



VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Medicina

Klinikinės medicinos instituto Krūtinės ligų, imunologijos ir alergologijos klinika

Dovilė Tylaitė, 6 kursas, 4 grupė

VIENTISŲJŲ STUDIJŲ MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

Bronhektazės. Literatūros apžvalga

Bronchiectasis. Literature Review

Darbo vadovas

Klinikos vadovas

lekt. Goda Šlekytė

Prof. dr. (HP) Edvardas Danila

Vilnius, 2026.

dovile.tylaite@mf.stud.vu.lt

TURINYS

1.	Įvadas	7
2.	Bronhektazių epidemiologija	8
3.	Bronhektazių etiologija	9
3.1.	Idiopatinės priežastys	10
3.2.	Poinfekcinės priežastys	11
3.3.	Lėtinė obstrukcinė plaučių liga	12
3.4.	Bronchinė astma	13
3.5.	Plaučių tuberkuliozė	13
3.6.	Sąnarių ir jungiamojo audinio ligos	14
3.7.	Imunodeficito sindromai	16
3.8.	Genetinės ligos	17
3.9.	Alerginė bronchopulmoninė aspergiliozė	18
3.10	Gastroezofaginio reflukso liga	19
3.11	Ne tuberkuliozinės mikobakterijos	20
3.12	Uždegiminės žarnyno ligos	20
3.13	Kitos priežastys	21
4.	Ligos patogenezė	21
4.10	Lėtinis uždegimas kvėpavimo takuose	22
4.11	Epitelinis uždegimas ir sutrikęs mikociliarinis klirensas	23
4.12	Lėtinės kvėpavimo takų infekcijos	24
5.	Klinikinis pasireiškimas	24
6.	Bronhektazių diagnostika	26
6.10	Plaučių funkcijos tyrimai	28
6.11	Bronchoskopija	29
6.12	Etiologinis ištyrimas	30
7.	Prognostinis įvertinimas	33
8.	Gydymas	36

8.10	Kvėpavimo takų sekreto šalinimas.....	36
8.11	Mukoaktyvūs vaistai.....	38
8.12	Antibiotikai.....	40
8.13	Inhaliuojami kortikosteroidai.....	42
8.14	Chirurginis gydymas	43
8.15	Naujovės bronhektazių gydyme.....	44
9.	Išvados ir praktinės rekomendacijos.....	47

SANTRUMPOS

A1AT – alfa–1 antitripsino stoka

ABPA – alerginė bronchopulmoninė aspergiliozė

BA – bronchinė astma

BACI – angl. *Bronchiectasis Aetiology Comorbidity Index* (Bronhektazių etiologijos ir gretutinių ligų indeksas)

BAL – bronchoalveolinis lavažas

BSI – angl. *Bronchiectasis Severity Index* (Bronhektazių sunkumo indeksas)

CF – cistinė fibrozė

DLCO – angl. *Diffusing Capacity of Carbon monoxide* (difuzinė anglies monoksido pernašos geba)

EMBARC – angl. *European Multicentre Bronchiectasis Audit and Research Collaboration*

FEV1 – angl. *forced expiratory volume* (forsuotas iškvėpimo tūris per pirmąją sekundę)

FVC – angl. *forced vital capacity* (forsuota gyvybinė plaučių talpa)

GERL – gastroezofaginio reflukso liga

JKID – įprastas kintamasis imunodeficitas

JAL – jungiamojo audinio ligos

KT – kompiuterinė tomografija

LCI – angl. *Lung Clearance Index* (plaučių išsivalymo indeksas)

LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga

NET – angl. *Neutrophil Extracellular Traps* (neutrofilų ekstraląstelinės gaudyklės)

NTM – ne tuberkuliozės mikobakterijos

PCD – pirminė ciliarinė diskinezija

PEEP – angl. *Positive End–Expiratory Pressure* (teigiamas slėgis iškvėpimo pabaigoje)

PID – angl. *Primary Antibody Deficiencies* (pirminiai antikūnų trūkumai)

QOL – angl. *Quality of Life* (gyvenimo kokybė)

RA – reumatoidinis artritas

ROS – angl. *Reactive Oxygen Species* (reaktyviosios deguonies formos)

RV – angl. *Residual Volume* (liekamasis tūris)

SRV – sisteminė raudonoji vilkligė

SS – sisteminė sklerozė

TB – tuberkuliozė

TLC – angl. *Total Lung Capacity* (bendroji plaučių talpa)

UŽL – uždegiminės žarnų ligos

ŽIV – žmogaus imunodeficito virusas

Santrauka

Bronhektazės yra lėtinė, progresuojanti kvėpavimo takų liga, kuriai būdingas negrįžtamas bronchų išsiplėtimas, lėtinis uždegimas ir pasikartojančios kvėpavimo takų infekcijos.

