

**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

Bronhektazės. Literatūros apžvalga ir klinikinis atvejis

Bronchiectasis. Literature Review and Clinical Case Report

Gabija Baliukevičiūtė, VI kursas, 1 gr.

**Klinikinės medicinos institutas
Krūtinės ligų, imunologijos ir alergologijos klinika**

Darbo vadovas

Doc. dr. Virginija Šileikienė

Katedros arba Klinikos vadovas

Prof. dr. (HP) Edvardas Danila

2024-05-10

Studento elektroninio pašto adresas: gabija.baliukeviciute@mf.stud.vu.lt

SANTRAUKA

Bronhektazės – lėtinė kvėpavimo takų liga, kuriai būdingas negrįžtamas patologinis bronchų spindžio išsiplėtimas, stebimas radiologiniuose vaizduose, bei kliniškai pasireiškiantys nuolatinio kosulio, skrepliavimo ir pasikartojančios kvėpavimo takų infekcijos epizodai. Pastaraisiais dešimtmečiais visame pasaulyje sergamumas bronhektazėmis didėja, o ši tendencija ypač ryški vyresnio amžiaus žmonių grupėse.

Šiame darbe, remiantis literatūros duomenimis, apžvelgiama šios ligos etiologija, klinikinis pasireiškimas, diagnostika ir gydymo būdai, aprašomas bei nagrinėjamas bronhektazių klinikinis atvejis. Šiai ligai būdinga didelė galimų priežasčių įvairovė, tačiau dažniausiai nustatomos idiopatinės, poinfekcinės ir lėtinių uždegiminių kvėpavimo takų ligų sąlygotos bronhektazės. Diagnozė patvirtinama nuolat ar dažnai kosinčiam bei skrepliuojančiam, dažnai pasikartojančiomis respiracinėmis infekcijomis sergančiam pacientui krūtinės ląstos kompiuterinės tomografijos vaizduose aptikus bronhektazės būdingų pakitimų. Ligos gydymas remiasi greitu ir tinkamu antibakteriniu paūmėjimų gydymu bei jų prevencija, kurią užtikrina bronhektazių priežasties gydymas, vakcinacija nuo gripo, pneumokokinės ir COVID – 19 infekcijos, normalios kūno masės palaikymo ir metimo rūkyti rekomendacijų laikymasis bei kvėpavimo takų išsivalymą gerinančios fizioterapinės ir reabilitacinės priemonės. Esant dažniems paūmėjimams, papildomai svarstoma apie ilgalaikio gleivės veikiančių vaistų, įkvėpiamųjų antibiotikų, geriamųjų makrolidų ar jų derinio vartojimo įtraukimą į gydymo planą. Natūraliai bronhektazinė liga turi tendenciją progresuoti, bloginti paciento gyvenimo kokybę, prognozę ir didinti komplikacijų riziką, tad optimalaus gydymo režimo laikymasis bei reguliarus paciento būklės vertinimas yra ypač reikšmingi ligos valdymo procese.

Raktažodžiai: bronhektazės, etiologija, diagnostika, gydymas.

SUMMARY

Bronchiectasis is a chronic respiratory disease characterised by radiologically observed irreversible abnormal dilatation of the bronchial lumen, and clinically manifested episodes of persistent cough, sputum production and recurrent respiratory tract infections. In recent decades, the incidence and prevalence of bronchiectasis has been significantly increasing worldwide. The aim of this work is to review the etiology, clinical manifestation, diagnostics, and management of this disease, based on scientific literature data; also, clinical case of bronchiectasis is presented and discussed. Bronchiectasis is characterized by wide variety of possible causes, but the most common are idiopathic, post-infectious

and bronchiectasis caused by chronic inflammatory respiratory diseases. The diagnosis is confirmed by the detection of typical changes of bronchiectasis in the computed tomography images of the chest performed in a patient who constantly or frequently coughs, expectorates or suffers from recurrent respiratory infections. Management of bronchiectasis is based on prompt and appropriate antibacterial treatment of exacerbations and their prevention, which is ensured by treatment of the cause of bronchiectasis, vaccination against influenza, pneumococcal and COVID-19 infections, maintenance of normal body weight, adherence to smoking cessation recommendations and the use of airway clearance techniques. In case of frequent exacerbations, the addition of long-term mucoactive drugs, inhaled antibiotics, oral macrolides or their combination to the treatment plan is considered. Naturally, bronchiectasis tends to progress, worsen the quality of life, prognosis, and increase the risk of complications, so adherence to the optimal treatment plan and regular monitoring of the patient's state are particularly important in the process of disease management.

Keywords: bronchiectasis, etiology, diagnosis, treatment.

IVADAS

Bronhektazės – lėtinė kvėpavimo takų liga, kuriai būdingas negrįžtamas patologinis bronchų spindžio išsiplėtimas, stebimas radiologiniuose vaizduose, bei kliniškai pasireiškiantys nuolatinio kosulio, skrepliavimo ir pasikartojančios kvėpavimo takų infekcijos epizodai (1). Nuo 1819 metų, kuomet buvo aprašytas pirmasis žinomas šios ligos atvejis, iki pat XX amžiaus pabaigos ši liga buvo diagnozuojama itin retai, o bronhektazės netgi buvo priskiriamos retų ligų grupei (2, 3). Tačiau XXI amžiaus pradžioje situacija ėmė kisti: naujų ligos diagnostikos metodų pritaikymas, nuolatinis jų tobulinimas bei didėjantis prieinamumas lėmė pastaraisiais dešimtmečiais visame pasaulyje stebimą sergamumo bronhektazėmis didėjimą (3, 4). Remiantis naujausių tam tikrose Europos šalyse (Ispanijoje, Italijoje, Vokietijoje ir Jungtinėje Karalystėje) bei Jungtinėse Amerikos Valstijose atliktų tyrimų duomenimis, šios ligos paplitimas varijuoja nuo 67 iki 566,1 atvejų 100 000 gyventojų (5 – 9). Dideli sergamumo ir ligotumo rodikliai lemia tai, jog bronhektazės šiuo metu laikomos trečia pagal dažnį lėtine uždegimine kvėpavimo takų liga po astmos ir lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (10, 11). Visgi, lyginant skirtingose šalyse ir populiacijose atliktų tyrimų metu surinktus duomenis, galima įžvelgti ryškius sergamumo rodiklio svyravimus, pagrindžiančius tam tikrų rizikos veiksnių reikšmę ligos pasireiškimui ir dažniui tiriamoje populiacijoje. Keletas jų buvo identifikuota didelės apimties tyrimuose, vertinusiuose sergančiųjų bronhektazėmis charakteristikas. Pastebėta, jog nors bronhektazės gali būti nustatomos

įvairaus amžiaus abiejų lyčių asmenims, dažniau ši liga diagnozuojama vyresnio amžiaus moterims, stebint ir ryškų abiejų lyčių sergamumo didėjimą vyresnėse amžiaus grupėse (4, 8, 10 – 13). Aprašyta ir įdomi ligos pasireiškimo sąsaja su rūkymu. Bronhektazės buvo dažniau aptinkamos gyvenimo eigoje nerūkiusiems (53,6 – 60 proc.) ar metusiems rūkyti asmenims (38 – 40 proc.), lyginant su rūkančiaisiais diagnozės nustatymo metu (2 – 6,4 proc.) (12, 14). Deja, nepaisant didelio sergamumo, diagnostinių metodų prieinamumo, sukaupytų žinių apie ligos patogenezę bei naujų gydymo galimybių, bronhektazių diagnostika ir gydymas vis dar kelia nemenkų iššūkių, o pati liga lemia didelę socialinę ir ekonominę našą (3, 15). Dėl didelės galimų priežasčių ir klinikinio pasireiškimo įvairovės liga neretai lieka laiku neatpažinta ir nediagnozuota, nepaskiriamas tinkamas gydymas, blogėja sergančiųjų ilgalaikė prognozė (14, 16). Tai pabrėžia bronhektazių ankstyvos diagnostikos svarbą ir nurodo aktualumą bei poreikį tolimesnių tyrimų, kurių rezultatai galėtų prisidėti prie ligos atpažinimo ir diagnostikos gerinimo. Tad šio darbo tikslas – išnagrinėti bronhektazių klinikinį atvejį, palyginant jį su panašiais ligos atvejais literatūroje, bei, remiantis literatūros duomenimis, apžvelgti šios ligos etiologiją, klinikinį pasireišimą, diagnostiką ir gydymo būdus.

DARBO MEDŽIAGA IR METODAI

Literatūros paieška atlikta peržiūrint straipsnius, publikuotus PubMed duomenų bazėje iki 2024 m. vasario mėn., naudojant raktažodžių „bronchiectasis“ ir „etiology“, „pathogenesis“, „diagnosis“, „treatment“, „non-tuberculous mycobacterial pulmonary infection“ junginį. Ieškota ne senesnių kaip 10 m. straipsnių anglų kalba, publikuotų įvairiose pasaulio šalyse. Peržiūrint atrinktas publikacijas ir jų bibliografinius įrašus, papildomai atrinkta keletas senesnių šaltinių. Iš viso atrinkti ir į apžvalgą įtraukti 65 straipsniai, geriausiai atitinkantys darbo tikslą. Gavus pacientės rašytinį sutikimą, aprašytas ir išnagrinėtas bronhektazių klinikinis atvejis.

LITERATŪROS APŽVALGA

Etiologija

Bronhektazėmis yra vadinamas patologinis, negrįžtamas bronchų spindžio išsiplėtimas, tačiau šiame darbe bus aptariamos bronhektazės kaip kvėpavimo takų liga (5). Šiuo aspektu bronhektazės apibūdinamos kaip būklė, kuriai būdingas negrįžtamas destruktinis bronchų spindžio išsiplėtimas, dažniausiai lydimas lėtinio pūlingo bronchų uždegimo, nuolatinio uždegiminio sekreto ir bakterijų kaupimosi juose (17). Bronhektazių priežastys gali būti labai įvairios: sklaidos sutrikimai ir

paveldimos ligos, imuniteto nepakankamumas, lėtinės kvėpavimo takų ligos, infekcijos, jungiamojo audinio ligos, uždegiminės žarnų ligos, transplantato prieš šeimininką liga ir kt. (18, 19). Kaip viena jų išskiriama autosominiu recesyviniu būdu paveldima liga – cistinė fibrozė (CF). Ji pasireiškia sunkiais virškinimo ir kvėpavimo funkcijos sutrikimais ir dažniausiai yra nustatoma vaikystėje, o kai kuriose šalyse (nuo 2023 m. ir Lietuvoje) ši diagnozė gali būti patvirtinta dar iki simptomų pasireiškimo, kryptingai tiriant dėl cistinės fibrozės visuotinio naujagimių tikrinimo metu (20). Suaugusiems CF bronhektazių priežastimi laikoma 0,6 – 2,7 proc. atvejų (21). Šios ligos sukeltos bronhektazės, kitaip negu kitų priežasčių sąlygotos, dažniausiai pažeidžia viršutines plaučių skiltis, yra nustatomos jauname amžiuje ir gydomos specifiskai CF patogenezinius mechanizmus veikiančiais vaistais, todėl yra išskiriamos į atskirą kategoriją ir daugelyje tyrimų, kuriais siekiama įvertinti bronhektazių priežasčių paplitimą, cistinės fibrozės diagnozė yra laikoma pacientų neįtraukimo į tyrimą kriterijumi (8, 14, 20, 22). Tad naujausioje literatūroje, taip pat ir šioje apžvalgoje, pateikiami skaičiai atspindi ne cistinės fibrozės, o kitų veiksnių sukeltų bronhektazių etiologinių veiksnių struktūrą. Dažniausiai suaugusiems asmenims ne CF sukeltos bronhektazės yra nustatomos kaip kvėpavimo takų infekcijų ar uždegiminių ligų komplikacija (23). Remiantis Europos bronhektazių registro duomenimis, poinfekcinės bronhektazės buvo patvirtintos 27,1 proc. visų bronhektazėmis sergančių pacientų ir tai sudarė didžiausią identifikuotų ligos priežasčių grupę (14). Vieningo sutarimo, kuomet persirgta infekcija galėtų būti įvardijama bronhektazių priežastimi, nėra: vienų autorių nuomone, tam reikalingas bronhektazės būdingų simptomų pasireiškimas iš karto po persirgtos kvėpavimo takų infekcijos, kiti teigia, jog poinfekcinių bronhektazių diagnozė gali būti nustatoma ir po iki dešimties metų trukusio besimptomio laikotarpio po patvirtintos infekcijos (24 – 26). Šiai priežasčių grupei priskiriamos įvairios virusinės, bakterinės ar grybelinės kvėpavimo takų infekcijos, kurių dažniausios yra tuberkuliozė, ne tuberkuliozės mikobakterijų sukelta plaučių liga, kokliušas, aspergiliozė bei virusinės kvėpavimo takus pažeidžiančios ligos, tokios kaip tymai, gripas ar adenoviruso sukelta infekcija (27 – 29). Kita dažna bronhektazės sukelianti priežastis – lėtinės uždegiminės kvėpavimo takų ligos, kurioms priskiriamos bronchinė astma bei lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) (15 proc. atvejų) (14). Svarbią dalį bronhektazių etiologijos struktūroje užima ir imunodeficitinės būklės (4,1 proc.) (14). Jos gali būti pirminės (įgimtos) arba antrinės (įgytos). Pirminės imunodeficitinės būklės apima tokius sutrikimus kaip įprastas kintamas imunodeficitas, agamahipoglobulinemija, hipogamaglobulinemija, hiper imunoglobulino E sindromas, o antrinę imuniteto nepakankamumą gali sukelti chemoterapija, imunosupresantai, ŽIV infekcija ir kiti veiksniai, kurie, veikdami imunines paciento ląsteles, organizme sukelia imunosupresinę būklę, lemia pasikartojančias infekcijas ir

progresuojantį plaučių pažeidimą (27, 28, 30). Taip pat prie bronhektazių išsivystymo gali prisidėti struktūriniai kvėpavimo takų defektai bei sklaidos sutrikimai, nulemti genetinių veiksnių (28). Kartagenerio sindromas (pirminis virpamųjų plaukelių nejudrumas), Monjės – Kuno (trachėjos ir bronchų išsiplėtimas dėl jų sienelėse esančių raumeninių bei elastinių skaidulų atrofijos), Marfano, Viljamso – Kembelo (kremzlinio audinio trūkumas subsegmentiniuose bronchuose, sąlygojantis pažeistų bronchų išsiplėtimą), Jango (nevaisingumu, lėtiniu rinosinusu ir bronhektazėmis pasireiškianti būklė vyrams) sindromai bei įgimta alfa – 1 antitripsino stoka, lemianti nepakankamą neutrofilų elastazės slopinimą ir elastino degradaciją plaučiuose, yra laikomos vienomis dažniausių paveldimų būklių, priskiriamų šiai bronhektazių priežasčių grupei (27, 31 – 33). Taip pat nemaža dalis autoimuninių ligų yra siejamos su bronhektazinės ligos išsivystymu. Nustatyta, jog sisteminėmis jungiamojo audinio ligomis (reumatoidiniu artritu, ankilozuojančiu spondilitu, Sjogreno sindromu, sistetine raudonąja vilklige), sarkoidoze sergantiems pacientams bronhektazės nustatomos dažniau nei bendroje populiacijoje (30). Reumatoidinis artritas priežastimi buvo įvardintas 2,7 proc. bronhektazėmis sergančių pacientų, o jungiamojo audinio ligos – 2,1 proc. atvejų (14). Nors kvėpavimo takų pažeidimas sergant uždegiminėmis žarnų ligomis (opiniu kolitu, Krono liga) yra itin retas, visgi 0,9 proc. pacientų šis žarnyno pažeidimas buvo susietas su bronhektazėmis (14, 30). Dar viena potencialių priežasčių grupė – kvėpavimo takų obstrukciją sukeliantys veiksniai (27). Bronchų spindžio obstrukciją ir lokalių bronhektazių atsiradimą gali lemti navikas, padidėjęs plaučių limfmazgis arba į kvėpavimo takus patekęs svetimkūnis, o tai fiksuota 0,1 proc. atvejų (14, 27). Etiologiniams bronhektazių veiksniams taip pat priskiriama alerginė bronchopulmoninė aspergiliozė (2,8 proc. atvejų), dėl disfagijos ar gastroezofaginio reflukso ligos persistuojanti lėtinė aspiracija į kvėpavimo takus (1,6 proc. atvejų), įkvėpiami toksinai, žeidžiantys kvėpavimo takus, geltonų nagų sindromas (14, 27, 28). Vis dėlto, nepaisant didelės galimų priežasčių įvairovės ir pacientams atliekamų išsamių tyrimų siekiant jas identifikuoti, dažnai to padaryti nepavyksta. Tad didelei daliai pacientų (38,1 proc.) bronhektazės yra klasifikuojamos kaip idiopatinės ir tai, Europos bronhektazių registro duomenimis, sudaro didžiausią atvejų dalį bronhektazių priežasčių struktūroje (14, 30).

