недостаточности системного адаптивного иммунитета в ответ на *H. influenza* в патогенезе бронхоэктазов неизвестна и нуждается в клинических исследованиях.

Роль вирусов в патогенезе бронхоэктазов

Вирусные заболевания, такие как корь, исторически ассоциированы с патогенезом бронхоэктазов. Но в настоящее время активно изучается роль респираторных вирусов. Ретроспективное обследование 193 канадских детей с аденовирусной инфекцией установило наличие бронхоэктазов у 8 из 10 пациентов, которым проводилась компьютерная томография (КТ) грудной клетки по клиническим показаниям. Стало известно, что аденовирус из группы HAdV-C был основным респираторным вирусом, преобладавшим над другими видами аденовирусной инфекции в нижних дыхательных путях детей с затяжными бактериальными бронхитами и бронхоэктазами [2]. Также было высказано предположение, что дети с бронхоэктатической болезнью имеют ослабленную противовирусную защиту вследствие высокой рино-

вирусной нагрузки, обнаруженной в бронхоальвеолярной жидкости, по сравнению с детьми с астмой и контрольной группой [32].

Почему респираторные вирусные инфекции приводят к бронхоэктазии, неизвестно. Но мы можем предположить, что состояние после перенесенной инфекции, вызванной аденовирусом, респираторно-синцитиальным вирусом и вирусом гриппа, характеризуется ослабленным иммунным ответом, в том числе нарушением сигнального пути Толл-подобных рецепторов, снижением функции макрофагов и нейтрофилов. Некоторые вирусы могут инициировать повреждение эпителия и присоединение бактериальной флоры, что приведет к образованию бронхоэктазов. Вероятно, что и другие факторы, способствующие обострению, усложняют течение заболевания [2].

Классификация

Бронхоэктазы разделяют на цилиндрические, мешотчатые и смешанные. Кроме того, описаны веретенообразные, кистовидные и варикозные бронхоэктазы. В связи с тем, что у одного пациента могут встречаться различные варианты бронхоэктазов, наибольшее значение имеют локализация и распространенность изменений в пределах конкретных бронхолегочных сегментов.

Цилиндрические бронхоэктазы, как правило, возникают при склерозе бронхиальных стенок. При этом равномерно расширяется просвет бронха на достаточно большом протяжении. Часто это происходит на фоне других заболеваний легких — вторичные бронхоэктазы. Цилиндрическая форма бронхоэктазов не способствует скоплению большого объема гноя, поэтому общее состояние пациента, как правило, не слишком тяжелое, и иногда такие бронхоэктазы могут регрессировать при устранении причины, их вызвавшей (инфекция, ателектаз, аспирация инородным телом) [4].

Мешотчатые бронхоэктазы — одиночные шарообразные или овальные расширения с одной стороны бронха. Довольно часто такая форма бронхоэктазов встречается при врожденных дефектах развития бронхолегочной ткани. Мешки представляют собой слепые выпячивания стенки, которые могут достигать больших размеров. Характерно скапливание большого объема мокроты и гноя. Течение болезни обычно тяжелое [33–36].

Клинические проявления и диагностика

Клинические проявления бронхоэктазов многообразны и непосредственно зависят от объема поражения легочной ткани, распространенности и выраженности воспаления в непораженных участках органа. У детей течение болезни имеет особые клинические симптомы, которые определяются формой бронхоэктазии. Общие проявления: кашель (96%),

одышка (81%), отхаркивание (66%), лихорадка (62%), хрипы (52%), повторная пневмония (46%), кровохарканье (16%) и задержка развития (70%) [3].

Бронхоэктатическая болезнь должна быть исключена у детей с любым из следующих клинических симптомов [14]:

- постоянный влажный кашель, который длится более 8 нед и сохраняется между эпизодами простуды;
- астма, не отвечающая на соответствующее лечение;
- упорное течение или рецидивы симптомов пневмонии;
- коклюшеподобный кашель, не разрешающийся даже через 6 мес;
- постоянные крепитации в груди без явной причины;
- повторяющиеся нарушения дыхания, ассоциированные с респираторными заболеваниями верхних дыхательных путей;
- кровохарканье без видимой причины.