Pastaraisiais metais bronhektazės pripažįstamos kaip reikšminga lėtinė kvėpavimo takų liga, kurios paplitimas didėja, ypač vyresnio amžiaus pacientų grupėse. Dėl nespecifinių simptomų, sutampančių su kitomis kvėpavimo takų ligomis, tokiomis kaip BA ir LOPL, ši liga dažnai diagnozuojama pavėluotai. Dėl šių priežasčių bronhektazių diagnostika ir gydymas išlieka aktualia klinicine problema. Šios literatūros apžvalgos tikslas – apžvelgti šiuolaikinius bronhektazių etiologijos, diagnostikos ir gydymo principus. Literatūros analizė atlikta remiantis naujausiais moksliniais straipsniais, publikuotais PubMed duomenų bazėje anglų kalba.

Apžvalgos rezultatai rodo, kad bronhektazės yra heterogeniška liga, dažniausiai išsivystanti kaip galutinė įvairių infekcinių, imuninių, genetinių ar uždegiminių ligų pasekmė. Klinikiniam įtarimui svarbūs simptomai yra lėtinis kosulys, gausus skrepliavimas ir pasikartojantys infekciniai paūmėjimai, dažnai susiję su lėtine bakterine kolonizacija. Diagnostika grindžiama klinikinių simptomų ir radiologinių požymių visuma. Itin svarbus yra etiologinis ištyrimas, leidžiantis nustatyti pagrindinę ligos priežastį. Gydymas yra kompleksinis ir orientuotas į simptomų kontrolę bei paūmėjimų prevenciją, apimantis kvėpavimo takų sekreto šalinimo technikas ir priemones, mukoaktyvius vaistus, inhaliuojamus antibiotikus, peroralinius makrolidus ir gretutinių ligų valdymą. Apibendrinant, bronhektazių diagnostika ir gydymas turi būti individualizuotas ir grindžiamas etiologiniu ištyrimu bei klinikiniu ligos įvertinimu. Personalizuotos medicinos principų taikymas leidžia efektyviau kontroliuoti ligos eigą, mažinti paūmėjimų dažnį ir gerinti pacientų gyvenimo kokybę. Ateityje tikimasi, kad naujos tikslinės gydymo strategijos dar labiau pagerins gydymo rezultatus ir ilgalaikes išėitis.

Raktažodžiai: bronhektazių etiologija, bronhektazių diagnostika, bronhektazių gydymas, bronhektazės ir neutrofilinis uždegimas, bronhektazės ir kvėpavimo takų infekcija.

Summary

Bronchiectasis is a chronic, progressive airway disease characterized by irreversible bronchial dilatation, persistent inflammation and recurrent infections. In recent years, it has been increasingly recognised as a significant respiratory condition, with a rising prevalence,

particularly among older adults. Due to nonspecific symptoms that overlap with other respiratory diseases, such as BA and COPD, bronchiectasis is often diagnosed late. For these reasons, the diagnosis and management of bronchiectasis remain a relevant clinical challenge. The aim of this literature review is to present current principles of the etiology, diagnosis and treatment of bronchiectasis. The analysis was based on recent scientific articles published in the PubMed database in English. The findings of this review indicate that bronchiectasis is a heterogeneous disease, most commonly developing as the end result of various infectious, immunological, genetic and inflammatory conditions. Clinically, it should be suspected in patients with chronic productive cough, excessive sputum production and recurrent exacerbations, often associated with chronic bacterial colonisation. Diagnosis is based on combination of clinical symptoms and radiological findings. A comprehensive etiological evaluation is essential to identify the underlying causes of the disease. Treatment is complex and focuses on symptom control and prevention of exacerbations, including airway clearance techniques, mucocactive agents, inhaled antibiotics, oral macrolides and management of comorbidities. In summary, diagnosis and treatment of bronchiectasis should be individualized and based on etiological assessment and clinical evaluation. The implementation of personalised medicine may improve disease control, reduce exacerbation frequency and improve quality of life. In the future, novel targeted therapies are expected to further improve treatment outcomes and long-term prognosis.

Keywords: etiology of bronchiectasis, diagnostic evaluation of bronchiectasis, treatment of bronchiectasis, bronchiectasis and neutrophilic inflammation, bronchiectasis and airway infection.