Patogenezė

Bronhektazių priežastys yra labai skirtingos, tačiau jas vienija bendra savybė – įvairūs etiologiniai veiksniai, slopindami organizmo gynybinę funkciją ar tiesiogiai sąlygojantys uždegiminį procesą kvėpavimo takuose, galiausiai lemia padidėjusį organizmo imlumą mikroorganizmų kolonizacijai ir infekcijai, sukeliančiai lėtinį kvėpavimo takų uždegimą, pagausėjusią gleivių sekreciją ir progresuojantį

bronchų pažeidimą bei jų spindžio išsiplėtimą (19, 20). Visa tai apibūdinama Cole aprašytu ydingo rato principu, nusakančiu pagrindines bronhektazių patogenezės grandis (27, 34). Remiantis šiuo modeliu, bronhektazių išsivystymui yra svarbūs keturi aspektai: 1) sutrikęs mukociliarinis klirensas; 2) besikaupiančio sekreto kvėpavimo takuose ir sutrikdyto imuninio atsako sąlygota bakterijų kolonizacija ar infekcija; 3) lėtinis uždegimas kvėpavimo takuose; 4) uždegiminių ląstelių (makrofagų, neutrofilų ar eozinofilų) išskirtų proteolizinių fermentų, ardančių bronchų sienelėje esantį elastiną, bazinės membranos kolageną ir proteoglikanus, sukelta kvėpavimo takų destruktacija ir išsiplėtimas (27, 35, 36). Šie veiksniai indukuoja nuolatinį ir progresuojantį kvėpavimo takų pažeidimo procesą. Priklausomai nuo etiologijos, šis ciklas gali būti inicijuotas bet kurioje grandyje – Kartagenerio sindromas ar cistinė fibrozė lemia mukociliarinio klirenso funkcijos sutrikimą, imuniteto nepakankamumas ar tuberkuliozė sąlygoja infekcijos pasireiškimą kvėpavimo takuose, uždegiminės žarnų ar jungiamojo audinio ligos gali išprovokuoti uždegiminį procesą kvėpavimo organų sistemoje, o įvairūs įgimti (Monjės – Kuno, Viljamo – Kembelo) sindromai užveda patologinį procesą, sukeldami struktūrinius kvėpavimo takų pakitimus (35). Tačiau vėliau buvo pastebėta, jog ryšys tarp šių patologinių grandžių nėra toks paprastas ir nuoseklus, o atvirkščiai – yra kompleksinis, kuomet kiekvienas patofiziologinis komponentas paskatina visų kitų išsivystymą (35, 37). Tai Flume ir kt. buvo pasiūlyta apibūdinti sūkurio principu (37). Kaip to pavyzdį galima minėti *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) sukeltos pneumonijos sąlygotų bronhektazių susiformavimą: ši bakterija ne tik lemia infekciją kvėpavimo takuose (vieną iš bronhektazių patogenezės grandžių ydingo rato modelyje), bet taip pat kartu aktyvina ir kitus procesus – skatina chemotaksio faktorių išsiskyrimą, nulemdama neutrofilinį uždegimą, išskiria ciliotoksinius, lėtinančius virpamųjų plaukelių judesius ir bloginančius mukociliarinį klirensą, bei sekretuoja elastazę, kuri tiesiogiai sukelia kvėpavimo takų struktūrinius pakitimus (35). Be to, *P. aeruginosa* iš polisacharidų, nukleorūgščių ir baltymų gamina bioplėveles, kuriomis padengtos bakterijų mikrokolonijos dėl suformuoto fizinio barjero tampa mažiau jautrios antibiotikų poveikiui, o tai apsunkina jų eradikaciją ir sukuria dar palankesnes sąlygas lėtinei infekcijai ir persistuojančiam uždegimui kvėpavimo takuose (38).

Klinikinė raiška

Įtariant bronhektazes, visų pirma, labai svarbus tampa detalus bei tikslingas anamnezės surinkimas, apimantis pacientui pateikiamus klausimus apie vaikystėje persirgtas infekcijas, anksčiau pasireiškusius kvėpavimo sutrikimus, gretutines ligas, galimai patiriamus gastroezofaginiam refluiksui ar sisteminėms uždegiminėms ligoms būdingus simptomus kaip rėmuo, bėrimai, sąnarių ar raumenų skausmai (4).

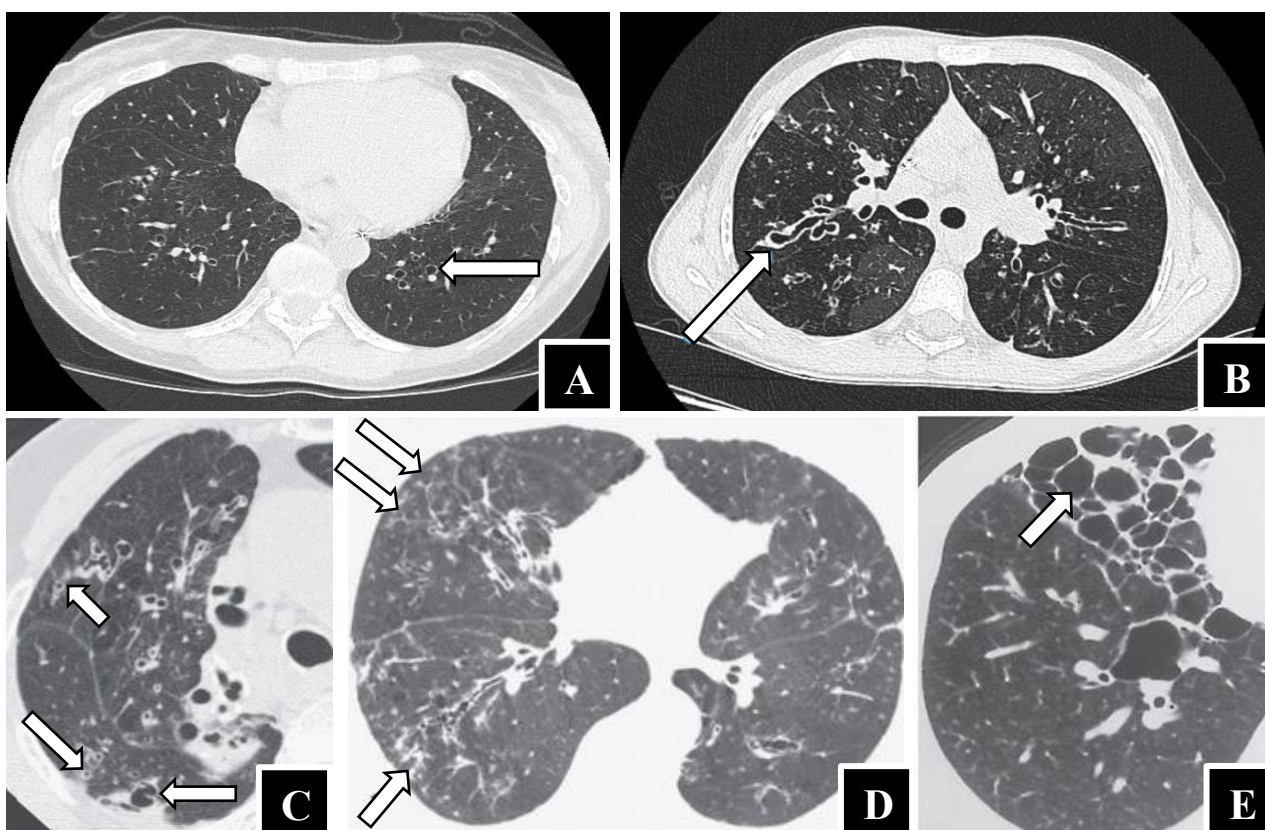
Tinkamai surinkta anamnezė gali ne tik padėti įtarti bronchektazes, bet ir nukreipti tinkama linkme bandant identifikuoti jas sukėlusią priežastį. Bronchektazių klinikinė raiška pasižymi galimų simptomų ir požymių įvairove (39). Dalis pacientų, sergančių lengva bronchektazių forma, gali nepatirti jokių ligos sukeltų simptomų, jiems atsirandant tik ligos paūmėjimo metu (19). Kim ir kt. atlikto tyrimo rezultatai atskleidė, jog besimptomė ligos eiga dažniau buvo būdinga moteriškos lyties, vyresnio amžiaus asmenims, taip pat sergantiems kepenų ligomis (dažniausia jų – suriebėjusių kepenų liga), lėtine obstrukcine plaučių liga, anamnezėje sirgusiems tuberkulioze (39). Tipiniais bronchektazių simptomais laikomi nuolatinis kosulys, skrepliavimas ir dažnai pasikartojančios kvėpavimo takų infekcijos (2, 20, 27). Šie simptomai įvardijami ir ekspertų priimtame tarptautiniame sutarime dėl bronchektazių apibrėžimo, pagal kurį vienas kriterijų, skirtų nustatyti kliniškai reikšmingas bronchektazes, yra patiriami mažiausiai du iš šių simptomų: kosulys daugumą dienų per savaitę, skrepliavimas daugumą dienų per savaitę bei fiksuoti ligos paūmėjimo epizodai anamnezėje (40). Dažniausiu simptomu laikomas lėtinis kosulys, būdingas 73 – 98 proc. bronchektazėmis sergančių pacientų (4, 20, 41). 53 – 78 proc. ligos atvejų stebimas skrepliavimas, kuris dažniausiai apibūdinamas kaip gleivingas (kartais gleivingas – pūlingas) ir bekvapis (20, 41). Tiek kosulio dažnis, tiek skrepliavimo gausumas ir skreplių pobūdis nėra pastovūs ir varijuoja, priklausomai nuo ligos eigos. Ypač tai akivaizdu paūmėjimų metu, kuomet iškosimų skreplių tūris gausėja, kinta jų išvaizda – gleivingą keičia gelsvos ar žalsvos spalvos pūlingas sekretas, kuris atspindi prasidėjusį uždegimą ir infekciją kvėpavimo takuose (4). Be minėtų simptomų pacientai taip pat gali skųstis progresuojančiu, įvairaus stiprumo dusuliu (62 proc.), sunkaus atsikosėjimo sukeltu krūtinės skausmu (20 proc.), kraujo iškosėjimo epizodais (56 – 92 proc.) (41). Dažnai pasikartojančios kvėpavimo takų infekcijos neretai lemia ir sisteminių simptomų – nuovargio, bendro negalavimo, koncentracijos stokos, fizinio aktyvumo sumažėjimo, svorio kritimo – pasireiškimą (4, 20). Sunkios ligos eigos atveju pacientai skundžiasi nuolatiniu gausiu pūlingu skrepliavimu, daliai jų vystosi lėtinis kvėpavimo nepakankamumas bei plautinė širdis (19). Labai svarbu įvertinti ir visų minėtų simptomų įtaką paciento gyvenimo kokybei bei psichologinei savijautai, kadangi, remiantis atliktų tyrimų rezultatais, bronchektazėmis sergantiems pacientams neretai nustatoma ir nerimui bei depresijai būdinga simptomatika, blogesnė gyvenimo kokybė (4, 42). Apžiūros metu jokių pakitimų dažniausiai neaptinkama, tačiau retais atvejais (2 – 3 proc.), ypač vėlyvosiose ligos stadijose, dėl užsitęsusios deguonies stokos audiniuose gali atsirasti rankų pirštų galų sustorėjimas, jiems įgaunant būgno lazdelių formą, bei cianozė (4, 41). Auskultuojant dažnai (75 proc. atvejų) girdima drėgnų karkalų, dažniausiai apatinėse plaučių skiltyse abipus, taip pat gali būti girdimas švokštimas (22 proc.), atspindintis kvėpavimo takų obstrukciją dėl perteklinio

sekreto kaupimosi juose (41, 43). Tačiau nei vienas iš minėtų simptomų ir klinikinių požymių nėra specifinis bronhektazėms, o tai lemia apsunkintą ligos atpažinimą (40).

Diagnostika

Remiantis tarptautiniu ekspertų sutarimu, ne tik klinikinių, bet ir radiologinių kriterijų atitikimas yra būtina sąlyga bronhektazių diagnozei patvirtinti (40). Tad esant klinikiniam ligos įtarimui, pradedamas paciento instrumentinis ištyrimas. Dažniausiai pirmasis atliekamas vaizdinis tyrimas – krūtinės ląstos rentgenografija (21, 41). Šis tyrimas pasižymi nepakankamu jautrumu diagnozuojant bronhektazes bei įvertinant kvėpavimo takų struktūrinius pažeidimus ir jų išplitimą, todėl gautuose vaizduose bronhektazėms būdingi pokyčiai pastebimi retai (11, 20). Visgi, ypač esant pažengusiai ligos stadijai, rentgenogramose gali būti matomas pagausėjęs, paryškėjęs plaučių piešinys, plonasieniai cistiniai dariniai plaučiuose (su ar be oro – skysčio paviršiaus), „bėgių“ požymis (t. y. du intensyvūs paraleliai išsidėstę linijiniai pritemimai, atspindintys sustorėjusio ir išsiplėtusio broncho sienelės), terminalinių bronchiolių išsiplėtimą atspindintys apvalaus kontūro šešėliai, lokalūs plaučių infiltratai (41, 44). Netiesiogiai bronhektazių susidarymą gali sufleruoti tam tikros pažeistos plaučio dalies atelektazė, sukelta gleivių kamščio, ar kompensatoriškai padidėjęs mažiau pažeisto plaučio ar jo skilties oringumas (44). Vis dėlto, dėl mažo jautrumo krūtinės ląstos rentgeninis tyrimas bronhektazių diagnostikai yra netinkamas, o aukštinio standarto tyrimu, siekiant diagnozuoti ligą, yra laikomas krūtinės ląstos kompiuterinės tomografijos tyrimas (KT) (20). Esant galimybei, diagnozei patvirtinti rekomenduojama atlikti dideliu tikslumu pasižyminčią plonų pjūvių (1 mm ir mažiau storio) aukštos raiškos kompiuterinę tomografiją, kurios vaizdais remiantis bronhektazių diagnozė klaidingai nustatoma (klaidingai teigiamas rezultatas) tik 1 proc. pacientų, o klaidingai nenustatoma (klaidingai neigiamas rezultatas) 2 proc. tiriamųjų (2, 4, 11, 20, 27, 43). Pagrindinis bronhektazių radiologinis kriterijus yra krūtinės ląstos KT vaizduose matomas bronchų spindžių išsiplėtimas, kurį atspindi vienas ar keli iš šių požymių: 1) broncho vidinio spindžio ir arčiausiai pjūvyje matomos arterijos santykis > 1 („žiedo su akute“ požymis); 2) bronchų nesiaurėjimas periferinėse plaučių dalyse; 3) matomi bronchų spindžiai periferijoje – mažiau nei 1 cm atstumu nutolę nuo šonkaulinio krūtinplėvės paviršiaus ar besiribojantys su tarpuplaučio krūtinplėve (2, 4, 11, 21, 27). Taip pat KT vaizduose galima pamatyti ir tokius nespecifinius požymius kaip uždegimą atspindintis bronchų sienelės sustorėjimas, dėl oro spastų iškvėpimo metu matomas mozaikinės perfuzijos vaizdas, gleivių kamščiai, „šakelės su pumpurėliais“ požymis, apibūdinantis išsiplėtusias centrilobulines bronchioles ir jų spindžio užpildymą gleivėmis ar pūlingu sekretu (2, 4, 21, 27). Remiantis šio tyrimo vaizdais, taip pat įvertinamas ir nustatomas

bronhektazių morfologinis tipas. Tai gali būti cilindrinės bronhektazės, kurioms būdingas bronchų išsiplėtimas be visiškos sienelės destruktijos (45, 46). Tai – pati dažniausia, tačiau ir lengviausia bronhektazių forma (46, 47). Kuomet išsiplėtusiuose bronchuose stebimos židininės susiaurėjimų zonos, sukeltos bronchų sienelės defektų, tokios bronhektazės priskiriamos varikoziniam tipui (45). Trečiasis morfologinis tipas, laikomas sunkiausia bronhektazių forma, yra cistinės, arba maišelinės, bronhektazės (45, 47). Šiai ligos formai būdingas didesnis kvėpavimo takų spindžio išsiplėtimas, palyginti su kitais bronhektazių tipais, o išskirtinė maišelinių bronhektazių savybė – visiška bronchų sienelės destruktija, lemianti distalinės bronchų dalies užsibaigimą cistine struktūra su dažnai joje stebimu oro – skysčio paviršiumi (46, 47). Keletas tokių šalia vienas kito išsidėsčiusių cistinių darinių formuoja klasterį, kuris radiologiniuose vaizduose įgauna tipinę „vynuogių kekės“ išvaizdą (46, 47).