При подозрении на бронхоэктазы главным диагностическим инструментом остаются лучевые методы исследования. Рентгенография грудной клетки не обладает специфичностью. Изменения на рентгенограмме включают известные бронховаскулярные маркеры: расширенный бронх, потеря объема легких и перибронхиальное утолщение. В большинстве случаев обзорная рентгенография позволяет лишь заподозрить бронхоэктазию [37].

В настоящее время диагноз подтверждается с помощью КТ высокого разрешения [38]. Находками на КТ высокого разрешения при бронхоэктазах являются расширение просвета дыхательных путей больше, чем диаметр вблизи лежащего сосуда; отсутствие сужения на периферии; утолщение бронхиальной стенки; цилиндрические, варикозные и/или мешотчатые изменения при локальном или диффузном поражении легких.

Известно, что у пациентов с первичным иммунодефицитом (а именно с дефектами репарации ДНК) и у некоторых пациентов с общей вариабельной иммунной недостаточностью наблюдается повышенная чувствительность к излучению. Безрадиационной альтернативой КТ или рентгенографии грудной клетки может быть магнитно-резонансная томография [39].

Помимо обнаружения бронхоэктазов, целесообразно определение этиологического фактора заболевания.

Бронхоскопия выявляет, что в 3–15% случаев основная причина бронхоэктазов — пороки развития дыхательных путей. Волоконно-оптическая бронхоскопия помогает выявить аномалии дыхательных путей и получить образцы стенки бронха [40].

Лечение

Основными целями терапии при бронхоэктазах являются улучшение состояния пациента и предотвращение/замедление прогрессирования болезни. В настоящее время нет единого мнения о ведении пациентов с бронхоэктазами. Исходя из клинических рекомендаций целесообразно проводить лечение согласно установленной этиологии заболевания. Консервативное лечение состоит из антибактериальной и муколитической терапии с целью улучшения отхождения мокроты. Также рекомендовано рассмотреть вопрос о назначении ингаляционных бронхоспазмолитических препаратов (β_2 -агонистов) при положительной пробе во время исследования функции внешнего дыхания и в случае клинической эффективности [4].

Когда исчерпаны возможности консервативной терапии, методом выбора является хирургическое удаление патологического участка легкого. Показаниями для оперативного вмешательства служат локализованные, неосложненные, цилиндрические, мешотчатые и смешанные бронхоэктазии, являющиеся источником частых обострений инфекций нижних дыхательных путей и существенно ухудшающие качество жизни пациента. При опасных кровотечениях (более 200 мл/сут) или кровохаркании (неконтролируемом консервативной терапией) из локальной зоны поражения также осуществляют хирургическое вмешательство. Альтернативой резекции в последнем случае является эмболизация бронхиальной артерии [4, 37].

Заключение

Важно отметить, что остаются существенные пробелы в понимании основных механизмов заболевания, которые инициируют и поддерживают патофизиологические изменения, приводящие к бронхоэктатической болезни. Не до конца изучена роль факторов иммунной системы и влияния на нее микробиоты.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Geppe N.A., Rozinova N.N., Volkov I.K., Mizernitskiy Yu.L., Artyamonov P.G., Asherova I.K. и др. Рабочая классификация основных клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. Практическая медицина 2010; 6(45): 93–97. [Geppe N.A., Rozinova N.N., Volkov I.K., Mizernitskiy Yu.L. Working classification of the main clinical forms of bronchopulmonary diseases in children. Prakticheskaya meditsina (Practical medicine) 2010; 6(45): 93–97. (in Russ)]
2. Goyal V., Grimwood K., Marchant J., Masters I.B., Chang A.B. Pediatric bronchiectasis: No longer an orphan disease. *Pediatr Pulmonol* 2016; 51(5): 450–469. DOI: 10.1002/ppul.23380
3. Gupta A.K., Lodha R., Kabra S.K. Non Cystic Fibrosis Bronchiectasis. *Indian J Pediatr* 2015; 82(10): 938–44. DOI: 10.1007/s12098-015-1866-4
4. Клинические рекомендации. Бронхоэктазы у детей. Союз педиатров России 2016. [Clinical guidelines. Bronchiect-