1. Įvadas

Bronhektazės – tai lėtinė kvėpavimo takų liga, kliniškai pasireiškianti nuolatiniu kosuliu, skrepliavimu ir pasikartojančiomis kvėpavimo takų infekcijomis, bei siejama su negrįžtamu bronchų spindžio išsiplėtimu, matomu radiologiniuose vaizduose (1). Bronhektazės pirmą kartą aprašytos 1819 metais Renė Lajeneko, remiantis auskultacijos ir autopsijos metu atliktais stebėjimais. Tuo metu antibiotikai dar nebuvo atrasti, o plaučių tuberkuliozė (TB) buvo dažna infekcija, kuri lemdavo bronhektazių išsivystymą (2). 1922 metais įvedus kontrastinę bronchografiją bronhektazės apibūdintos radiologiškai (3), o 1950 metais patvirtintas

radiologinių pakitimų ir histopatologinių radinių ryšys (4). Nors nuo pirmojo bronhektazių aprašymo praėjo daugiau nei du šimtmečiai, apie šią ligą vis dar daug nežinoma. Patofiziologiniai procesai, lemiantys bronhektazės išsivystymą, išlieka nepakankamai supracasti, o diagnozė nustatoma pavėluotai (5). Požiūris į bronhektazes laikui bėgant keitėsi. Per pastaruosius 20 metų bronhektazinės ligos paplitimo ir sergamumo rodikliai pasaulyje išaugo, todėl ji užima trečią vietą tarp dažniausių kvėpavimo takų ligų po lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) ir bronchinės astmos (BA) (1). Bronhektazės yra heterogeniška liga, turinti daugybę etiologinių priežasčių, skirtingą mikrobiologiją, įvairaus sunkumo eigą bei atsaką į gydymą. Ligos sunkumas priklauso nuo plaučių pažeidimo apimtys, infekcinių komplikacijų ir gretutinių ligų (6). Bronhektazės diagnozių augimas siejamas su pagerėjusiu ligos atpažinimu dėl dažnesnio kompiuterinės tomografijos naudojimo tiriant plaučių ligas, tačiau taip pat gali būti susijęs su išaugusiu predisponuojančių priežasčių skaičiumi. Gerėjant ligos atpažinimui ir diagnostikai, didėja ir šios ligos sukelta socioekonominė našta (6). Vis dėlto, net ir atlikus išsamius diagnostinius tyrimus, daugeliu atvejų bronhektazių priežastis lieka neaiški (7). Pagrindiniai bronhektazės gydymo tikslai yra užkirsti kelią paūmėjimams, palengvinti simptomus, pagerinti gyvenimo kokybę (angl. *Quality of Life*, QOL) ir sulėtinti ligos progresavimą (5). Europos registrų duomenys rodo, kad nepaisant taikomų gydymo metodų apie 50 proc. bronhektazėmis sergančių pacientų per metus patiria du ar daugiau paūmėjimų, o trečdaliui pacientų bent kartą per metus prireikia hospitalizacijos (8). Taigi, reikalingas didesnis dėmesys bronhektazių diagnostikos ir gydymo tobulinimui.

Darbo tikslas. Atlikti naujausios literatūros analizę bronhektazių tema, apibendrinti klinikines ligos ypatybes, etiologines priežastis, šiuolaikines diagnostikos ir gydymo strategijas.

Metodai. Literatūros apžvalgai atlikti pasitelkta Medline (Pubmed) duomenų bazė su paieškos laikotarpio apribojimais (ne senesni nei 10 metų straipsniai). Analizuoti tik anglų kalba išspausdinti straipsniai. Paieškos žodžiai: bronhektazių etiologija, bronhektazių diagnostika, bronhektazių gydymas, bronhektazės ir neutrofilinis uždegimas, bronhektazės ir kvėpavimo takų infekcija.

2. Bronhektazių epidemiologija

Pastaraisiais metais sergamumas bronhektazėmis ir šios ligos paplitimas pasauliniu mastu didėja, galimai dėl pažangesnių vaizdinimo metodų ir gerėjančio ligos atpažinimo. Tai lemia