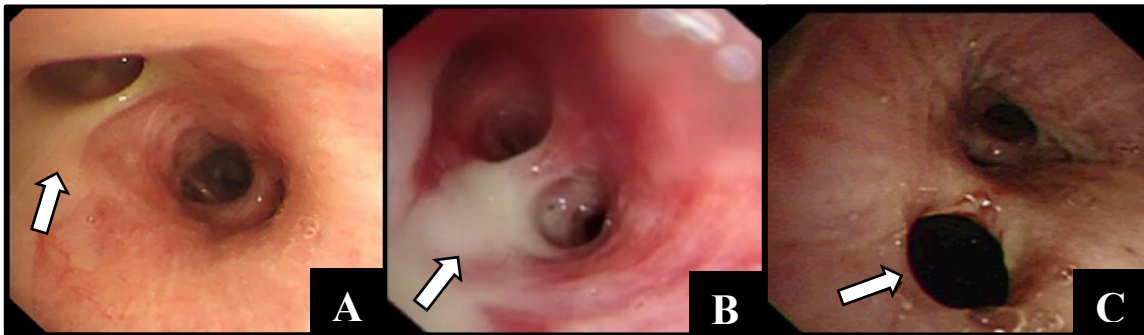
1 paveikslas. Bronhektazėms būdingi pokyčiai krūtinės ląstos kompiuterinės tomografijos vaizduose. A – žiedo su akute požymis (rodyklė), B – sustorėjusi broncho sienelė (rodyklė) ir nesiaurėjantys bronchai periferinėse plaučių dalyse, C – matomi bronchų spindžiai periferinėse plaučių dalyse: mažiau nei 1 cm atstumu nutolę nuo šonkaulinio krūtinplėvės paviršiaus (rodyklės), D – gleivių kamščiai smulkiuosiuose kvėpavimo takuose, formuojantys „šakelių su pumpurėliais“ vaizdą (rodyklės), E – cistinių bronhektazių klasteris, sudarantis „vynuogių kekės“ vaizdą (rodyklė).

Vaizdų šaltiniai: <https://bronchiectasis.com.au/bronchiectasis/diagnosis-2/radiology>, <https://thoracickey.com/airways-diseases/>, <https://radiologykey.com/bronchiectasis-2/>.

Remiantis bronhektazėms būdingų klinikinių ir radiologinių požymių krūtinės ląstos KT visuma, pirmą kartą patvirtinus bronhektazių diagnozę, yra tęsiamas paciento ištyrimas – atliekami instrumentiniai bei laboratoriniai tyrimai, siekiant nustatyti ligos etiologiją ir įvertinti ligos sunkumą. Kaip teigiama naujausiose Britų krūtinės ląstos draugijos (angl. *British Thoracic Society*, BTS) ir Europos respiratologų draugijos (angl. *European Respiratory Society*, ERS) gairėse, visiems pacientams rekomenduojama atlikti bendrą kraujo tyrimą, serumo baltymų elektroforezę ir imunoglobulinų (Ig) G, A, M, E koncentracijų nustatymo tyrimą, specifinio IgE ar odos dūrio mėginį dėl įsijautrinimo *Aspergillus fumigatus* (*A. fumigatus*) grybui bei mikrobiologinį skreplių tyrimą kvėpavimo takų mikroorganizmams išskirti (1, 21). Bendrajame kraujo tyrime stebimi sumažėję neutrofilų, limfocitų ar trombocitų kiekiai gali būti susiję su pirminiu ar antriniu imunodeficitu, limfocitozė – su B ląstelių limfoproliferacine liga, padidėjęs eozinofilų skaičius gali būti susijęs su alerginės bronchopulmoninės aspergiliozės diagnoze, o trombocitozė gali būti nulemta aktyvaus reumatoidinio artrito ar uždegiminės žarnų ligos (21). Tuo tarpu leukocitozė, neutrofilija bei uždegimo žymenų (C reaktyviojo baltymo ir eritrocitų nusėdimo greičio) padidėjimas gali rodyti ligos paūmėjimą ir yra svarbūs ligos aktyvumui vertinti (42). Serumo baltymų elektroforezės rezultatai leidžia atskirti monokloninį nuo polikloninio serumo imunoglobulinų padidėjimo: polikloninis IgG ir IgA padidėjimas, dažnas sergantiesiems bronhektazėmis, atspindi lėtinę infekciją ir uždegimą, o monokloninio baltymo nustatymas serume reikalautų papildomo ištyrimo dėl galimos limfoproliferacinės ligos (21). Ypač svarbus ir imunoglobulinų koncentracijos sumažėjimas, leidžiantis įtarti imunodeficitines būkles, tokias kaip įprastas kintamasis imunodeficitas, kadangi laiku nustatčius šią būklę ir skyrus pakeičiamąją imunoglobulinų terapiją, sumažinamas bronhektazių paūmėjimų dažnis, sulėtinamas ligos progresavimas bei gerėja jos prognozė (21, 42). Rekomendacijose nurodoma, jog, tiriant dėl bronhektazių priežasties ir įtariant pirminį imunodeficitą, turėtų būti vertinama ne tik imunoglobulinų koncentracija kraujo serume, tačiau ir funkcinis antikūnų atsakas į specifinius antigenus (21). Šiam tikslui pasiekti visiems pacientams yra tirama antikūnų prieš *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) kapsulės polisacharidus koncentracija. Jei ji nepakankama, pacientas įskiepijamas pneumokokine polisacharidine 23-valente vakcina ir po 4 – 8 savaičių yra kartojamas antikūnų koncentracijos tyrimas (4, 21). IgG antikūnų prieš *S. pneumoniae* kapsulės antigeną koncentracijai nepasiekus ribinės apsauginės vertės ir esant < 1,3 µg/ml daugiau nei 70 proc. tirtų serotipų, nustatomas sutrikęs atsakas į vakcinaciją bei funkcinis imunoglobulinų nepakankamumas (21). Jei, atlikus laboratorinį ištyrimą, kraujo serume nustatoma padidėjusi bendro IgE ir *Aspergillus* grybo rūšims specifinio IgE koncentracija, odos dūrio mėginio rezultatai rodo įsijautrinimą *A.*

fumigatus grybui, ypač kartu esant eozinofilijai, būdingiems klinikiniais simptomams (kosulys, skrepliavimas, švokštimas) ir naujiems infiltraciniais pakitimams krūtinės ląstos radiologiniuose vaizduose, bronhektazių priežastimi pagrįstai laikoma alerginė bronchopulmoninė aspergiliozė (21, 37). Taip pat visiems pacientams, kuriems pirmą kartą patvirtinama bronhektazių diagnozė, rekomenduojama atlikti skreplių ar bronchų aspirato mikrobiologinį ištyrimą, kurio pagrindinis tikslas yra nustatyti kvėpavimo takuose persistuojančius mikroorganizmus, kad būtų galima parinkti tinkamą vaistą ar vaistų derinį tiek bronhektazės sukėlusios lėtinės infekcijos, tiek ligos paūmėjimui gydyti (21, 43). Iš bronchų paimtoje tiriamojoje medžiagoje identifikuoti mikroorganizmai svarbūs ir ligos etiologijai nustatyti – aptikus tuberkuliozės ar ne tuberkuliozės mikobakterijų, tolimesni tyrimai būtų skirti atitinkamų mikroorganizmų sukeltos plaučių ligos diagnostikai, nustačius *A. fumigatus* būtų tiriama dėl alerginės bronchopulmoninės aspergiliozės, o pasėlyje išaugus *Staphylococcus aureus* bakterijai taptų svarbu pacientą ištirti dėl cistinės fibrozės (21). Europos bronhektazių registro duomenimis, dažniausia bakterija, išskirta mikrobiologinio skreplių tyrimo metu, buvo *Pseudomonas aeruginosa* (25,1 proc. mėginių), antroje vietoje pagal dažnį fiksuota *Haemophilus influenzae* (23,6 proc.), rečiau identifikuotos *Enterobacteriaceae* šeimos (15,9 proc.), *Staphylococcus aureus* (8,6 proc.), *Streptococcus pneumoniae* (8,5 proc.) bei *Moraxella catarrhalis* (5,4 proc.) rūšies bakterijos, o daugiau nei trečdalis (36,1 proc.) tiriamųjų kvėpavimo takų sekrete buvo aptikti daugiau nei vienos rūšies patogenai (14). Be paminėtų visiems pacientams rutiniškai atliekamų tyrimų bronhektazių etiologijai nustatyti, esant indikacijoms, gali būti atliekami ir kiti papildomi tyrimai, skirti specifinių priežasčių patvirtinimui ar paneigimui (1 priedas) (21, 27). Nors naujausiose bronhektazių valdymo gairėse rekomendacijų dėl plaučių funkcijos ištyrimo pateikta nėra, kituose šaltiniuose ši instrumentinį tyrimą siūloma atlikti, siekiant įvertinti ligos sunkumą (4, 42, 43). Dažniausiai sergantiems bronhektazėmis pacientams spirometrijos rezultatai rodo vyraujančią kvėpavimo takų obstrukciją (34,9 proc. atvejų), esant sumažėjusiems FEV₁ (forsuoto iškvėpimo tūris per pirmąją sekundę) ir FEV₁/FVC (forsuoto iškvėpimo tūrio per pirmąją sekundę santykis su forsuota gyvybine plaučių talpa) rodikliams (14, 42). Nemažai daliai pacientų (33 – 72 proc.) būdinga grįžtama bronchų obstrukcija (36, 42). Visgi, tam tikrais atvejais gali būti stebimi mišraus obstrukcinio – restriktinio ar restriktinio tipo plaučių ventiliacijos sutrikimui būdingi pakitimai (nepakitę ar sumažėję FVC (forsuota gyvybinė plaučių talpa) ir TLC (bendroji plaučių talpa) rodikliai bei dėl oro spastų padidėjusi RV (liekamasis plaučių tūris) vertė), o beveik trečdaliui pacientų (31,2 proc.) ištyrus kvėpavimo funkciją nenustatoma jokių patologinių pokyčių (14, 41 – 43). Sunkiais ligos atvejais, uždegimui plintant į plaučius

parenchimą, vystosi dujų difuzijos sutrikimas, sumažėja DLCO (anglies monoksido pernašos veiksnys) rodiklio vertė (36).



2 paveikslas. Bronhektazėms būdingi pakitimai, matomi bronchoskopijos metu.

A – dešiniojo vidurinės skilties broncho spindyje pūlingas sekretas (rodyklė), B – gausus pūlingas sekretas kairiųjų viršutinės skilties bronchų spindžiuose, C – kairiojo apatinės skilties broncho išsiplėtimas (rodyklė).

Vaizdų šaltiniai: Tabata ir kt. (2019), Liu ir kt. (2021), Chao ir kt. (2015).

Gydymas

Bronhektazės – heterogeniška, galimų priežasčių bei simptomų įvairovę pasižyminti liga, todėl jai reikalingas ir kompleksinis, personalizuotas bei holistiniu požiūriu paremtas gydymas (2). Tokiam gydymui yra keliama tikslai, apimantys: 1) gyvenimo būdo rekomendacijų pateikimą ir pacientų mokymą; 2) ligą sukėlusios priežasties nustatymą ir gydymą; 3) kvėpavimo takų sekreto skystinimą ir jo pašalinimo gerinimą; 4) infekcijos kontrolę ir paūmėjimų gydymą (41). Visa tai prisideda prie patiriamų simptomų palengvinimo, ligos paūmėjimų bei tolimesnio plaučių funkcijos blogėjimo prevencijos ir lemia geresnę pacientų gyvenimo kokybę (2, 48). Pirmajam tikslui pasiekti itin svarbu pacientui suprantamai pateikti informacija apie šią ligą ir jos ypatumus, jog jis galėtų tinkamai vertinti savo būklę, atpažinti ligos paūmėjimus, dalyvauti sprendimų dėl gydymo priėmimo procese (2).

Siekiant išvengti paūmėjimų ir sumažinti sunkių kvėpavimo takų infekcijų riziką, visiems bronhektazėmis sergantiems pacientams rekomenduojama kasmetinė vakcinacija nuo gripo, pneumokokinės ir COVID – 19 viruso sukeltos infekcijos (2, 20, 21, 27). Tiek kardiovaskulinių ligų, paplitusių tarp bronhektazėmis sergančiųjų, prevencijai, tiek plaučių funkcijos gerinimui ir kvėpavimo takų uždegimo slopinimui naudingas pacientų paskatinimas mesti rūkyti (2, 20, 27, 41). Taip pat sergančiųjų būklės gerinimui svarbus tampa patarimas užsiimti reguliaria fizine veikla bei palaikyti normalią kūno masę, jei reikia, įtraukiant ir dietologo konsultacijas, kadangi ne tik didelis kūno masės indeksas (KMI), bloginantis paciento būklę, bet ir per mažas KMI yra susijęs su blogesne bronhektazinės ligos baigtimi (27).

Be abejo, itin svarbi bronhektazių gydymo dalis – ligą sukėlusios priežasties nustatymas ir gydymas. Jei bronhektazių priežastis yra cistinė fibrozė, gydymui skirtini cistinės fibrozės transmembraninio laidumo reguliatoriaus modulatoriai (2, 41). Imunodeficitinės būklės koreguojamos pakeičiamąja imunoglobulinų terapija, o alerginė bronchopulmoninė aspergiliozė gydoma sisteminio poveikio gliukokortikoidais bei priešgrybeliniais preparatais (2). Bronchoskopijos metu gali būti šalinamas lokalių bronhektazių išsivystymą sukėlęs kvėpavimo takų svetimkūnis (2). Bronhektazes sukėlusį ne tuberkuliozės mikobakterijų sukeltą plaučių ligą gydoma specifiniais antibakterinių vaistų deriniais (2, 41). Ligos priežasties identifikavimas ir gydymas retina bronhektazių paūmėjimų dažnį, gerina plaučių funkciją ir stabdo ligos progresavimą (2).