- tasis in children. The Union of Pediatricians of Russia 2016. (in Russ)] <http://kokb45.ru/wp-content/uploads/2018/06/Bronhoektazy-u-detej.pdf>
5. Karadag B., Karakoc F., Ersu R., Kut A., Bakac S., Dagli E. Non cystic fibrosis bronchiectasis in children: a persisting problem in developing countries. *Respiration* 2005; 72: 233–238.
 6. Zaid A.A., Elnazir B., Grealley P. A decade of non-cystic fibrosis bronchiectasis 1996–2006. *Ir Med J* 2010; 103: 77–79.
 7. Скобелев В.А., Иллек Я.Ю., Разин М.П., Мищенко И.Ю. Нарушения местного иммунитета при бронхоэктатической болезни у детей. Фундаментальные исследования 2005; 6: 106–107. [Skobelev V.A., Illek Ja.Yu., Razin M.P., Mishchenko I.Yu. Disorders of local immunity in bronchiectasis in children. *Fundamental'nye issledovaniya* (Fundamental research) 2005; 6: 106–107. (in Russ)]
 8. Коротаева Н.В., Настаушева Т.Л., Ипполитова Л.И., Логвинова И.И., Гурович О.В., Початков В.А. и др. К вопросу функциональных последствий новой формы бронхолегочной дисплазии у глубоко недоношенных детей Воронежской области. Научно-практический журнал 2017; 20: 3. [Korotaeva N.V., Nastaushcheva T.L., Ippolitova L.I., Logvinova I.I., Gurovich O.V., Pochatkov V.A. et al. On the question of the functional consequences of a new form of bronchopulmonary dysplasia in very pre-term infants of the Voronezh Region. *Nauchno-prakticheskii zhurnal* (Scientific and practical journal) 2017; 20: 3. (in Russ)]
 9. Сиротина-Карпова М.С. Бронхолегочная дисплазия как причина формирования хронической патологии органов дыхания у детей. Бюллетень физиологии и патологии дыхания 2017; 63: 108–114. [Sirotnina-Karpova M.S. Bronchopulmonary dysplasia as a cause of chronic respiratory disease in children *Bulletin of physiology and pathology of respiration* 2017; 63: 108–114. (in Russ)]
 10. Horani A., Brody S.L., Ferkol T.W. Picking up speed: advances in the genetics of primary ciliary dyskinesia. *Pediatr Res* 2014; 75: 158–164. DOI: 10.1038/pr.2013.200
 11. Gould C.M., Freeman A.F., Olivier K.N. Genetic causes of bronchiectasis. *Clin Chest Med* 2012; 33: 249–263. DOI:10.1016/j.ccm
 12. Yazdani R., Abolhassani H., Asgardoost M., Shaghghi M., Modaresi M., Azizi G. et al. Infectious and Noninfectious Pulmonary Complications in Patients With Primary Immunodeficiency Disorders. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2017; 27(4): 213–224. DOI: 10.18176/jiaci.0166
 13. Cole P.J. Inflammation: a two-edged sword—the model of bronchiectasis. *Eur J Respir Dis Suppl* 1986; 147: 6–15.
 14. Hill A.T., Campbell E.J., Hill S.L., Bayley D.L., Stockley R.A. Association between airway bacterial load and markers of airway inflammation in patients with stable chronic bronchitis. *Am J Med* 2000; 109: 288–295.
 15. Kapur N., Grimwood K., Masters I.B., Morris P.S., Chang A.B. Lower airway microbiology and cellularity in children with newly diagnosed non-CF bronchiectasis. *Pediatr Pulmonol* 2012; 47: 300–307.
 16. Angrill J., Agusti C., de Celis R., Rano A., Gonzalez J., Sole T. et al. Bacterial colonization in patients with bronchiectasis: microbiological pattern and risk factors. *Thorax* 2002; 57: 15–19.
 17. Grimwood K. Airway microbiology and host defenses in paediatric non-CF bronchiectasis. *Paediatr Respir Rev* 2011; 12: 111–118; DOI: 10.1016/j.prrv.2010.10.009
 18. Zheng L., Lam W.K., Tipoe G.L., Shum I.H., Yan C., Leung R. et al. Overexpression of matrix metalloproteinase-8 and -9 in bronchiectatic airways in vivo. *Eur Respir J* 2002; 20: 170–176.
 19. Bergin D.A., Hurley K., Mehta A., Cox S., Ryan D., O'Neill S.J. et al. Airway inflammatory markers in individuals with cystic fibrosis and non-cystic fibrosis bronchiectasis. *J Inflamm Res* 2013; 6: 1–11. DOI: 10.2147/JIR.S40081