augančią socioekonominę našlą ir didesnes sveikatos priežiūros išlaidas. Vis dėlto duomenys apie bronhektazių epidemiologiją yra gana nevienodi – paplitimas svyruoja nuo 52,3 iki daugiau nei 1000 atvejų 100 000 gyventojų visame pasaulyje (9). Europos šalyse bronhektazių paplitimas svyruoja tarp 53–362 atvejų 100 000 gyventojų (10). Azijoje 76–1249 atvejai 100 000 gyventojų (34, 35). Jungtinėje Karalystėje nustatytas didesnis paplitimas – 350–566 atvejai 100 000 moterų ir 281–486 atvejai 100 000 vyrų (13). Jungtinėse Amerikos Valstijose (JAV) bronhektazių paplitimas siekia 52,3–714 atvejų 100 000 gyventojų (14). Tačiau tikėtina, kad šie duomenys nepakankamai atspindi bronhektazių epidemiologiją dėl kelių priežasčių. Visų pirma, esamų tyrimų metodologiniai trūkumai lemia netikslų šios ligos paplitimo įvertinimą pasauliniu mastu, nes turimos duomenų bazės neapima visų pacientų sergančių bronhektazėmis. Taip pat, kai kurie pacientai gali turėti radiologinių bronhektazių požymių be klinikinio pasireišimo. Antra, bronhektazėmis sergantiems pacientams dažnai klaidingai diagnozuojamos tokios ligos kaip lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) ir/arba bronchinė astma (BA) bei paskiriamas netinkamas gydymas. Trečia – ribota sveikatos priežiūros prieiga kai kuriuose regionuose siejama tiek su nepakankamu šios ligos nustatymu, tiek su didesniu ligos sunkumu ir mirštamumu, lyginant su bendrąja populiacija (9). Europos šalyse per 4–5 metų stebėjimo laikotarpį mirštamumo rodikliai nuo šios ligos siekia 16–24,8 proc. Azijoje ir Australijoje nustatyta didesnė duomenų įvairovė – šie rodikliai svyruoja nuo 2,3–21 proc. per 1–10 metų stebėjimo laikotarpį. Apskritai bronhektazės dažniau nustatomos moterims – 51,6–68,0 proc. dažniau nei vyrams. Be to, ligos paplitimas didėja su amžiumi – nuo 4,2–43,4 atvejų 100 000 asmenų 18–34 metų amžiaus grupėje iki 153–1365 atvejų 100 000 asmenų 65–75 metų amžiaus grupėje (9). Kai kuriuose tyrimuose teigiama, kad vyresnio amžiaus grupėje bronhektazės gali būti dažniau nustatomos vyrams nei moterims (10). Taip pat, manoma, kad bronhektazės yra dažnesnės tarp asmenų, turinčių aukštesnį socioekonominį statusą, tačiau esant sąsajai su LOPL, jos dažniau nustatomos žemesnio socioekonominio statuso asmenims (15).

3. Bronhektazių etiologija

Ši lėtinė kvėpavimo takų liga gali būti skirstoma į dvi pagrindines kategorijas: bronhektazes, susijusias su cistine fibroze (CF) ir su cistine fibroze nesusijusias (ne CF) bronhektazes (16). Viena iš ne CF bronhektazių ypatybių yra didelis klinikinis heterogeniškumas, kurį lemia dešimtys galimų etiologijų – tiek lokalių, tiek sisteminių. Tai reiškia, kad bronhektazės yra

susijusios su įvairiomis priežastimis, gretutinėmis ligomis ir persidengiančiais sindromais (17). Visos nacionalinės ir tarptautinės bronhektazių gairės rekomenduoja išsamų etiologinį ištyrimą, ypač siekiant nustatyti potencialiai gydomas priežastis. Sisteminis etiologinis bronhektazių įvertinimas yra esminis pradinis žingsnis gydant šią ligą (18). Europos bronhektazių registro (EMBARC), daugiacentris kohortinis tyrimas, apėmęs 16963 pacientus iš 28 šalių, nustatė galimas etiologines bronhektazių priežastis, kurios pateiktos 1 lentelėje (6).

Bronhektazių priežastys	Pasireiškimo dažnis (proc.)
Idiopatinės	38,1
Poinfekcinės	21,2
LOPL	8,1
BA	6,9
TB	4,9
Jungiamojo audinio ligos, įskaitant RA	4,8
Imunodeficito sindromai	4,1
PCD	3,0
ABPA	2,8
GERL	1,6
NTM	1,0
UŽL	0,9
A1AT	0,6
Kitos priežastys	2,0

1 lentelė. Bronhektazių etiologija, pateikta remiantis EMBARC registru (6).