Veiksmingas sekreto pašalinimas iš kvėpavimo takų – dar vienas esminis bronhektazinės ligos gydymo tikslas, kurio siekiant visiems šia liga sergantiems pacientams yra rekomenduojamos įvairios kvėpavimo takų išsivalymą skatinančios priemonės (2, 20, 21, 27, 43, 49). Jų veikimas paremtas tuo, kad pasiekus pakankamą maksimalų iškvėpimo srovės greitį yra suardomi adheziniai ryšiai, susiformavę tarp gleivių sluoksnio ir kvėpavimo takų epitelio paviršiaus (49). Tai lemia gleivių atsiskyrimą, o sukūrus bent 10 proc. didesnę maksimalų iškvėpimo srovės greitį, lyginant su maksimaliu įkvėpimo srovės greičiu, skatinamas šių gleivių judėjimas proksimalia kryptimi ir jų pašalinimas (49). Labiausiai rekomenduojamoms technikoms priskiriamas bet kokios formos fizinis aktyvumas, kvėpavimo gimnastika (vieni dažniausiai siūlomų pratimų – forsuotas iškvėpimas bei aktyvus kvėpavimo technikų ciklas, apimantis ramaus kvėpavimo, gilaus įkvėpimo bei forsuoto iškvėpimo manevrus), specialių prietaisų, iškvepiant sukeliančių didelio dažnio vibraciją ir teigiamą slėgį kvėpavimo takuose, naudojimas, bei pozicinis drenažas, skirtas anksčiau minėtų technikų efektyvumui didinti (20, 21, 41). Pozicinis drenažas – tai gravitacijos jėga paremta technika, kurios metu sekreto pašalinimą iš kvėpavimo takų skatina tam tikra parinkta paciento kūno padėtis. Didžiausiam šios fizioterapinės priemonės efektyvumui pasiekti rekomenduojamas atidus krūtinės ląstos kompiuterinės tomografijos vaizdų įvertinimas, kuriais remiantis būtų galima pacientui pasiūlyti tokias pozicinio drenažo pozicijas, kurios geriausiai padėtų pašalinti sekretui iš konkrečių pažeistų bronchopulmoninių segmentų (2 priedas) (21). Tokias atsikosėjimą skatinančias technikas turėtų praktikuoti kiekvienas bronhektazėmis sergantis pacientas po 10 – 30 minučių vieną ar du kartus per dieną remisijos metu ar dažniau, ligai paūmėjus (1, 21, 41, 43). Jei anksčiau minėtos technikos yra neefektyvios ar pacientui nepriimtinos, taip pat galima apsvarstyti autogeninio drenažo (tam tikro kvėpavimo gylį ir intensyvumą parinkimo sąlygotas sekreto judėjimas ir pašalinimas), teigiamą slėgį kvėpavimo takuose iškvepiant sudarančių prietaisų ar didelio dažnio krūtinės ląstos vibracijas

sukeliančių liemenių naudojimo bei manualinių priemonių – krūtinės ląstos perkusijos delnu – atlikimo galimybes (2, 21). Pripažįstama ir pulmoninės reabilitacijos, prisidedančios prie tokių pacientų fizinio krūvio tolerancijos didinimo ir gyvenimo kokybės gerinimo, nauda (20). Ji turėtų būti siūloma pacientams, kurių fizinis aktyvumas yra apribotas dusulio ir pagal Medicinos tyrimų tarnybos (angl. *Medical Research Council* (MRC)) sukurtą dusulio skalę yra įvertinami 1 ir daugiau balų (21). Visgi, nėra įrodytas nei vienos kvėpavimo takų išsivalymą skatinančios priemonės pranašumas, lyginant su kitomis, todėl visos technikos yra efektyvios ir turėtų būti parenkamos individualiai, priklausomai nuo paciento simptomatikos, preferencijų, motyvacijos bei galimybių jas atlikti (1, 20, 21, 49). Tiesa, nors šių fizioterapinių priemonių naudojimas yra itin svarbus ir naudingas, skatinantis skreplių atkosėjimą, mažinantis kosulio dažnį, dusulio intensyvumą, o ilgalaikėje perspektyvoje – lėtinantis tolimesnį plaučių audinio pažeidimo procesą, mažinantis paūmėjimų ir hospitalizacijų dažnį bei gerinantis pacientų gyvenimo kokybę, tik vos daugiau nei pusė (51,5 proc.) bronhektazėmis sergančių žmonių teigia, jog reguliariai praktikuoja kvėpavimo takų išsivalymą skatinančias technikas savo kasdienėje rutinoje (14, 27, 49).

Jei nefarmakologinės kvėpavimo takų sekreto pašalinimą skatinančios priemonės yra neefektyvios ir pacientui išlieka sunkumas atkosėjant skreplius, svarstoma apie gleives veikiančių medžiagų vartojimo įtraukimą į gydymo planą (21, 49). Slopindami gleivių hipersekreciją ar mažindami jų klampumą, šie farmakologiniai preparatai užtikrina lengvesnį atsikosėjimą ir gerina kvėpavimo takų išsivalymą (20, 49). Pagal savo veikimo mechanizmą jie gali būti skirstomi į kelis tipus: ekspektorantai, mukolitikai ir mukokinetikai (49). Rekomenduojama pradėti nuo fizioterapinių priemonių derinimo su ekspektorantais, kurių veikimas pagrįstas kvėpavimo takuose esančių gleivių hidratacija ir, joms suskystėjus, lengvesniu atsikosėjimu (20, 27, 43). Šiai grupei priklauso per srovinį purkštuvą įkvėpiami izotoninio (0,9 proc.) arba hipertoniinio (6 – 7 proc.) natrio chlorido tirpalai, kurių abiejų vartojimas sergant bronhektazėmis ilgalaikėje perspektyvoje buvo susijęs su pagerėjusia plaučių funkcija, gyvenimo kokybe ir retesniais paūmėjimais (20, 21). Svarbu pažymėti, jog šių inhaliacijų poveikis yra trumpalaikis, todėl jos turi būti atliekamos prieš pat užsiimant kvėpavimo takų išsivalymą skatinančia fizioterapine veikla, siekiant padidinti jos efektyvumą (43, 49). Karbocisteinas bei dornazė alfa priskiriami kitai – mukolitikų – vaistų grupei, kurie atitinkamai ardydami disulfidinius ryšius tarp gleivių monomerų arba iš žuvusių uždegiminių ląstelių išsiskyrusią, gleives tirštinančią ilgagrاندę DNR, mažina gleivių klampumą (50). Nors, remiantis vaisto veikimo mechanizmu, karbocisteinas turėtų būti veiksmingas ir lengvinti pacientų atsikosėjimą, visgi trūksta atliktų tyrimų duomenų, pagrindžiančių šio vaisto naudą bronhektazinės ligos gydymui (1, 27). Todėl, jei šis vaistas vis dėlto

yra įtraukiamas į gydymo planą, rekomenduojama iš pradžių jį skirti ne ilgesniam nei 6 mėnesių laikotarpiui ir, tik stebint veiksmingumą, pratęsti vaisto vartojimą ilgesniam periodui (21, 27, 43). Tuo tarpu kito šios klasės medikamento – dornazės alfa, dar žinomos kaip rekombinantinė žmogaus deoksiribonukleazė, veiksmingumas patvirtintas tik gydant cistinės fibrozės sukeltą bronhektazinę ligą (20). Tiek BTS, tiek ERS gairėse pažymima, jog nesant patvirtintos cistinės fibrozės, dornazė alfa neturėtų būti rutiniškai skiriama bronhektazėmis sergantiems pacientams gydyti (1, 21). Dar viena gleivės veikiančių medikamentų grupė – mukokinetikai. Šiai klasei priklausančios bronchodilatatoriai veikia ne tik atpalaiduodami lygiuosius raumenis kvėpavimo takuose ir sukeldami jų išsiplėtimą, bet taip pat ir pagreitindami kvėpavimo takų virpamojo epitelio plaukelių judėjimo dažnį ir tokiu būdu suaktyvindami mukociliarinio klirenso procesą (20, 49, 51). Nepaisant to, nėra įrodymų apie trumpo veikimo ir pateikiami labai riboti įrodymai apie ilgo veikimo beta 2 adrenoreceptorių agonistų ar ilgo veikimo muskarininių receptorių antagonistų naudą bronhektazėms gydyti (43). Tad specialistai nerekomenduoja rutiniškai įtraukti bronchus plečiančių vaistų į bronhektazių gydymo schemą (1). Ilgo veikimo bronchodilatatorių inhaliacijos bronhektazine liga sergančiajam turėtų būti skiriamos tik tais atvejais, kai pacientas patiria sunkų dusulį, stipriai apribojantį jo kasdienę veiklą, ar jam taip pat yra nustatyta kvėpavimo takų obstrukcija (1, 2, 21, 27, 43). Remiantis Europos bronhektazių registro duomenimis, šiuos vaistus vartojo apie pusė visų ligonių (50,9 proc.) (14). Kadangi bronhektazinės ligos patogenezėje svarbią dalį užima kvėpavimo takuose vykstantis neutrofilinis uždegimas, neretai svarstoma ir apie priešuždegiminiu poveikiu pasižyminčių kortikosteroidų paskyrimą ligos simptomų palengvinimui bei prognozės gerinimui (20). Tačiau to daryti nerekomenduojama dėl minimalaus įrodyto klinikinio efekto ir didelės tiek vietinio, tiek sisteminio pašalinio poveikio rizikos, ypač akcentuojant didesnę pneumonijos ar ne tuberkuliozės mikobakterijų sukeltos plaučių ligos išsivystymo tikimybę (1, 2, 20, 21, 43). Įkvėpiamųjų kortikosteroidų vartojimas turėtų būti naudingas ir skiriamas tik pacientams, taip pat sergantiems bronchine astma, LOPL ar uždegiminėmis žarnų ligomis, o geriamieji kortikosteroidai kartu su priešgrybeliniais vaistais, be abejo, būtų veiksmingi alerginei bronchopulmoninei aspergiliozei gydyti (1, 20, 21, 27, 43). Visgi, Europos bronhektazių registro duomenimis, inhaliuojamieji kortikosteroidai buvo dažniausiai pacientų vartojami medikamentai, juos vartojo daugiau nei pusė tiriamųjų (51,3 proc.), o net 30,4 proc. jų nesirgo bronchine astma ar LOPL (14). Taip pat nerekomenduojama rutiniškai visiems pacientams skirti ir kitų priešuždegiminių vaistų – fosfodiesterazės 4 inhibitorių, metilksantinų, leukotrienų receptorių antagonistų, neutrofilų elastazės inhibitorių, chemokinų receptorių 2 antagonistų ar statinų, bronhektazėms gydyti (1, 21).

Infekcijos kontrolė ir ligos paūmėjimų gydymas – dar vienas be galo svarbus bronhektazinės ligos gydymo tikslas. Bronhektazių paūmėjimu laikomas staigus naujų ligos simptomų atsiradimas ar jau esamų simptomų pablogėjimas (27, 37). Sustiprėjęs kosulys, pasunkėjęs dusulys, suintensyvėjęs švokštimas, naujai pasireiškęs skrepliavimas ar pakitęs jo pobūdis, kuomet išskiriamas didesnis skreplių kiekis ar jie tampa klampesni ir pūlingi, taip pat pasireiškęs atsikosėjimas krauju, sisteminiai požymiai (karščiavimas, silpnumas, nuovargis, sumažėjęs fizinis aktyvumas), plaučių funkcijos rodiklių pablogėjimas ar naujų židinių pokyčių krūtinės ląstos rentgenogramoje atsiradimas yra vertinami kaip tipiški šios ligos paūmėjimo požymiai (20, 27, 41). Pastebėjus šiuos būklės blogėjimą rodančius požymius, indikuotinas paciento skreplių ištyrimas, skirtas kvėpavimo takuose persistuojantiems mikroorganizmams ir jų jautrumui antibiotikams nustatyti, po kurio pradedama antibakterinė terapija (20). Vaisto pasirinkimas priklauso nuo skreplių mikrobiologinio tyrimo ir antibiotikogramos rezultatų, anksčiau įvykusių paūmėjimų gydymui skirtų vaistų efektyvumo, paciento alergijos antibiotikams bei šalyje galiojančių antibakterinio gydymo skyrimo rekomendacijų (20, 27, 41, 52). Prieš gaunant mikrobiologinio tyrimo rezultatus, gali būti pradedamas empirinis gydymas antibiotikais (43). Dažniausiai pirmo pasirinkimo vaistas, pasirenkamas bronhektazių paūmėjimo gydymui, yra amoksicilinas ar amoksicilinas su klavulano rūgštimi, o jei skrepliuose aptinkama *P. aeruginosa* bakterija – skiriamas fluorochinolonų grupės vaistas ciprofloksacinas (43, 52).

Standartiškai skiriamas ne trumpesnis nei 10 – 14 dienų trukmės kursas, vaistus vartojant tabletėmis, tačiau sunkaus paūmėjimo atveju (esant hemodinaminiam nestabilumui ar išreikštai hipoksemijai), gali būti reikalingas intraveninių antibiotikų (pavyzdžiui, aminoglikozidų, III kartos cefalosporinų, fluorochinolonų) skyrimas (1, 20, 27, 41). Taip pat, ligai paūmėjus, siekiant palengvinti skreplių pašalinimą, rekomenduojama taikyti manualines kvėpavimo takų išsivalymą skatinančias priemones bei apsvarstyti protarpinio teigiamo slėgio ar neinvazinės plaučių ventiliacijos pritaikymą, kad dūstantys pacientai nepatirtų kvėpuojant patiems tenkančio krūvio ir lengviau toleruotų ilgesnį gydymo kursą bei galėtų atlikti pozicinį drenažą (21).

Jei nepaisant kvėpavimo takų išsivalymą skatinančių priemonių ir identifikuotų bronhektazių priežasčių bei paūmėjimų gydymo, fiksuojami trys ar daugiau ligos paūmėjimo epizodų per metus, siūloma pacientui skirti ilgalaikį (trunkantį 3 mėnesius ir ilgiau) gydymą antibiotikais, juos parenkant pagal skreplių mikrobiologinio tyrimo rezultatus (1, 21, 27, 43, 52). Jei paciento kvėpavimo takuose nustatoma lėtinė persistuojanti *P. aeruginosa* infekcija, rekomenduojama skirti ilgalaikį gydymą inhaliuojamu antibiotiku kolistinu ar, esant kontraindikacijų, antros eilės vaistu – inhaliuojamu tobramicinu ar gentamicinu (21, 43, 53). Įkvepiama vaistų forma naudinga tuo, jog tokiu būdu

antibakterinė medžiaga iš karto patenka į infekcijos vietą, kur pasiekama didelė vaisto koncentracija, išvengiama sisteminio toksiškumo reiškinių, o taip pat, kaip rodo tyrimų su inhaliuojamaisiais antibiotikais rezultatai, jų vartojimas statistiškai reikšmingai sumažina bakterijų kiekį kvėpavimo takuose ir yra susijęs su ligos paūmėjimų dažnio mažėjimu (20). Visgi, jei pacientas minėtų medikamentų dėl esančių kontraindikacijų, netoleravimo ar kitų priežasčių vartoti negali, kaip alternatyva rekomenduojama ilgalaikė terapija geriamaisiais makrolidų klasės vaistais (azitromicinu ar eritromicinu) (1, 21, 27). Pastarieji medikamentai pasižymi imunomoduliaciniu poveikiu, apimančiu gleivių gamybos bei bioplėvelių formavimosi slopinimą, uždegiminių mediatorių supresiją ir neutrofilų sąlygojamo plaučių pažeidimo stabdymą bei mukociliarinio klirenso gerėjimą (20, 48). Įrodyta, jog jų vartojimas yra naudingas sergantiesiems lėtinėmis plaučių ligomis, taip pat ir bronhektazėmis, kadangi ilgalaikėje perspektyvoje lemia ligos paūmėjimų dažnio retėjimą, laikotarpio tarp paūmėjimų ilgėjimą ir geresnę pacientų gyvenimo kokybę (2). Tačiau skiriant vaistą išlieka ir tam tikra rizika, susijusi su galimu makrolidų nepageidaujamu poveikiu. Jų vartojimas pacientams gali sukelti klausos sutrikimus, QT intervalo prailgėjimą, galintį lemti gyvybei pavojingų aritmijų, tokių kaip *Torsades de Pointes*, išsivystymą, taip pat virškinamojo trakto veiklos sutrikimą rodančius simptomus (pykinimą, vėmimą, viduriavimą, pilvo skausmą) ir, be abejo, yra susijęs su galimu bakterijų atsparumo makrolidams išsivystymu (2, 27, 54). Rezistentiškumo problema itin aktuali ir tuo atžvilgiu, jog ilgalaikis šių antibiotikų vartojimas gali paskatinti ir makrolidams atsparios ne tuberkuliozės mikobakterijų padermės atsiradimą, o tai yra labai svarbu, nes makrolidai sudaro ne tuberkuliozės mikobakterijų sukeltos plaučių ligos gydymo pagrindą (20, 27). Todėl prieš inicijuojant ilgalaikį gydymą makrolidais, siūloma įsitikinti, jog paciento kvėpavimo takuose nėra aktyvios šių bakterijų sukeltos infekcijos ir gydymą pradėti tik paėmus skreplių mikrobiologiniam ištyrimui bei gavus neigiamą mikobakterijų pasėlio rezultatą (21, 27, 48). Gydymą makrolidų klasės vaistais apsunkina ir tai, jog dėl aritmijų rizikos reikalingas dažnas ir atidus tokių pacientų elektrokardiogramos atlikimas ir vertinimas bei kitų vaistų, galinčių sukelti QT intervalo prailgėjimą (pavyzdžiui, ciprofloksacino) nutraukimas ir vengimas (54). Tad nepaisant įrodyto makrolidų veiksmingumo bronhektazių gydymui, minėto šalutinio poveikio bei mikroorganizmų atsparumo šiai vaistų klasei išsivystymo rizika klinikinėje praktikoje neretai lemia ribotą makrolidų skyrimą bronhektazėms gydyti (54). Skreplių mikrobiologinio tyrimo metu išauginus kitus bakterinius infekcijos sukėlėjus, tačiau nenustačius kvėpavimo takų kolonizacijos *P. aeruginosa* bakterijomis, rekomenduojama ilgalaikė terapija azitromicinu ar eritromicinu, o esant kontraindikacijų vartoti makrolidus ar jų netoleruojant, svarstoma apie įkvepiamo gentamicino ar geriamojo doksiciklino (ar kito konkretų identifikuotą

sukėlėją veikiančio antibiotiko) skyrimą (21). Jei bronchektazėmis sergančiam pacientui nepaisant pirmos eilės antibakterinių vaistų (esant patvirtintai lėtinei *P. aeruginosa* infekcijai – įkvėpiamųjų kolistino, tobramicino ar gentamicino, o identifikavus kitus patogenus – geriamųjų makrolidų) vartojimo, toliau kartojasi dažni ligos paūmėjimai, svarstoma apie dvigubą antibakterinę terapiją inhaliuojamo antibiotiko ir geriamojo makrolido deriniu (1, 21, 27). Nesant klinikinio efekto ir šio gydymo fone fiksuojant 5 ir daugiau bronchektazinės ligos paūmėjimų per metus, sprendžiama dėl ilgalaikio, reguliaraus, cikliško intraveninių antibiotikų skyrimo 2 – 3 mėnesių intervalais (21).