 20. Regamey N., Ochs M., Hilliard T.N., Muhlfeld C., Cornish N., Fleming L. et al. Increased airway smooth muscle mass in children with asthma, cystic fibrosis, and non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 837–843. DOI: 10.1164/rccm.2007.07-977OC
 21. Pizzutto S.J., Grimwood K., Bauert P., Schutz K.L., Yerkovich S.T., Upham J.W. et al. Bronchoscopy contributes to the clinical management of indigenous children newly diagnosed with bronchiectasis. *Pediatr Pulmonol* 2013; 48: 67–73. DOI: 10.1002/ppul.22544
 22. Fuschillo S., De Felice A., Balzano G. Mucosal inflammation in idiopathic bronchiectasis: cellular and molecular mechanisms. *Eur Respir J* 2008; 31: 396–406. DOI: 10.1183/09031936.00069007
 23. Felton J.M., Lucas C.D., Rossi A.G., Dransfield I. Eosinophils in the lung—modulating apoptosis and efferocytosis in airway inflammation. *Front Immunol* 2014; 5: 302. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00302
 24. Whitters D., Stockley R. Immunity and bacterial colonization in bronchiectasis. *Thorax* 2012; 67: 1006–1013. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-200206
 25. Daheshia M., Prahl J.D., Carmichael J.J., Parrish J.S., Seda G. The immune response and its therapeutic modulation in bronchiectasis. *Pulm Med* 2012; 2012: 7. DOI: 10.1155/2012/280528
 26. Rogers G.B., Van der Gast C.J., Cuthbertson L., Thomson S.K., Bruce K.D., Martin M.L. et al. Clinical measures of disease in adult non-CF bronchiectasis correlate with airway microbiota composition. *Thorax* 2013; 68: 731–737. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-203105
 27. Tunney M.M., Einarsson G.G., Wei L., Drain M., Klem E.R., Cardwell C. et al. Lung microbiota and bacterial abundance in patients with bronchiectasis when clinically stable and during exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 1118–1126. DOI: 10.1164/rccm.201210-1937OC
 28. Hare K.M., Grimwood K., Leach A.J., Smith-Vaughan H., Torzillo P.J., Morris P.S. et al. Respiratory bacterial pathogens in the nasopharynx and lower airways of Australian indigenous children with bronchiectasis. *J Pediatr* 2010; 157: 1001–1005.
 29. Wurzel D.F., Marchant J.M., Clark J.E., Masters I.B., Yerkovich S.T., Upham J.W. et al. Wet cough in children: infective and inflammatory characteristics in broncho-alveolar lavage fluid. *Pediatr Pulmonol* 2014; 49: 561–568. doi: 10.1002/ppul.22792
 30. Pizzutto S.J., Yerkovich S.T., Upham J.W., Hales B.J., Thomas W.R., Chang A.B. Children with chronic suppurative lung disease have a reduced capacity to synthesize interferon-gamma in vitro in response to non-typeable *Haemophilus influenzae*. *PLoS ONE* 2014; 9(8): e104236. DOI: 10.1371/journal.pone.0104236
 31. Pizzutto S.J., Upham J.W., Yerkovich S.T., Chang A.B. High pulmonary levels of IL-6 and IL-1b in children with chronic suppurative lung disease are associated with low systemic IFN-γ production in response to non-typeable *haemophilus influenzae*. *PLoS ONE* 2015; 10(6): e0129517. DOI:10.1371/journal.pone.0129517
 32. Kieninger E., Singer F., Tapparel C., Alves M.P., Latzin P., Tan H.L. et al. High rhinovirus burden in lower airways of children with cystic fibrosis. *Chest* 2013; 143: 782–790; DOI: 10.1378/chest.12-0954
 33. Floto R.A., Haworth C.S. (eds). *Bronchiectasis*. European Respiratory Society Monograph 2011; 261.
 34. Pasteur M.C., Bilton D., Hill A.T. British Thoracic Society Bronchiectasis non-CF Guideline Group. *Thorax* 2010; 65(7): 577. DOI: 10.1136/thx.2010.142778
 35. Chang A.B., Masel J.P., Boyce N.C. Non-CF bronchiectasis: clinical and HRCT evaluation. *Pediatr Pulmonol* 2003; 35: 477–483. DOI:10.1002/ppul.10289
 36. Remy-Jardin M., Amara A., Campistron P., Mastora I., Delanoy V., Duhamel A., Remy J. Diagnosis of bronchiectasis with