3.1. Idiopatinės priežastys

Nepaisant daugybės atliekamų tyrimų, dalies bronhektazių priežasčių vis dar nepavyksta nustatyti, todėl atsirado terminas „idiopatinės bronhektazės“ (19). Tikslaus idiopatinių bronhektazių apibrėžimo nėra. Teoriškai šis terminas reiškia bet kokios specifinės etiologijos nebuvimą, tačiau praktikoje jis atspindi nežinojimą apie esamą priežastį arba nepakankamą etiologinį ištyrimą. Epidemiologiniai duomenys rodo, kad idiopatinės bronhektazės sudaro reikšmingą (ne CF) bronhektazių dalį – dažniausiai 30–40 proc., priklausomai nuo šalies,

populiacijos ir registrų. Pagal EMBARC duomenis, Europos šalyse šis rodiklis siekia 38,1 proc., panašiai kaip Pietų Korėjoje (41 proc.) ir Australijoje (32,5 proc.). Analizuojant atskiras Europos šalis, šie procentai varijuoja – nuo beveik 60 proc. Lenkijoje iki mažiau nei 10 proc. Kroatijoje, Slovėnijoje, Bulgarijoje ir Šiaurės Makedonijoje. Apskritai, didesnė idiopatinių bronchektazių dalis nustatoma Pietų Europoje (36,3 proc.) ir Jungtinėje Karalystėje (44,5 proc.) nei Šiaurės–Vakarų Europoje (28,8 proc.) ir Vidurio–Rytų Europoje (26,4 proc.) (6, 43, 44). Įdomu tai, kad kai kurios šalys, turinčios mažiau sveikatos priežiūros išteklių, pavyzdžiui, Indija ar kai kurios Lotynų Amerikos valstybės, pasižymi gerokai mažesniu idiopatinių bronchektazių dažniu, atitinkamai 22,4 proc. ir 26,0 proc. Galimai dėl to, kad šiose šalyse aiškiai dominuoja poinfekcinės, įskaitant ir potuberkuliozines, bronchektazės (45, 46). Panašios išvados kyla ir iš Europos registro duomenų. Tose šalyse, kuriose idiopatinių bronchektazių dalis nesiekia 10 proc., taip pat nustatomas didesnis poinfekcinių bronchektazių paplitimas (6). Taigi, tokį didelį idiopatinių bronchektazių dažnio heterogeniškumą lemia daugybė veiksnių. Įtakos turi ir tai, kad nėra aiškaus idiopatinių bronchektazių apibrėžimo ir tarptautinio sutarimo dėl būtinų etiologinių tyrimų, kuriuos reikia atlikti prieš nustatant šią diagnozę, o skirtingose šalyse taikomi nevienodi kriterijai. Todėl būtina atmesti potencialiai gydomas ligos priežastis ir siekti tarptautinio sutarimo dėl privalomų tyrimų prieš nustatant idiopatinių bronchektazių diagnozę (24).

3.2. Poinfekcinės priežastys

Poinfekcinės bronchektazės yra viena iš dažniausių ne CF bronchektazių etiologijų visame pasaulyje ir pasižymi klinikiniu bei etiologiniu heterogeniškumu. Epidemiologiniai tyrimai rodo, kad poinfekcinė bronchektazių kilmė sudaro 19,1–40,4 proc. visų atvejų, priklausomai nuo populiacijos ir geografinių veiksnių (25). Pagal EMBARC duomenis, Europos šalyse šis rodiklis siekia 21,2 proc (6). Yra žinoma, kad bet kuri sunki kvėpavimo takų infekcija (bakterinė, mikobakterinė, virusinė ar grybelinė) gali tapti pradiniu bronchektazių išsivystymo veiksniu. Ypač didelę reikšmę turi vaikystėje persirgtos kvėpavimo takų infekcijos, tokios kaip *Mycoplasma* (26), *Bordetella pertussis*, tymų viruso (27) ir adenoviruso (28) sukeltos ligos, kurios yra siejamos su bronchektazių išsivystymu suaugus. Pastaruoju metu aprašomi ir pavieniai bronchektazių atvejai po persirgtos sunkios SARS-CoV-2 infekcijos, nors ši sąsaja laikoma reta ir dar neiširta (29). Taip pat, mikobakterinės infekcijos reikšmingai prisideda prie poinfekcinių bronchektazių naštos pasauliniu mastu. Plaučių TB, sukelta *Mycobacterium tuberculosis*, yra viena pagrindinių bronchektazių priežasčių endeminėse teritorijose, ypač Azijos ir Lotynų

Amerikos regionuose. Šiose populiacijose poinfekcinės bronhektazės yra susijusios su potuberkuliozine plaučių liga (45, 53). Ne tuberkuliozės mikobakterijos (NTM) taip pat dažnai nustatomos bronhektazėmis sergantiems pacientams, tačiau jų etiologinė reikšmė tebėra diskutuotina – ar NTM veikia kaip pirminis bronhektazių sukėlėjas, ar tik kolonizuoja jau struktūriškai pažeistus kvėpavimo takus (15). Dėl šio etiologinio sudėtingumo poinfekcinių bronhektazių diagnostika turi būti kruopšti ir sisteminga. Esminę reikšmę turi detali anamnezė apie anksčiau persirgtas kvėpavimo takų infekcijas, radiologinis ištyrimas bei mikrobiologinė skreplių analizė (7).