Svarbu pažymėti, kad *P. aeruginosa* bakterijos identifikavimas iš kvėpavimo takų paimtoje tiriamojoje medžiagoje yra reikšmingas ne tik dėl kitokio pirmos eilės antibakterinių vaistų parinkimo ilgalaikiai terapijai, bet ir dėl to, jog tai lemia blogesnę paciento prognozę, tris kartus didesnę mirštamumo riziką, išaugusią hospitalizacijos riziką bei blogesnę gyvenimo kokybę (43). Dėl šių priežasčių pirmą kartą nustatčius *P. aeruginosa* bakterijų augimą pasėlyje iš kvėpavimo takų sekreto tiriamosios medžiagos ar pakartotinai išaugus bakterijų kultūrai po buvusio neigiamo pasėlio rezultato, siūlomas eradikacinis antibakterinis gydymas (1, 21, 27). Pirmos eilės vaistas šiam tikslui pasiekti – geriamasis fluorochinolonas ciprofloksacinas (500 – 750 mg du kartus per dieną), vartojamas 14 dienų laikotarpyje, po kurio kartojamas skreplių mikrobiologinis tyrimas (1, 21). Stebint išliekantį bakterijų augimą, tęsiamas eradikacinis gydymas antros eilės medikamentais (kurie gali būti skiriami ir kaip alternatyva pirmos eilės gydymui) – intraveniniu antipseudomoniniu poveikiu pasižyminčiu betalaktaminiu antibiotiku (su ar be intraveninio aminoglikozido), vartojamu dvi savaites, po kurio seka 3 mėnesių trukmės terapija įkvėpiamu gentamicinu, kolistinu ar tobramicinu (21, 27). Jei baigus šį gydymą, pasėlyje toliau izoliuojama *P. aeruginosa* bakterijų kultūra, ypač jei vienerių metų laikotarpiu gaunami du ar daugiau teigiamų pseudomonų pasėlio rezultatų, tarp kurių yra bent 3 mėnesių tarpas, patvirtinama lėtinė *P. aeruginosa* sukelta kvėpavimo takų infekcija, o tuomet jau svarstoma apie ilgalaikį gydymą inhaliuojamaisiais antibiotikais, aptartą anksčiau (1, 27). Tuo tarpu mikrobiologinio tyrimo metu pirmą kartą identifikavus kitus kvėpavimo takų patogenus, eradikacinis antibakterinis gydymas yra nerekomenduojamas, o tai grindžiama tyrimų rezultatų, įrodančių tokios terapijos naudą, stoka bei šių mikroorganizmų sukeltos infekcijos asociacijos su blogesne ligos prognoze nebuvimu (1).

Chirurginis gydymo būdas, nors ir įmanomas, tačiau bronchektazių atveju pasirenkamas retai. Jis galimas tiems pacientams, kurių liga yra lokali ir pažeidžianti tik tam tikrą plaučio dalį, tuo siekiant pašalinti ligos pažeistus ir nebefunkcionuojančius plaučio segmentus ir apsaugoti nuo ligos plitimo į gretimas zonas (1, 2, 21, 41). Kartais rezekcinis gydymas tinkamas ir esant labiau išplitusiai ligos formai, jei nepaisant optimalaus gydymo, pacientą toliau vargina nuolatiniai simptomai ir dažni ligos

paūmėjimai, o didžiąją dalį bronchektazių pažeistos plaučio srities įmanoma chirurgiškai pašalinti (48). Sprendimą dėl tinkamumo operaciniam gydymui turėtų priimti daugiadalykinė komanda, sudaryta iš pulmonologo, krūtinės chirurgo bei anesteziologo, kurie, remdamiesi prieš operaciją atlikto kardiopulmoninio krūvio testo rezultatais, įvertina paciento rezervines galimybes (21). Dažniausiai šalinama viena plaučio skiltis (lobektomija), tačiau aprašyta ir kitų operacijų tipų, pavyzdžiui, kai, sergant bronchektazėmis, buvo pašalintas vienas plaučio segmentas ar visas plautis (1). 65 metų ir jaunesni pacientai, sergantys terminalinės stadijos bronchektazine liga, jei jų išmatuotas FEV₁ rodiklis yra mažesnis nei 30 proc. ir būklė kliniškai yra nestabili arba, nepaisant optimalaus gydymo režimo, stebimas staigus progresuojantis kvėpavimo funkcijos blogėjimas, gali būti įtraukiami į kandidatų plaučių transplantacijai sąrašą (2, 21). Jeigu kartu su plaučių funkcijos blogėjimu nustatomi ir papildomi rizikos veiksniai, tokie kaip masyvi hemoptizė, sunki antrinė plautinė hipertenzija, būklės paūmėjimas anamnezėje, dėl kurio teko gydyti intensyvios terapijos skyriuje, ar kvėpavimo nepakankamumas, ypač su neinvazinės plaučių ventiliacijos poreikiu, tokiems pacientams plaučių transplantacijos galimybė galėtų būti apsvarstoma ir anksčiau, neatitinkant aukščiau nurodytos FEV₁ rodiklio vertės (21).

Taigi, bronchektazių gydymo algoritmas yra kompleksinis ir gana sudėtingas, tačiau svarbiausi jo žingsniai yra: 1) nustatytos bronchektazių priežasties specifinis gydymas, kvėpavimo takų išsivalymą skatinančios priemonės, pulmoninė reabilitacija, laiku pradėtas ir tinkamas paūmėjimų antibakterinis gydymas; 2) gleives veikiančių vaistų (mukolitikų, mukokinetikų ar ekspektorantų) įtraukimas, jei nepaisant anksčiau minėtų priemonių, fiksuojami 3 ir daugiau paūmėjimų per metus; 3) ilgalaikė inhaliuojamo antipseudomoninio antibiotiko arba geriamojo makrolido terapija (esant *P. aeruginosa* kolonizacijai) ar ilgalaikė geriamųjų makrolidų ar kitų tikslinių antibakterinių vaistų terapija (esant kitų patogeninių mikroorganizmų augimui pasėlyje), jei nepaisant anksčiau minėtų priemonių, fiksuojami 3 ir daugiau paūmėjimų per metus; 4) ilgalaikė geriamojo makrolido ir inhaliuojamo antibiotiko dviguba terapija, jei nepaisant anksčiau minėtų priemonių, fiksuojami 3 ir daugiau paūmėjimų per metus; 5) svarstomas reguliarus intraveninių antibiotikų skyrimas 2 – 3 mėnesių intervalais, jei nepaisant anksčiau minėtų priemonių, fiksuojami 5 ir daugiau paūmėjimų per metus (21). Maža dalis pacientų, sergančių neišplitusia ligos forma, gali tapti kandidatais chirurginiam gydymui, o dalis jų – atitinkantys tam tikrus nustatytus kriterijus – gali būti siūlomi plaučių transplantacijos operacijai. Tikėtina, jog ateityje svarbią dalį bronchektazių gydyme užims vaistai, kurių poveikis nukreiptas į neutrofilų funkcijos slopinimą (2). Šiuo metu jau vyksta tokio vaisto – brensokatibo – klinikiniai tyrimai. Tai yra fermento dipeptidil – peptidazės 1, atsakingo už plaučių pažeidimą sukeliančių neutrofilų serino

proteazių aktyvaciją, dalinis inhibitorius, su kuriuo jau atliktų tyrimų rezultatai atskleidė, jog šis vaistas reikšmingai sumažino ligos paūmėjimų dažnį, nesukeldamas sunkaus pašalinio poveikio (48). Tad, tikimasi, jog klinikiniai tyrimai bus tęsiami, o tolimesnės studijos bronhektazių gydymo srityje bus nukreiptos į daug žadančių imuninį atsaką moduluojančių vaistų kūrimą (2, 48).

Prognozė

Pacientų prognozę nemaža dalimi lemia ligos sunkumas. Jam įvertinti gali būti naudojamos dvi priemonės – Bronhektazių sunkumo indeksas (BSI) bei FACED skalė, vertinanti tokius rodiklius kaip FEV₁ reikšmė, amžius, *P. aeruginosa* kolonizacija, bronhektazių išplitimas bei dusulio sunkumas (21). Vis dėlto, į FACED skalę neįtrauktas ligos paūmėjimų dažnio vertinimas, daugelio specialistų laikomas pagrindiniu modifikuojamu ligos sunkumą lemiančiu veiksniu bei ateityje įvyksiančių paūmėjimų prediktoriumi, todėl daugelis atliktų tyrimų rodo, jog ši skalė nepakankamai gerai prognozuoja bronhektazėmis sergančių pacientų mirštamumą ir siūlo pirmenybę teikti BSI skalei (21). Bronhektazių sunkumo indeksas apskaičiuojamas įvertinant tokius kintamuosius kaip amžius, KMI, FEV₁ reikšmė, įvykusios hospitalizacijos dvejų metų laikotarpyje, paūmėjimų skaičius per pastaruosius 12 mėnesių, dusulio sunkumas, kolonizacijos mikroorganizmais statusas ir radiologiniai radiniai, suteikiant jiems atitinkamą balų skaičių. Pagal susumavus gautą bendrą balų skaičių bronhektazinė liga skirstoma į lengvą, vidutinę ir sunkią, o kiekvienai šių kategorijų yra apskaičiuota prognozuojama mirštamumo ir hospitalizacijos rizika vienerių bei ketverių metų laikotarpiu (21). Lyginant šiuos skaičius, pastebima akivaizdi ligos sunkumo įtaka prognozei – prognozuojama mirštamumo rizika ketverių metų laikotarpiu sunkia ligos forma sergantiesiems yra 5,5 karto didesnė nei lengvos ligos eigos atveju. Detali BSI apskaičiavimo sistema bei prognozuojama rizika pagal ligos sunkumą pateiktos 3 priede (21). Trombocitozė – dar vienas bronhektazinės ligos prognozei įtakos turintis veiksnys (55, 56). Atliktų tyrimų duomenimis, padidėjęs trombocitų skaičius stabilios sergančiųjų būklės metu buvo reikšmingai susijęs su sunkesne ligos eiga, blogesne pacientų gyvenimo kokybe, didesniu mirštamumu bei didesne hospitalizacijos rizika dėl sunkių paūmėjimų vienerių metų laikotarpiu (56). Įrodyta ir nuo rūkymo nepriklausanti padidėjusi plaučių vėžio išsivystymo rizika bronhektazėmis sergantiesiems, tai siejant su lėtinio sisteminio uždegiminio proceso ir plaučių randėjimo paskatinta piktybinio proceso indukcija (57, 58). Tad, jei liga yra sunkios eigos, asocijuota su trombocitoze bei tokiomis pirminėmis ligomis kaip cilijų diskinezija ar cistinė fibrozė, ji bus blogos prognozės, linkusi progresuoti, galiausiai galinti sukelti plaučių absceso, empiemos, septicemijos, lėtinės plautinės širdies, kvėpavimo nepakankamo ar kitų komplikacijų išsivystymą, tačiau lengva ligos

forma, ypač laikantis paskirto gydymo režimo, pasižymi santykinai gera prognoze ir ne trumpesne prognozuojama gyvenimo trukme nei sveikų asmenų populiacijoje (41, 43, 52).

KLINIKINIO ATVEJO APRAŠYMAS

2023 m. rugsėjo mėn. 77 m. moteris, serganti bronhektazėmis, atvyko pakartotinei planinei ambulatorinei gydytojo pulmonologo konsultacijai. Pacientei liga nustatyta 2017 metų lapkričio mėn., kuomet nesant jokių simptomų, profilaktinio sveikatos patikrinimo metu, atlikus krūtinės ląstos rentgenogramą, o vėliau, nustatytiems pokyčiams patikslinti, ir krūtinės ląstos kompiuterinės tomografijos (KT) tyrimą, juose aptikti bronhektazėms būdingi pakitimai: dešiniojo plaučio S3 segmente pumpuruoto medžio vaizdas, bronchiolito požymiai, dešiniojo plaučio S4 ir S5 segmentuose bei kairiojo plaučio liežuvinėje skiltyje iki periferijos stebėtos bronhektazės. Taip pat abiejuose plaučiuose, daugiau dešiniajame, aptikti iki 8 mm dydžio židiniai. Fibrobronchoskopija parodė atrofišką bronchų gleivinę, plačias pogleivio liaukų angas, nedidelį kiekį gleivingo sekreto bronchuose, kosint pūlingas sekretas iš smulkesnių bronchų nesiskyrė. Siekiant įvertinti galimą tuberkuliozės ar atipinių mikobakterijų persistavimą kvėpavimo takuose, paimtas bronchų aspiratas mikrobiologiniam tyrimui. Iš minėtos tiriamosios medžiagos atliktame pasėlyje tiek skystojoje, tiek standžiojoje terpėje išaugo atipinės rūgščiai atsparios bakterijos, imunochromatografiniu metodu identifikuota *Mycobacterium avium* (*M. avium*). Remiantis patvirtintomis gydymo gairėmis, šiai bakterijai eradikuoti paskirta triguba terapija etambutolio, rifampicino ir klaritromicino deriniu, vartojant vaistus tris kartus per savaitę. 2018 m. birželio mėn. pakartojus mikrobiologinį tyrimą iš naujai paimto bronchų aspirato, pasėlyje mikobakterijos neišaugo, todėl gydymas buvo tęstas dar 12 mėn. nuo neigiamo pasėlio rezultato gavimo (iš viso 1,5 metų nuo gydymo pradžios).

Gydymą pabaigus, 2019 m. birželio mėn. pakartotas krūtinės ląstos KT tyrimas, kuriame be išliekančių židinių pakitimų bei bronhektazių abiejuose plaučiuose, taip pat aptikti ir nauji židiniai dešiniajame plautyje. Dėl neigiamos radiologinės dinamikos, pakartotinai atliktas fibrobronchoskopijos tyrimas, paimant bronchoalveolinio lavažo (BAL) skysčio citologiniam bei mikrobiologiniam ištyrimui. BAL skysčio pasėlyje išaugintos geltonos, vientisos atipinių rūgščiai atsparių bakterijų kolonijos ir molekuliniiais metodais vėl patvirtinta *M. avium*, o citologiniame tyrime aptiktas padidėjęs santykinis neutrofilų kiekis (58 proc., normos intervalas < 5 proc.), sumažėjęs makrofagų kiekis (25 proc., normos intervalas > 80 proc.) bei rasta rūgščiai atsparių bakterijų. Remiantis minėtais radiniais, patvirtintas *M. avium* sukeltos plaučių ligos židininės ir bronhektazinės formos recidyvas. Nuspręsta atnaujinti anksčiau skirtą gydymą etambutoliu, rifampicinu bei klaritromicinu, tačiau pacientė dėl patiriamo

nepageidaujamo vaistų poveikio – didelio bendro silpnumo, pykinimo, viduriavimo – po trijų savaičių vaistų vartojimą nutraukė.