multislice spiral CT: accuracy of 3-mm-thick structured sections. *Eur Radiol* 2003; 13(5): 1165–1171. Doi:10.1007/s00330-003-1821-z

37. Разумовский А.Ю., Шарипов А.М., Алхасов А.М., Митупов З.Б., Батаев С.М. Хирургическое лечение детей с бронхоэктатической болезнью. *Рос вестн реаниматол* 2015; 1: 61–68. [Razumovsky A.Yu., Sharipov A.M., Alkhasov A.M., Mitupov Z.B., Bataev S.M. Surgical treatment of children with bronchiectasis. *Ros vestn reanimatol* 2015; 1: 61–68. (in Russ)]
38. Chang A.B. Bronchiectasis: so much yet to learn and to do. *Paediatr Respir Rev* 2011; 12: 89. DOI: 10.1016/j.prrv.2011.01.001
39. Serra G., Milioto C., Mitrevski M., Granata G., Martini H., Pesce A.M. et al. Lung MRI as a possible alternative to CT scan

for patients with primary immunodeficiencies and increased radiosensitivity. *Chest* 2011; 140: 1581–1589. DOI: 10.1378/chest.10-3147

40. Kabra S.K., Lodha R., Ramesh P., Sarthi M. Fiberoptic bronchoscopy in children: an audit from a tertiary care center. *Indian Pediatr* 2008; 45: 917–919.
41. Таточенко В.К. Болезни органов дыхания у детей. Практическое руководство. М: «ПедиатрЪ» 2012; 30. [Tatochenko V.K. Respiratory diseases. Practical guide. Moscow: «Pediater» 2012; 30. (in Russ)]
42. Розина Н.Н., Мизерницкий Ю.Л. Орфанные заболевания легких у детей. «МЕДПРАКТИКА-М» 2015; 240. [Rozinova N. N. Mizernitskiy Yu. L. Orphan diseases of lungs in children. «MEDPRAKTIKA-M» 2015; 240. (in Russ)]

Поступила 18.05.2018

Received on 2018.05.18

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.