3.3. Lėtinė obstrukcinė plaučių liga

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) – lėtinė progresuojanti kvėpavimo sistemos liga, kuriai būdinga nuolatinė kvėpavimo takų obstrukcija, atsirandanti dėl lėtinio uždegimo kvėpavimo takuose. Dažniausiai nustatoma esant ilgalaikiam tabako rūkymui anamnezėje. Šiuo metu LOPL yra trečia pagal dažnumą mirties priežastis pasaulyje (1). Bronhektazių paplitimas tarp sunkia LOPL sergančių pacientų buvo analizuotas keliuose tyrimuose, kurių rezultatai yra prieštaringi ir svyruoja nuo 4 iki 72 proc. Šiuose tyrimuose taikytos metodikos buvo labai skirtingos, todėl tai gali paaiškinti tokią didelę bronhektazių paplitimo rodiklių variaciją (31). Remiantis EMBARC duomenimis yra žinoma, kad LOPL sudaro 8,1 proc. visų bronhektazių priežasčių (6). Abi ligos gali sukelti panašius plaučių funkcijos sutrikimus ir nespecifinius kvėpavimo sistemos simptomus, tokius kaip dusulys, lėtinis produktyvus kosulys, kvėpavimo takų obstrukcija ir polinkis į pasikartojančius paūmėjimus dėl persistuojančių ar naujai atsiradusių infekcijų. Dėl šios priežasties egzistuoja didelė klaidingos diagnostikos rizika. Nors nėra įrodymų apie tiesioginę priežastinę ryšį tarp LOPL ir bronhektazių, toks ryšys laikomas pagrįstu, nes rūkymas gali skatinti lėtinę bronchų infekciją, o dėl jos kylantis uždegimas gali palaikyti bronhektazių formavimąsi. Kai bronhektazės išsivysto rūkančiam pacientui, sergančiam LOPL, tokiu atveju tai laikoma LOPL ir bronhektazių persidengimu. Nepriklausomai nuo to, ar bronhektazių ir LOPL persidengimas yra atsitiktinis, ar tikras patogenetinis ryšys, bronhektazių buvimas sergant LOPL yra susijęs su blogesnėmis klinikinėmis baigtimis, prastesne plaučių funkcija, *P. aeruginosa* išskyrimu iš skreplių ir didesniu mirštamumu (31).

3.4. Bronchinė astma

Bronchinė astma (BA) – lėtinė uždegiminė kvėpavimo sistemos liga, kuriai būdingas kvėpavimo takų hiperaktyvumas ir grįžtama obstrukcija. Kliniškai BA pasireiškia švokštimu, ekspiracinio dusulio ir/ar kosulio priepuoliais. BA etiologija išlieka neaiški, tačiau išskiriami rizikos faktoriai, tokie kaip genetinis paveldimumas ir tam tikri aplinkos veiksniai: tabako rūkymas, oro tarša ar dulkės. Alerginė astma yra dažniausias BA tipas, išsivystantis dėl įsijautrinimo įkvepiamiems alergenams, tokiems kaip namų dulkės, augalų žiedadulkės ar pelėsio sporos (32). Įdomu tai, kad alerginis rinitas nėra susijęs su bronhektazėmis (33). Remiantis EMBARC duomenimis BA sudaro 6,9 proc. visų žinomų bronhektazių etiologinių veiksnių (6). Nustatyta, kad bronhektazės ir BA yra dažnai kartu pasireiškiančios ligos, ypač pacientams, sergantiems sunkia, ilgai trunkančia ar blogai kontroliuojama BA (34). Naujausi tyrimai parodė, kad daugiau nei 50 proc. pacientų, sergančių sunkia BA, turi nustatytų bronhektazių požymių (35). Lėtinis BA sukeltas kvėpavimo takų uždegimas, dažnai susijęs su eozinofilija, kvėpavimo takų hiperaktyvumu ir struktūrine remodeliacija, gali lemti bronchų sienelės pažeidimus, mukociliarinio klirenso sutrikimą ir padidėjusį polinkį sirgti kvėpavimo takų infekcijomis. Be to, BA dažnai siejama su viršutinių kvėpavimo takų ligomis, tokiomis kaip ūminis ar lėtinis rinosinusitas, nosies polipozė, kurios palaiko nuolatinį uždegiminį procesą visoje kvėpavimo takų sistemoje. Šių patofiziologinių mechanizmų sąveika ilgainiui gali sąlygoti negrįžtamą bronchų išsiplėtimą ir bronhektazių susiformavimą. Taigi, BA klinikinėje praktikoje turėtų būti vertinama kaip svarbus bronhektazių etiologinis veiksnys (36).