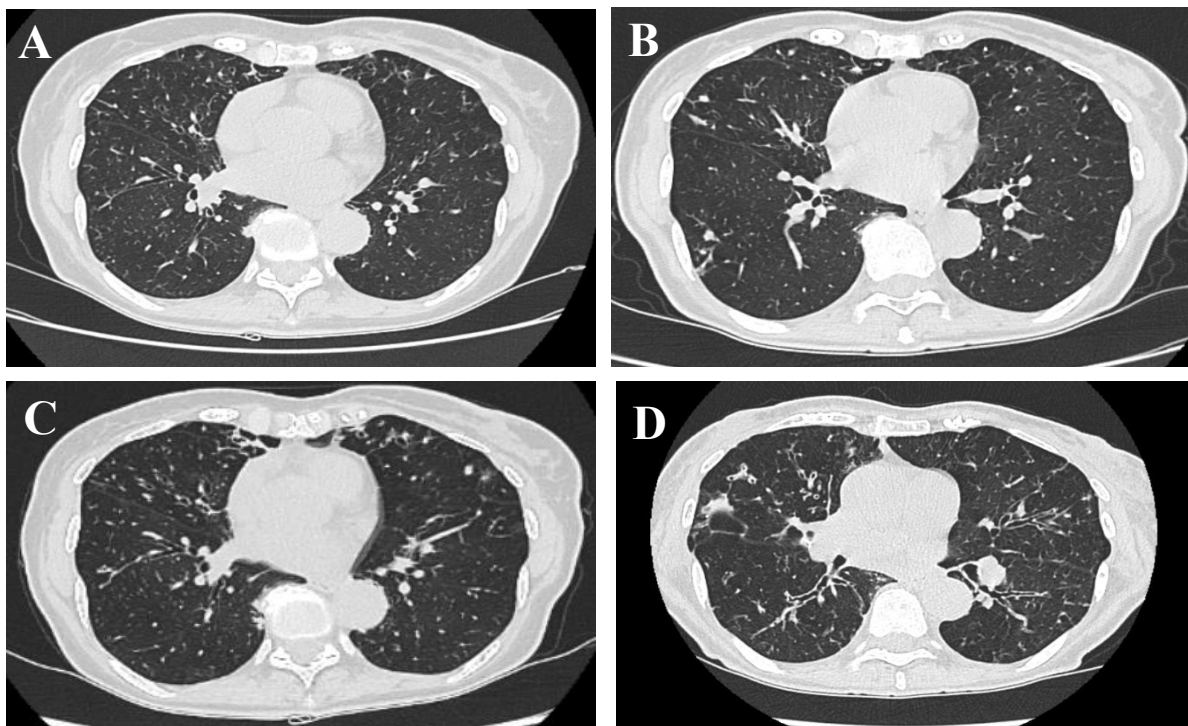
Tų pačių metų liepos mėn. moteris išsakė naujai atsiradusius simptomus – pradėjo varginti bendras silpnumas, kosulys, nuolatinis noras atsikrenkšti, svorio kritimas (maždaug 8 kg per pusmetį), pasunkėjo kvėpavimas. Toliau tiriant dėl ligos priežasties bei įtariamo imuninės sistemos pažeidimo, pacientė nukreipta alergologo – klinikinio imunologo konsultacijai. Atlikti išsamūs laboratoriniai tyrimai ląstelinio bei humoralinio imuniteto būklei įvertinti: serumo baltymų elektroforezė atskleidė gama frakcijos baltymų trūkumą (4,8 g/l, normos intervalas 8,0 – 13,5 g/l), o imunofiksacijos metu stebėtas imunoglobulino (Ig) A bei imunoglobulino G1, G2 ir G4 klasių deficitas (4 priedas). Atsižvelgiant į tai, pacientei diagnozuota įprastinė kintama hipogamaglobulinemija ir nuspręsta pradėti gydymą pakaitine žmogaus normaliojo imunoglobulino terapija 20 g intravenine infuzija kartą per mėnesį. Gydymas tęstas apie vienerius metus, 2020 m. jis nutrauktas dėl pacientės neatvykimo kontroliniam vizitui.

Išliekant minėtiems nusiskundimams toliau vykdytas moters sveikatos būklės ir ligos eigos stebėjimas dinamikoje: 2020 m. atliktoje krūtinės ląstos KT aptikti nauji ir anksčiau nustatyti padidėję židiniai, bronhektazės – be ryškios neigiamos dinamikos; 2021 m. rugpjūčio mėn. krūtinės ląstos rentgenogramoje abipus stebėti daugybiniai smulkūs, vietomis susilieję židiniai. Kartotas imunoglobulinų koncentracijos tyrimas: 2021 m. IgG – normos ribose (8 g/l, normos intervalas 7,0 – 16,0 g/l), IgA sumažėjęs; 2022 m. visų tirtų imunoglobulinų koncentracijos buvo normos intervaluose, todėl pakaitinės imunoglobulinų terapijos atnaujinimo indikacijų nenustatyta. 2020 – 2022 m. pacientė kasmet atvykdavo į kontrolinius vizitus pas pulmonologą, jų metu būklė buvo stabili, išliko silpnumas, svorio kritimas, tačiau moteris neišsakė tokių simptomų kaip kosulys ar skrepliavimas. Apsilankymų metu rekomenduota nuolatinė kvėpavimo takų gimnastika, kasmetinė vakcinacija nuo gripo ir COVID–19 infekcijos, respiracinių infekcijų vengimas, taip pat pacientė informuota apie ligos paūmėjimo atpažinimą bei gydymo metodiką. Moteriai atsisakius, gydymas dėl *M. avium* neatnaujintas.

Ilgą laiką pacientės savijauta išliko patenkinama, o būklė – stabili. Tačiau 2023 m. gegužės mėn. moters būklė pablogėjo. Ji sukarščiavo, pajuto pasunkėjusį kvėpavimą bei stiprų kosulį, todėl kreipėsi į gydytoją, kuris diagnozavo bronhektazių paūmėjimą. Pacientė buvo hospitalizuota Infekcinių ligų ligoninėje ir gydyta amoksicilinu su klavulano rūgštimi. Praėjus keliems mėnesiams (2023 m. liepos mėn.) pacientei diagnozuota pneumonija, fiksuotas antrasis bronhektazių paūmėjimo epizodas. Atliktas diagnostinis bronchoalveolinis lavažas, o mikrobiologinių tyrimų metu vėl identifikuota *M. avium* bei *Haemophilus influenzae*, pastaroji buvo eradikuota gydant moksifloksacinu. Nuo to laiko

pacientės savijauta gerokai pablogėjo – atsirado dusulys fizinio krūvio metu, gausnis skrepliavimas klampiais skrepliais, tapo sunku atsikosėti. Atsižvelgiant į pasunkėjusią simptomatiką, bronhektazių gydymas papildytas bronchus plečiančių vaistų umeklidino ir vilanterolo (ilgai veikiančių muskarininių receptorių antagonistų ir beta – 2 adrenoreceptorių agonistų) deriniu. 2023 m. rugsėjo mėn., vizito pas pulmonologą metu, pacientė atžymėjo teigiamą vaistų poveikį, palengvėjusį atsikosėjimą bei rečiau juntamą dusulį. Kadangi alergologo paskirtuose tyrimuose, skirtuose antikūnų prieš stabligės, difterijos ir polisacharidinę pneumokokinę vakciną koncentracijai įvertinti, nustatytas šių antikūnų deficitas, pacientė nukreipta vakcinacijai nuo minėtų patogenų sukeliamų infekcijų.

Iš gyvenimo anamnezės žinoma, jog pacientė taip pat serga rožine, yra nustatyta mazginė IB stadijos struma (eutirozės būklėje), dešiniojo antinksčio adenoma, po antibiotikų terapijos bronhektazių paūmėjimui gydyti, moteris sirgo *Clostridioides difficile* sukeltu enterokolitu. Dėl ryškaus svorio kritimo konsultuota dietologo, nustatytas hipoproteinemiją, rekomenduota hiperkalorinė baltymais praturtinta dieta, epizodinis kasos fermentų vartojimas, pateiktos maitinimosi rekomendacijos. Moteris reguliariai užsiima aktyvia fizine veikla, 3 kartus per dieną atlieka kvėpavimo mankštas, žalingus įpročius neigia. Šeimoje sergančių bronhektazėmis nebuvo.



3 paveikslas. Pacientės krūtinės ląstos kompiuterinės tomografijos vaizdų dinamika. Matomos abiejų plaučių bronhektazės bei židininiai pakitimai skirtingais ligos etapais: 2017 m. lapkričio mėn., diagnozės nustatymo metu (A), 2019 m. birželio mėn., baigus *M. avium* sukeltos infekcijos gydymo kursą (B), 2020 m. balandžio mėn. (C) ir 2023 m. gegužės mėn. (D) pakartotinai atliekant tyrimą ligos dinamikai vertinti.

Objektyviai pacientė įvertinta kaip asteninio kūno sudėjimo, atrofiškais raumenimis, apskaičiuotas kūno masės indeksas (KMI) – 17 kg/m². Plaučiuose išklaudyta vezikulinis alsavimas, traškantys bronhektazėms būdingi karkalai abipus. Kvėpavimo dažnis 16 k./min. Atliktas išsamus plaučių funkcijos tyrimas, nustatyta lengva bronchų obstrukcija (FEV₁/FVC 61,19, normos intervalas 63,79 – 85,15; FEV₁ 75 proc.), lengvas dujų difuzijos sutrikimas (DLCO 5,35 mmol/min/kPa (73 proc. nuo būtinojo dydžio), normos intervalas 5,39 – 9,23 mmol/min/kPa), plaučių tūriai įvertinti kaip normalūs. Pakartotoje krūtinės ląstos KT abiejuose plaučiuose stebėti židininiai pakitimai bei bronhektazės su bronchų sienelių sustorėjimu bei turiniu bronchuose.

Remiantis teigiama klinikinių simptomų dinamika gydymo bronchus plečiančiais vaistais fone, toliau pratęstas umeklidino/vilanterolo 55/22 mikrogramų inhaliacijų skyrimas vieną kartą per dieną. Dėl išliekančios *M. avium* sukeltos infekcijos plaučiuose ir negydant didėjančios ligos paūmėjimo rizikos, siūlytas mikobakteriozės gydymas, tačiau pacientė atnaujinti gydymą kategoriškai atsisakė.

Bronhektazių gydymui bei ligos kontrolei taip pat rekomenduota kvėpavimo bei kūno raumenis stiprinanti mankšta, sveikas gyvenimo būdas bei visavertė mityba, respiracinių infekcijų profilaktika, pabrėžta tolimesnio alergologinio ištyrimo svarba. Tolimesniam būklės stebėjimui suplanuoti reguliarūs kontroliniai vizitai pas pulmonologą bei radiologinių tyrimų atlikimas ligos eigos dinamikai vertinti.

KLINIKINIO ATVEJO APTARIMAS

Ne tuberkuliozės mikobakterijų (NTM) sukelta plaučių liga – vandenyje, dirvožemyje, maiste ir praktiškai visoje išorinėje aplinkoje randamų patogeninių mikroorganizmų sukeliamą oportunistinę infekciją, sudaranti iki 80 – 90 proc. visų NTM sąlygotų susirgimų (59). Dažniausiai šios kvėpavimo takų ligos pasireiškimas siejamas su NTM priklausančiomis lėtai augančiomis *Mycobacterium avium* ir *Mycobacterium kansasii* bei greitai augančia *Mycobacterium abscessus* bakterija (60). Sveiki asmenys NTM sąlygota plaučių infekcija serga retai, dažniausiai liga išsivysto turintiems tam tikrą rizikos veiksnių – sergantiems lėtinėmis struktūrinėmis plaučių ligomis (LOPL, lėtiniu bronchitu, bronhektazėmis, plaučių vėžiu, cistine fibroze, pneumokonioze ar esant būklei po persirgtos tuberkuliozės) ar imuninės sistemos sutrikimais (59, 60). Bronhektazės ir NTM sąlygota plaučių liga yra neabejotinai tarpusavyje susijusios: nors įprastai pabrėžiama, jog sergant bronhektazėmis įvykę struktūriniai pokyčiai kvėpavimo takuose ir sutrikęs mukociliarinis klirensas tampa predispoziciniais veiksniais ne tuberkuliozės mikobakterijų sukeltos infekcijos išsivystymui, visgi, yra duomenų, jog ir pati NTM infekcija savo ruožtu gali sąlygoti bronhektazinių pakitimų atsiradimą (27, 60, 61).

Sergamumas ne tuberkuliozės mikobakterijų sukeliama plaučių liga pasaulyje, o ypač tarp sergančiųjų lėtinėmis plaučių ligomis, sparčiai auga (62). NTM kultūros išauginimas pasėlyje, skirtingų registrų duomenimis, būdingas nuo 1 iki 63 proc. bronhektazėmis sergančių pacientų, todėl tiek BTS, tiek ERS gairėse rekomenduojama visų pirmą kartą nustatytų bronhektazių atveju paimti skreplių mėginį mikrobiologiniam ištyrimui dėl NTM (1,18,21,62,63).

Yra žinomos dvi NTM sukeltos plaučių ligos formos (60, 63, 64). Pirmajai – ertminei formai – būdinga greitai progresuojanti eiga, ertminis viršutinių plaučių skilčių pažeidimas, o dažniausiai ji nustatoma vidutinio amžiaus rūkantiems (ar anksčiau rūkusiems) vyrams, sergantiems LOPL, pneumokonioze ar kitomis lėtinėmis plaučių ligomis (60, 63). Visgi, kaip ir nurodo pavadinimas, su bronhektazėmis įprastai siejama antroji, židininė – bronhektazinė, ligos forma, kuri būdingesnė vyresnėms, pomenopauzinio amžiaus, nerūkančioms, asteniško kūno sudėjimo moterims, neretai sergančioms skolioze, mitralinio vožtuvo prolapsu, su stebimu sąnarių hiperomobilumu ar įdubusia krūtine (*pectus excavatum*), tačiau iki tol nesirgusioms plaučių ligomis (59 – 61). Tai patvirtina ir atliktų tyrimų rezultatai, rodantys, jog bronhektazėmis sergantys pacientai, kurių kvėpavimo takuose buvo identifikuotos NTM, dažniau buvo moteriškos lyties, vyresnio amžiaus diagnozės nustatymo metu, dažniau sergantys gastroezofaginio reflukso liga bei T ir B limfocitų imunodeficitais, rečiau patiriantys bronhektazių paūmėjimus bei su apskaičiuotu mažesniu KMI, lyginant su bronhektazėmis be nustatytų NTM sergančiųjų populiacija (12, 65). Šių mikobakterijų sąlygojama plaučių liga diagnozuojama remiantis klinikiniais (respiracinės sistemos ligoms būdingi simptomai ir paneigtos kitos galimos jų priežastys), radiologiniais (krūtinės ląstos KT matomos daugiažidininės bronhektazės bei daugybiniai židininiai pakitimai) ir mikrobiologiniais kriterijais (teigiamas ne tuberkuliozės mikobakterijų pasėlis iš mažiausiai 2 skreplių ėminių arba bent vienas teigiamas NTM pasėlis iš bronchoalveolinio lavažo ar bronchų aspirato ėminio, arba NTM plaučių ligą pagrindžiantis histologinis vaizdas plaučių biopsijoje kartu su bent vienu teigiamu pasėliu iš biopsinės medžiagos ar skreplių ėminio) (27).

Aprašyta pacientė atitiko tipinio NTM sukeltos plaučių ligos židininė – bronhektazine forma sergančiojo fenotipinį vaizdą. Moteris buvo vyresnio amžiaus (77 m.), asteniško kūno sudėjimo, taip pat iki tol niekuomet nerūkusi ir nesirgusi lėtinėmis plaučių ligomis. Minėtai moteriai bronhektazinė liga buvo nustatyta kiek neįprastai. Nors dažniausiai dėl šios ligos yra tiriami pacientai jau besiskundžiantys kosuliu, dusuliu, pasikartojančiomis kvėpavimo takų infekcijomis ar kitais būdingais simptomais, šiuo atveju pacientei bronhektazėms būdingi pakitimai krūtinės ląstos radiologiniuose vaizduose buvo aptikti atsitiktinai, profilaktinio sveikatos patikrinimo metu, nesant jokių charakteringų

respiracinių ligų simptomų. Bronhektaziniai pakitimai vyravo dešiniojo plaučio vidurinėje skiltyje ir kairiojo plaučio liežuviniuose segmentuose. Tai sutampa su Aksamit ir kt. tyrimo radiniais, jog NTM sukeltos plaučių ligos sąlygotos bronhektazės dažniausiai pažeidžia viršutines bei vidurines plaučių skiltis (12). Patvirtinus diagnozę, kaip ir rekomenduojama Britų krūtinės ląstos ir Europos respiratologų draugijos gairėse, buvo pradėtas moters ištyrimas bronhektazes sukėlusiai priežastiai nustatyti. Nors daugiau nei puse atvejų bronhektazių priežasties nustatyti nepavyksta, tačiau šiuo atveju pasėlyje iš fibrobronchoskopijos metu paimto bronchų aspirato išaugusios ne tuberkuliozės mikobakterijos ir identifikuota *M. avium* leido patvirtinti galimą ligos etiologiją – NTM sukeltą plaučių ligą. Po kurio laiko, tęsiant ištyrimą dėl bronhektazių priežasčių ir atlikus imunoglobulinų koncentracijos nustatymo tyrimą, pacientei patvirtinta ir įprastos kintamos hipogamaglobulinemijos diagnozė. Vis dėlto, išlieka neaišku, ar patvirtintas imuniteto nepakankamumas kartu su bronhektazių sukeltais struktūriniais kvėpavimo takų pakitimais sudarė sąlygas kilti oportunistinei NTM sukeltai plaučių infekcijai, ar nusilpusi imuninė sistema tapo priežastimi NTM sukeltos plaučių ligos išsivystymui, o ši paskatino bronhektazinių pokyčių atsiradimą kvėpavimo takuose (61).

Išsiaiškinus ligos etiologiją, pradėtas pacientės gydymas. NTM sukelta ne ertminės formos plaučių liga gydoma mažiausiai trijų antibakterinių vaistų deriniu, juos parenkant pagal konkretų nustatytą ligos sukėlėją (27). Šiuo atveju, buvo identifikuota *M. avium*, dėl to parinktas gydymas rifampicino (600 mg), etambutolio (25 mg/kg) ir klaritromicino (1000 mg) deriniu, vartojant juos 3 kartus per savaitę (59, 64). Gydymas tęstas dar 12 mėnesių po neigiamo pasėlio rezultato, kaip yra nurodoma rekomendacijose (59). Deja, tik kiek daugiau nei pusei pacientų (52,2 – 64,7 proc.) po baigto gairėmis pagrįsto antibakterinio gydymo kurso pavyksta pasveikti (65). Šiai pacientei gydymas taip pat nebuvo sėkmingas: praėjus mėnesiui po medikamentų nutraukimo, diagnozuotas *M. avium* sukeltos plaučių ligos recidyvas. Bandyta atnaujinti gydymą, tačiau dėl patiriamo nepageidaujamo poveikio, nuovargio ir nenoro tęsti gydymą pacientė medikamentų vartojimą nutraukė. Suska ir kt. tyrimo duomenimis, tai dažnas reiškinys šios ligos gydymo procese – jį tenka nutraukti 23,9 proc. pacientų, o net 63,6 proc. atvejų tai nulemia patiriamas vaistų šalutinis poveikis (65). Taip pat patvirtinus hipogamaglobulinemiją, vienerius metus laiko skirta pakaitinė žmogaus normaliojo imunoglobulino terapija 20 g intravenine infuzija kartą per mėnesį, dėl kurios buvo pasiektas normos ribas atitinkantis IgG lygis.

Taigi, kaip ir nurodo bronhektazių gydymo algoritmai, šiuo atveju gydymas buvo pradėtas nuo nustatytų priežasčių (imunodeficito ir NTM sukeltos plaučių ligos) gydymo, pacientei rekomenduota atlikti vakcinaciją nuo gripo, COVID – 19, pneumokoninės infekcijos, kasdien atlikti kvėpavimo takų

išsivalymą skatinančius pratimus, dietologo konsultacijos metu sudaryta dieta, skirta normaliam kūno svoriui pasiekti ir palaikyti. Ligos paūmėjimai gydyti antibiotikais, pagal sukėlėjų jautrumo jiems rezultatus. Pastaruoju metu sustiprėjęs dusulys fizinio krūvio metu, apribojęs pacientės kasdienę veiklą, nulėmė gydymo papildymą ilgai veikiančiais bronchus plečiančiais vaistais, pasirenkant muskarininių receptorių antagonistų ir beta – 2 adrenoreceptorių agonistų derinį, kas taip pat atitinka ERS bronhektazių gydymo rekomendacijas (1). Kadangi paskutiniaisiais metais fiksuoti mažiau nei 3 ligos paūmėjimai, indikacijų svarstyti apie ilgalaikį gydymą makrolidais ar mukolitikais nebuvo. Remiantis paskutinio vizito metu surinktos anamnezės ir apžiūros duomenimis, apskaičiuotas pacientės bronhektazių sunkumo indeksas yra 13 balų, o tai atitinka sunkią ligos formą. Ji rodo blogą ligos prognozę bei nuspėjamą didelę hospitalizacijos ir mirštamumo riziką, todėl yra itin svarbus faktorius parenkant tokio paciento būklės sekimo ir kontrolinių apsilankymų dažnį. Šios pacientės būklė, kaip ir kitų sergančiųjų vidutine ar sunkia ligos forma, turėtų būti vertinama dvigubai dažniau nei esant lengvai ligos eigai, t.y. kas 6 mėnesius, kaskart įvertinant įvykusių paūmėjimų skaičių ir sunkumą, dusulio laipsnį, kraujo prisotinimo deguonimi (SpO₂) lygį bei paimant skreplių ėminį mikrobiologiniam ištyrimui (21). Kasmė taip pat pakartotinai turi būti įvertinamas kūno masės indeksas ir atliekamas plaučių funkcijų tyrimas, o pastebėjus būklės blogėjimo požymius ar simptomų paūmėjimą – nedelsiant atliekamas krūtinės ląstos kompiuterinės tomografijos tyrimas (21, 52). Nustatytu reguliarumu vykstantys paciento kontroliniai vizitai – itin svarbi bronhektazių stebėsenos dalis, leidžianti laiku atpažinti būklės blogėjimo požymius ir atitinkamai koreguoti gydymą, nes gydant netinkamai ar nepakankamai, liga palaipsniui progresuoja ir lemia vis blogesnę paciento prognozę (41).

IŠVADOS IR PASIŪLYMAI

Bronhektazės – lėtinė, patologiniu bronchų išsiplėtimu pasižyminti pūlinga kvėpavimo takų liga, kurios paplitimas pastaraisiais metais visame pasaulyje linkęs sparčiai didėti. Jos etiologija gali būti labai įvairi, tačiau dažnai ligą sukėlusios priežasties nustatyti nepavyksta. Tarp žinomų ligos priežasčių dažniausios yra poinfekcinės kilmės bronhektazės. Stebimas vis didėjantis bronhektazėmis sergančių pacientų sergamumas ne tuberkuliozės mikobakterijų sukelta plaučių liga, galinčia tapti tiek bronhektazių priežastimi, tiek bronhektazinių pakitimų sąlygotu susirgimu. Bronhektazių diagnostika remiasi klinikinių (kosulio, skrepliavimo dauguma dienų per savaitę bei pasikartojančių kvėpavimo takų infekcijų) ir radiologinių (bronchų išsiplėtimą pagrindžiančių požymių krūtinės ląstos kompiuterinės tomografijos vaizduose) kriterijų atitikimu. Gydymo pagrindą sudaro ligos paūmėjimų gydymas antibakterine terapija ir paūmėjimų prevencija, kurią užtikrina vakcinacijos nuo gripo,

pneumokokinės ir COVID – 19 infekcijos, normalios kūno masės palaikymo, metimo rūkyti rekomendacijų laikymasis bei kvėpavimo takų išsivalymą gerinančios priemonės. Esant 3 ir daugiau ligos paūmėjimo epizodų per metus, palaipsniui į gydymo planą gali būti įtraukiamas ilgalaikis gleives veikiančių vaistų, įkvepiamųjų antibiotikų ar geriamųjų makrolidų (ar jų derinio) vartojimas. Neretai ši liga linkusi progresuoti, lemti blogėjančią paciento savijautą, prastėjančią gyvenimo kokybę bei didėjančią komplikacijų ar sunkių paūmėjimų riziką. Siekiant to išvengti, klinikinėje praktikoje turėtų būti užtikrinama savalaikė ligos diagnostika (apimanti bronhektazių įtarimą tipiškais ligos požymiais besiskundžiančiam – dažnai kosinčiam ar skrepliuojančiam – pacientui ir jam laiku paskirtą krūtinės ląstos kompiuterinės tomografijos tyrimą diagnozei patvirtinti), rekomenduojamų tyrimų atlikimas bronhektazių priežastčiai nustatyti bei pacientų mokymas, kurio metu turėtų būti pabrėžiama paskirto gydymo režimo svarba, kasdienio kvėpavimo takų sekreto drenažą gerinančių priemonių atlikimo nauda, racionalios antibiotikų terapijos principai. Visai tai prisidėtų prie ankstyvos bronhektazių diagnostikos, leistų sudaryti optimalų gydymo planą ir paskatinti pacientus jo laikytis, o svarbiausia – sulėtintų ar sustabdytų ligos progresavimą ir taip lemtų gerėjančią pacientų savijautą ir gyvenimo kokybę.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, Aliberti S, Marshall SE, Loebinger MR, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J* [Internet]. 2017; 50(3): 1700629.
2. O'Donnell AE. Bronchiectasis — A Clinical Review. Taichman DB, editor. *N Engl J Med*. 2022; 387(6): 533 – 545.
3. Athanazio RA. Bronchiectasis: moving from an orphan disease to an unpleasant socioeconomic burden. *ERJ Open Res* [Internet]. 2021; 7(4): 00507-2021.
4. Quint JK, Smith MP. Paediatric and adult bronchiectasis: Diagnosis, disease burden and prognosis. *Respirol Carlton Vic*. 2019; 24(5): 413 – 422.
5. Monteagudo M, Rodríguez-Blanco T, Barrecheguren M, Simonet P, Miravittles M. Prevalence and incidence of bronchiectasis in Catalonia, Spain: A population-based study. *Respir Med*. 2016; 121: 26 – 31.
6. Aliberti S, Sotgiu G, Lapi F, Gramegna A, Cricelli C, Blasi F. Prevalence and incidence of bronchiectasis in Italy. *BMC Pulm Med*. 2020; 20(1): 15.

7. Ringshausen FC, Roux A de, Diel R, Hohmann D, Welte T, Rademacher J. Bronchiectasis in Germany: a population-based estimation of disease prevalence. *Eur Respir J.* 2015; 46(6): 1805 – 1807.
8. Quint JK, Millett ERC, Joshi M, Navaratnam V, Thomas SL, Hurst JR, et al. Changes in the incidence, prevalence and mortality of bronchiectasis in the UK from 2004 to 2013: a population-based cohort study. *Eur Respir J.* 2016; 47(1): 186 – 193.
9. Weycker D, Hansen GL, Seifer FD. Prevalence and incidence of noncystic fibrosis bronchiectasis among US adults in 2013. *Chron Respir Dis.* 2017; 14(4): 377 – 384.
10. Martinez-Garcia MA, Polverino E, Aksamit T. Bronchiectasis and Chronic Airway Disease: It Is Not Just About Asthma and COPD. *CHEST.* 2018; 154(4): 737 – 739.
11. Martinez-Garcia MA, Garcia-Ortega A, Oscullo G. Practical tips in bronchiectasis for Primary Care. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2022; 32(1): 33.
12. Aksamit TR, O'Donnell AE, Barker A, Olivier KN, Winthrop KL, Daniels MLA, et al. Adult Patients With Bronchiectasis. *Chest.* 2017; 151(5): 982 – 992.
13. Raghavan D, Jain R. Increasing awareness of sex differences in airway diseases. *Respirol Carlton Vic.* 2016; 21(3): 449 – 459.
14. Chalmers JD, Polverino E, Crichton ML, Ringshausen FC, De Soyza A, Vendrell M, et al. Bronchiectasis in Europe: data on disease characteristics from the European Bronchiectasis registry (EMBARC). *Lancet Respir Med.* 2023; 11(7): 637 – 649.
15. Guan WJ, Han XR, de la Rosa-Carrillo D, Martinez-Garcia MA. The significant global economic burden of bronchiectasis: a pending matter. *Eur Respir J.* 2019; 53(2): 1802392.
16. Chalmers JD, Aksamit T, Aliberti S, Dhar R, Morgan LC. World Bronchiectasis Day 2022. *Eur Respir J.* 2022; 59(6): 2201249.
17. Jonaitytė B. Bronhektazės. *Pulmonologijos Naujienos.* 2018; (7): 21 – 27.
18. Gómez-Olivas JD, Oscullo G, Martínez-García MÁ. Etiology of Bronchiectasis in the World: Data from the Published National and International Registries. *J Clin Med.* 2023; 12(18): 5782.
19. AL-Shirawi N, AL-Jahdali HH, Al Shimemeri A. Pathogenesis, etiology and treatment of bronchiectasis. *Ann Thorac Med.* 2006; 1(1): 41.
20. Imam JS, Duarte AG. Non-CF bronchiectasis: Orphan disease no longer. *Respir Med.* 2020; 166: 105940.
21. T Hill A, L Sullivan A, D Chalmers J, De Soyza A, Stuart Elborn J, Andres Floto R, et al. British Thoracic Society Guideline for bronchiectasis in adults. *Thorax.* 2019; 74(Suppl 1): 1 – 69.

22. Lonni S, Chalmers JD, Goeminne PC, McDonnell MJ, Dimakou K, De Soyza A, et al. Etiology of Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis in Adults and Its Correlation to Disease Severity. *Ann Am Thorac Soc*. 2015; 12(12): 1764 – 1770.
23. Magis-Escurra C, Reijers MH. Bronchiectasis. *BMJ Clin Evid*. 2015; 2015: 1507.
24. Shoemark A, Ozerovitch L, Wilson R. Aetiology in adult patients with bronchiectasis. *Respir Med*. 2007; 101(6): 1163 – 1170.
25. Anwar GA, McDonnell MJ, Worthy SA, Bourke SC, Afolabi G, Lordan J, et al. Phenotyping adults with non-cystic fibrosis bronchiectasis: A prospective observational cohort study. *Respir Med*. 2013; 107(7): 1001 – 1007.
26. Bush A, Floto RA. Pathophysiology, causes and genetics of paediatric and adult bronchiectasis. *Respirol Carlton Vic*. 2019; 24(11): 1053 – 1062.
27. Macfarlane L, Kumar K, Scoones T, Jones A, Loebinger MR, Lord R. Diagnosis and management of non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Clin Med Lond Engl*. 2021; 21(6): e571 – 577.
28. Contarini M, Finch S, Chalmers JD. Bronchiectasis: a case-based approach to investigation and management. *Eur Respir Rev* [Internet]. 2018; 27(149): 180016.
29. Chandrasekaran R, Mac Aogáin M, Chalmers JD, Elborn SJ, Chotirmall SH. Geographic variation in the aetiology, epidemiology and microbiology of bronchiectasis. *BMC Pulm Med*. 2018; 18(1): 83.
30. Redondo M, Keyt H, Dhar R, Chalmers JD. Global impact of bronchiectasis and cystic fibrosis. *Breathe*. 2016; 12(3): 222 – 235.
31. Celik B, Bilgin S, Yuksel C. Mounier-Kuhn Syndrome. *Tex Heart Inst J*. 2011; 38(2): 194 – 196.
32. Noriega Aldave AP, William Saliski D. The Clinical Manifestations, Diagnosis and Management of Williams-Campbell Syndrome. *North Am J Med Sci*. 2014; 6(9): 429 – 432.
33. Mohammed SK, Jan A. Young Syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539867/>
34. Cole PJ. Inflammation: a two-edged sword--the model of bronchiectasis. *Eur J Respir Dis Suppl*. 1986; 147: 6 – 15.
35. Keir HR, Chalmers JD. Pathophysiology of Bronchiectasis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2021; 42(4): 499 – 512.
36. King P. Pathogenesis of bronchiectasis. *Paediatr Respir Rev*. 2011; 12(2): 104 – 110.