3.5. Plaučių tuberkuliozė

Plaučių tuberkuliozė (TB) – tai lėtinė infekcinė *Mycobacterium tuberculosis* bakterijų sukeliamą plaučių liga. Užsikrečiama įkvepiant aerozolius, kuriuos išskiria pacientai, sergantys aktyvia plaučių TB (37). Nepaisant didelės pažangos TB prevencijos ir gydymo srityje visame pasaulyje, sergamumas, paplitimas ir sukeliamos pasekmės dėl šios ligos išlieka labai didelės, ypač šalyse, turinčiose ribotus ekonominius ir sveikatos priežiūros išteklius. Apie 140–170 milijonų žmonių pasaulyje yra persirgę plaučių TB (38). Atsižvelgiant į tai, buvo įvestas terminas potuberkuliozinė plaučių liga (angl. *post-tuberculosis lung disease*). Ši būklė nustatoma iki 50 proc. asmenų persirgusių plaučių TB (39). Viena reikšmingiausių plaučių TB pasekmių yra bronhektazės. Jos dažniausiai diagnozuojamos praėjus keleriems metams po persirgtos ligos, kai radiologiniuose tyrimuose nustatomi bronhektazės ir bronchų sienelių sustorėjimai

būdingi vaizdai, atsirandantys dėl vyraujančio neutrofilinio uždegimo. Bronhektazės dažniausiai formuojasi tose pačiose vietose, kur anksčiau buvo tuberkulioziniai infiltratai, dažniausiai viršutinėse plaučių skiltyse, ir sukelia būdingus simptomus – produktyvų kosulį ir lėtinę bronchų infekciją bei dažnus infekcinio pobūdžio paūmėjimus (19). Potuberkuliozinių bronhektazių dalis tarp visų bronhektazių etiologinių priežasčių varijuoja – jų paplitimas svyruoja nuo 35,5 proc. Indijoje iki mažiau nei 5 proc. JAV, Australijoje ir Europoje (40). Pagal EMBARC duomenis potuberkuliozinės bronhektazės sudaro 4,9 proc. Taigi, prieš priskiriant bronhektazes potuberkuliozinei kilmei, būtina atlikti visus reikalingus etiologinius tyrimus (40).

3.6. Sąnarių ir jungiamojo audinio ligos

Sąnarių ir jungiamojo audinio ligos (JAL) apima įvairias autoimunines ir paveldimas būkles. Šios ligos gali sukelti plaučių pažeidimus. Geriausiai bronhektazės ištirtos sergant RA, tačiau jos pasireiškia ir kitų autoimuninių JAL atvejais, įskaitant Sjogreno sindromą, sisteminę raudonąją vilkligę (SRV) ir sklerodermą (41). Reumatoidinis artritas – tai lėtinė autoimuninė liga, pirmiausia pažeidžianti sąnarius. Ji taip pat siejama su ekstraartikuliniais pažeidimais – akių, odos, virškinamojo trakto, širdies ir plaučių (42). RA pasireiškia maždaug 1 iš 28 moterų ir 1 iš 59 vyrų, sukeldama poliartritą su reumatoidiniu faktoriumi (RF) ir antikūnais prieš ciklinį citrulinintą peptidą (anti-CCP). Ilgalais sisteminis uždegimas skatina bronhektazių vystymąsi. Bronhektazės dažnai lieka nepastebėtos kaip plaučių ligų komplikacija, nepaisant to, kad RA pacientams antrinių bronhektazų paplitimas gali siekti 60 proc. (41). EMBARC duomenys rodo, kad bronhektazės su RA siejamos iki 2,7 proc. atvejų, o kitos JAL nustatomos iki 2,1 proc. atvejų (6). Pacientų, sergančių su RA susijusiomis bronhektazėmis, identifikavimas yra ypač svarbus, nes šiems pacientams būdinga sunkesnė ligos eiga ir didesnis mirštamumas, palyginti su RA pacientais, neturinčiais bronhektazių (43). Šie pacientai dažniau skundžiasi tokiais klinikiniais simptomais kaip lėtinis kosulys, pūlingų skreplių atkosėjimas, hemoptizė, dusulys ir pasikartojančios infekcijos. Kiek yra žinoma, sisteminės autoimuninių ligų patikros klinikinė reikšmė bronhektazėmis sergantiems pacientams iki šiol nėra pakankamai ištirta, nors ji galėtų turėti svarbią reikšmę šių pacientų etiologiniam vertinimui (44). Sjogreno sindromas yra antra pagal dažnumą autoimuninė liga po RA. Sjogreno sindromas – tai lėtinė autoimuninė jungiamojo audinio liga, pažeidžianti egzokrinines liaukas, dažniausiai ašarų ir seilių. Pasireiškia akių ir burnos sausumu, limfocitine paausinių seilių liaukų infiltracija ir jų padidėjimu (41). Naujausi duomenys rodo, kad Europoje sergamumas šia liga siekia 3,9–5,3 atvejo 100 000 gyventojų.