37. Flume PA, Chalmers JD, Olivier KN. Advances in bronchiectasis: endotyping, genetics, microbiome and disease heterogeneity. *Lancet Lond Engl*. 2018; 392(10150): 880 – 890.
38. Ciofu O, Tolker-Nielsen T. Tolerance and Resistance of *Pseudomonas aeruginosa* Biofilms to Antimicrobial Agents—How *P. aeruginosa* Can Escape Antibiotics. *Front Microbiol*. 2019; 10: 913.
39. Kim SH, Jung YJ, Ko MS, Lee SW, Lee JS, Oh YM. Prevalence of asymptomatic bronchiectasis and associations among the health screening population in South Korea. *ERJ Open Res* [Internet]. 2021; 7(3): 00188-2021.
40. Aliberti S, Goeminne PC, O'Donnell AE, Aksamit TR, Al-Jahdali H, Barker AF, et al. Criteria and definitions for the radiological and clinical diagnosis of bronchiectasis in adults for use in clinical trials: international consensus recommendations. *Lancet Respir Med*. 2022; 10(3): 298 – 306.
41. Bird K, Memon J. Bronchiectasis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430810/>
42. Pasteur MC, Bilton D, Hill AT. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax*. 2010; 65(Suppl 1): i1 – i58.
43. Gruffydd-Jones K, Keeley D, Knowles V, Recabarren X, Woodward A, Sullivan AL, et al. Primary care implications of the British Thoracic Society Guidelines for bronchiectasis in adults 2019. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2019 ; 29(1): 24.
44. Ledda RE, Balbi M, Milone F, Ciuni A, Silva M, Sverzellati N, et al. Imaging in non-cystic fibrosis bronchiectasis and current limitations. *BJR Open*. 2021; 3(1): 20210026.
45. Neves PC, Guerra M, Ponce P, Miranda J, Vouga L. Non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2011; 13(6): 619 – 625.
46. Juliusson G, Gudmundsson G. Diagnostic imaging in adult non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Breathe*. 2019; 15(3): 190 – 197.
47. Newell JD. Bronchiectasis. In: Boiselle PM, Lynch DA, editors. *CT of the Airways* [Internet]. Contemporary Medical Imaging. Humana Press; 2008. p. 213 – 235. Available from: https://doi.org/10.1007/978-1-59745-139-0_9
48. Kolbe J. Aspects of the modern management of bronchiectasis. *Pol Arch Intern Med*. 2022; 132(1): 16137.
49. O'Neill K, O'Donnell AE, Bradley JM. Airway clearance, mucoactive therapies and pulmonary rehabilitation in bronchiectasis. *Respirol Carlton Vic*. 2019; 24(3): 227 – 237.
50. Waller DG, Sampson AP. 13 - Respiratory disorders: Cough, respiratory stimulants, cystic fibrosis, idiopathic pulmonary fibrosis and neonatal respiratory distress syndrome. In: Waller DG,

Sampson AP, editors. Medical Pharmacology and Therapeutics (Fifth Edition) [Internet]. Elsevier; 2018. p. 211 – 216. Available from:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780702071676000130>

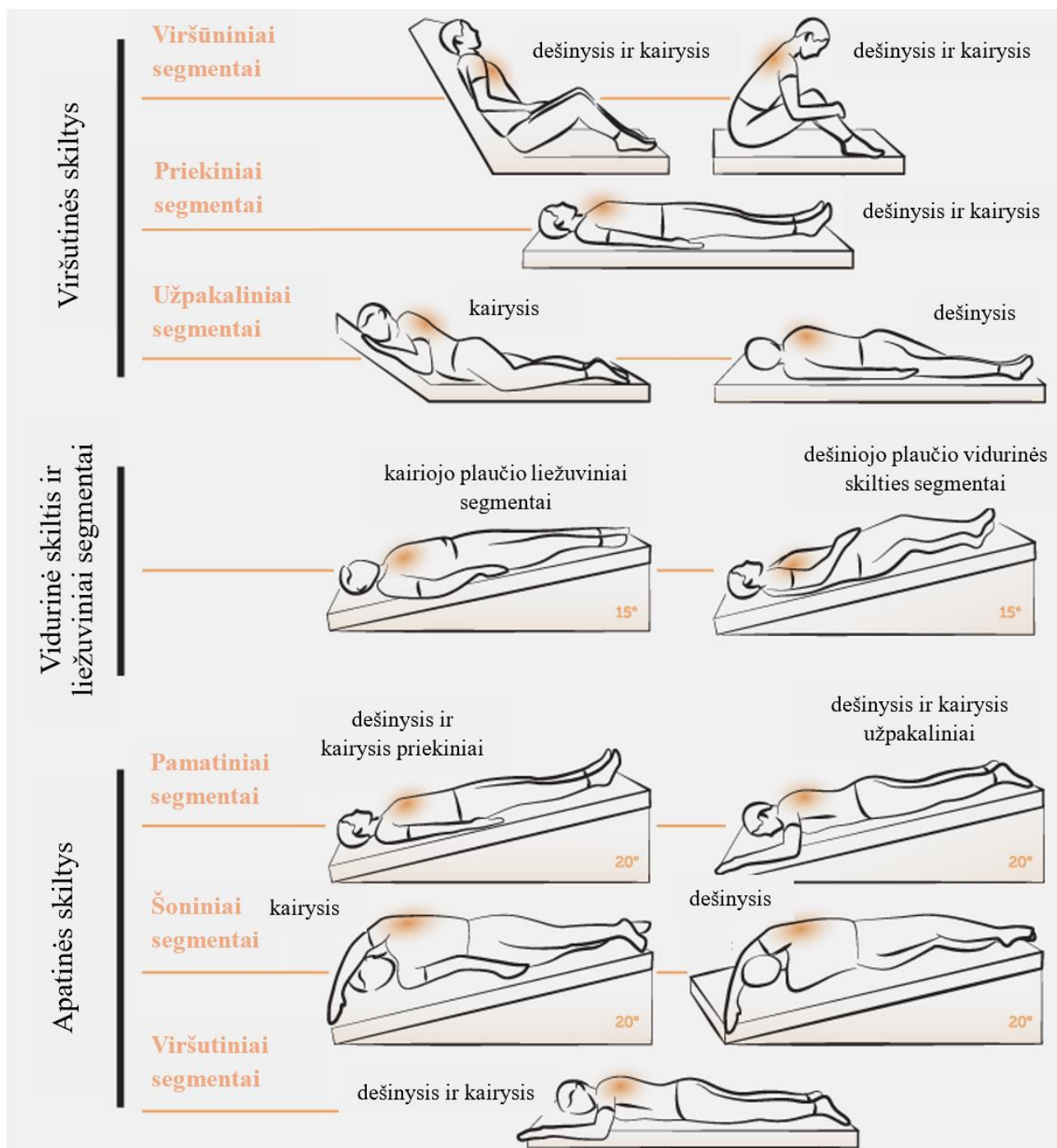
51. Santus P, Radovanovic D, Paggiaro P, Papi A, Sanduzzi A, Scichilone N, et al. Why use long acting bronchodilators in chronic obstructive lung diseases? An extensive review on formoterol and salmeterol. *Eur J Intern Med.* 2015; 26(6): 379 – 384.
52. Gruffydd-Jones K, Keeley D, Wildgoose J, Hill A. Managing bronchiectasis in adults in primary care: a clinical update. *Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract.* 2021; 71(705): 183 – 184.
53. Elborn JS, Blasi F, Haworth CS, Ballmann M, Tiddens HAWM, Murriss-Espin M, et al. Bronchiectasis and inhaled tobramycin: A literature review. *Respir Med.* 2022; 192: 106728.
54. Fan LC, Xu JF. Advantages and drawbacks of long-term macrolide use in the treatment of non-cystic fibrosis bronchiectasis. *J Thorac Dis [Internet].* 2014; 6(7): 867 – 871.
55. Chin M, Somayaji R. Platelets in Bronchiectasis: Player or Spectator? *Ann Am Thorac Soc.* 2021; 18(8): 1287 – 1288.
56. Aliberti S, Sotgiu G, Gramegna A, McDonnell MJ, Polverino E, Torres A, et al. Thrombocytosis during Stable State Predicts Mortality in Bronchiectasis. *Ann Am Thorac Soc.* 2021; 18(8): 1316 – 1325.
57. Choi H, Park HY, Han K, Yoo J, Shin SH, Yang B, et al. Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis Increases the Risk of Lung Cancer Independent of Smoking Status. *Ann Am Thorac Soc.* 2022; 19(9): 1551 – 1560.
58. Kim YW. Complex Relationship between Bronchiectasis and Lung Cancer. *Ann Am Thorac Soc.* 2022; 19(9): 1455 – 1456.
59. To K, Cao R, Yegiazaryan A, Owens J, Venketaraman V. General Overview of Nontuberculous Mycobacteria Opportunistic Pathogens: Mycobacterium avium and Mycobacterium abscessus. *J Clin Med.* 2020; 9(8): 2541.
60. Johnson MM, Odell JA. Nontuberculous mycobacterial pulmonary infections. *J Thorac Dis [Internet].* 2014; 6(3): 210 – 220.
61. Bonaiti G, Pesci A, Marruchella A, Lapadula G, Gori A, Aliberti S. Nontuberculous Mycobacteria in Noncystic Fibrosis Bronchiectasis. *BioMed Res Int.* 2015; 2015: 197950.
62. Kim HJ, Yim JJ. Bronchiectasis and Nontuberculous Mycobacteria: It Is Not Over till It Is Over. *Respiration.* 2021; 100(12): 1149 – 1150.

63. Wagner D, van Ingen J, van der Laan R, Obradovic M, NTM-NET. Non-tuberculous mycobacterial lung disease in patients with bronchiectasis: perceived risk, severity and guideline adherence in a European physician survey. *BMJ Open Respir Res.* 2020; 7(1): e000498.
64. Nqwata L, Ouédraogo AR. Non-tuberculous mycobacteria pulmonary disease: A review of trends, risk factors, diagnosis and management. *Afr J Thorac Crit Care Med.* 2022; 28(2): 10.7196/AJTCCM.2022.v28i2.157.
65. Suska K, Amati F, Sotgiu G, Gramegna A, Mantero M, Ori M, et al. Nontuberculous mycobacteria infection and pulmonary disease in bronchiectasis. *ERJ Open Res.* 2022; 8(4): 00060 – 2022.

1 priedas. Tyrimai, atliekami atrinktiems pacientams specifinėms bronhektazių priežastims nustatyti.

Įtariama bronhektazių priežastis	Požymiai, leidžiantys įtarti šią būklę	Atliekami tyrimai
Cistinė fibrozė	Ligos pradžia jauname amžiuje, teigiama šeiminė anamnezė, malabsorbcija, pankreatitas, vyrų nevaisingumas, steatorėja vaikystėje, radiologiškai dominuojančios viršutinių plaučių skilčių bronhektazės, skrepliuose identifikuota <i>S. aureus</i>	Prakaito chlorido koncentracija CFTR geno mutacijų nustatymas
Pirminė ciliarinė diskinezija	Ligos pradžia vaikystėje, teigiama šeiminė anamnezė, pasikartojantys viduriniai otitai ar rinosinusitai, nevaisingumas	Iš nosies iškvepiamo oro azoto monoksido koncentracijos nustatymas Tyrimai, vertinantys virpamųjų plaukelių struktūrą ir funkciją (pvz.: didelio greičio videomikroskopija, transmisinė elektroninė mikroskopija) Genetinis ištyrimas
Reumatoidinis artritas, ankilozuojantis spondilitas, Sjogreno sindromas, sisteminė raudonoji vilkligė	Klinikiniai požymiai, būdingi sisteminėms jungiamojo audinio ligoms, artritui, vaskulitui	Autoantikūnų koncentracijos tyrimai: reumatoidinis faktorius, anticitrulininiai, antinukleariniai, antineutrofiliniai citoplazminiai antikūnai
Alfa-1 antitripsino nepakankamumas	Plaučių emfizema	Alfa-1 antitripsino koncentracija kraujyje
Aspiracija į kvėpavimo takus	Gastroezofaginio reflukso ligai būdingi simptomai, disfagija	Ezofagogastroduodenoskopija Rentgenokontrastinis rijimo tyrimas Stemplės manometrija ir pH – metrija
Broncho spindžio obstrukciją sąlygojantys veiksniai (svetimkūnis, navikas)	Radiologiškai stebimos lokalsios bronhektazės, pažeidžiančios vieną skiltį	Fibrobronchoskopija
ŽIV infekcija	Nustatomi rizikos veiksniai ir klinikiniai požymiai, būdingi retrovirusinei infekcijai	Serologiniai tyrimai: ŽIV 1 tipo antikūnai ŽIV 2 tipo antikūnai

2 priedas. Siūlomos pozicinio drenažo pozicijos, esant konkrečių plaučių segmentų pažeidimui.



Užrašai virš kiekvieno paveikslėlio nurodo, kuris bronchopulmoninis segmentas yra pažeistas.

Paveikslo šaltinis: <https://bronchiectasis.com.au/physiotherapy/techniques/gravity-assisted-drainage>.

3 priedas. Bronhektazių sunkumo indekso apskaičiavimas ir prognozuojama pacientų mirštamumo bei hospitalizacijos rizika vienerių ir ketverių metų laikotarpiu.

Kriterijus	Skiriami balai			
Amžius (metai)	< 50 (0 balų)	50 – 69 (2 balai)	70 – 79 (4 balai)	≥ 80 (6 balai)
KMI (kg/m ²)	< 18,5 (2 balai)	18,5 – 25 (0 balų)	26 – 30 (0 balų)	> 30 (0 balų)
FEV1 (proc.)	> 80 (0 balų)	50 – 80 (1 balas)	30 – 49 (2 balai)	< 30 (3 balai)
Buvusios hospitalizacijos 2 metų laikotarpiu	Ne (0 balų)		Taip (5 balai)	
Paūmėjimų skaičius per pastaruosius 12 mėnesių	0 (0 balų)	1 – 2 (0 balų)	≥ 3 (2 balai)	
Dusulio įvertinimas pagal MRC skalę	1 – 3 (0 balų)	4 (2 balai)	5 (3 balai)	
<i>P. aeruginosa</i> kolonizacija	Ne (0 balų)		Taip (3 balai)	
Kolonizacija kitais mikroorganizmais	Ne (0 balų)		Taip (1 balas)	
Radiologinis įvertinimas	< 3 skilčių pažeidimas (0 balų)	≥ 3 skilčių pažeidimas (1 balas)	Cistinės bronhektazės bent 1 skiltyje (1 balas)	

Surinktų balų skaičius	Ligos sunkumas	Mirštamumo rizika		Hospitalizacijos rizika	
		1 metų laikotarpiu	4 metų laikotarpiu	1 metų laikotarpiu	4 metų laikotarpiu
0 – 4	Lengva	0 – 2,8 proc.	0 – 5,3 proc.	0 – 3,4 proc.	0 – 9,2 proc.
5 – 8	Vidutinė	0,9 – 4,8 proc.	4 – 11,3 proc.	1 – 7,2 proc.	9,9 – 19,4 proc.
≥ 9	Sunki	7,6 – 10,5 proc.	9,9 – 29,2 proc.	16,7 – 52,6 proc.	41,2 – 80,4 proc.

4 priedas. Pacientės imunofiksacijos tyrimo rezultatai.

Specifiniai baltymai	Koncentracija (g/l)	Normos intervalas (g/l)
Imunoglobulinai A	0,59	0,88 – 4,1
Imunoglobulinai G	5,41	7,0 – 16,0
Imunoglobulinai M	0,44	0,34 – 2,10
Imunoglobulinai G1	3,96	4,9 – 11,4
Imunoglobulinai G2	1,21	1,50 – 6,40
Imunoglobulinai G3	0,354	0,20 – 1,10
Imunoglobulinai G4	0,032	0,08 – 1,40

5 priedas. Leidimas klinikinio atvejo aprašymui.

ORIGINALAS NEBŪS SIUNČIAMAS



VIEŠOJI ĮSTAIGA
VILNIAUS UNIVERSITETO LIGONINĖ
SANTAROS KLINIKOS

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto
Dekanui prof. D. Jatužiui
mf@mf.vu.lt

2023-09-28 Nr. SR- 6241
I 2023-09-19 Nr. GR-8544

gabija.baliukeviciute@mf.stud.vu.lt

DĖL MOKSLINIO TYRIMO

VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos sutinka, kad Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto VI kurso studentė **Gabija Baliukevičiūtė** rengdama mokslinį darbą „Bronhektazės. Literatūros apžvalga ir klinikinis atvejis“ būtų naudojami nuasmeninti prašyme pateiktos pacientės duomenys. Už studentei teikiamų duomenų apimtį ir konfidencialumo užtikrinimą atsakinga darbo vadovė V. Šileikienė.

Konfidencialios informacijos naudojimas turi būti užtikrintas.

Direktoriaus valdymui pavaduotoja
farmacijai ir visuomenės sveikatai

Edita Kazėnaite

M. Skardžiūtė mingaile.skardziute@santa.lt