Sjogreno sindromas dažniausiai pasireiškia vidutinio amžiaus moterims, o sergamumo pikas siekia 56 gyvenimo metus. Vyrų serga rečiau ir vėlesniame amžiuje, dažniausiai po 65 metų amžiaus (45). Radiologiškai bronhektazės diagnozuojamos 7–54 proc. Sjogreno sindromu sergančių pacientų. Šiam sindromui būdingas limfocitų – ypač $CD4^+$ T ir B ląstelių infiltracija į liaukas ir kitus audinius, taip pat autoantikūnų gamyba. Šis imuninis aktyvumas kartu su vietiniu uždegimu ir liaukų pažeidimu gali išplisti į kvėpavimo takus. Dėl to bronchų sienelėse ir smulkiuosiuose kvėpavimo takuose susidaro limfocitų infiltratai. Toks uždegiminis procesas gali lemti kvėpavimo takų struktūrinius pakitimus, įskaitant bronhektazes (46). Kita JAL liga, svarbi bronhektazių etiologijoje yra sisteminė raudonoji vilkligė (SRV). Tai lėtinė autoimuninė uždegiminė liga, galinti pažeisti beveik bet kurią organų sistemą. Naujausi tyrimai rodo, kad Europoje sergamumas šia liga siekia 6,73 atvejo 100 000 gyventojų (47). SRV dažniau serga moterys, ypač vaisingo amžiaus. Vyrų šia liga serga daug rečiau, bet sunkiau. Liga pasižymi antinuklearinių antikūnų (ANA) gamyba bei imuninių kompleksų (IK) formavimusi ir jų atsidėjimu audiniuose, sukeliant organų pažeidimą. Klinikinėje praktikoje SRV dažniausiai pasireiškia odos, kraujodaros, inkstų, raumenų, kaulų bei plaučių pažeidimais (48). Kaip ir sergant RA, SRV metu plaučių pažeidimas gali apimti visas plaučių struktūras: kvėpavimo takus, parenchimą, kraujagysles ir pleurą. SRV atveju kvėpavimo takų pažeidimo klinikiniai simptomai yra nespecifiniai, dažniausiai kosulys, dusulys, pleurinis krūtinės skausmas. Nors SRV pacientams dažniau pasitaiko pleuritas ar intersticinės plaučių ligos (IPL), taip pat gali būti nustatomos ir bronhektazės (49). Dar viena JAL, svarbi nustatant bronhektazių etiologiją, yra sisteminė sklerozė (SS) arba kitaip vadinama skleroderma. Tai autoimuninė liga, kuriai būdinga odos fibrozė ir daugelio organų pažeidimas (50). Nustatyta, kad SS sergantiems pacientams bronhektazės yra dažna gretutinė plaučių patologija, kurios paplitimas svyruoja nuo 3,3 proc. iki 59,1 proc. Gauti duomenys buvo pagrįsti nedidelėmis imtimis, todėl stebima tokia paplitimo įvairovė (51). Galimos kelios hipotezės, paaiškinančios bronhektazių išsivystymą SS sergantiems pacientams. Pirma, apie 90 proc. pacientų yra nustatomas virškinamojo trakto pažeidimas, dažniausiai stemplės. Tai gali lemti skrandžio turinio aspiraciją į kvėpavimo takus, sukelti vietinį bronchų uždegimą, imuninės sistemos ląstelių migraciją ir laisvųjų radikalų išsiskyrimą. Dėl to pažeidžiama bronchų sienelė ir formuojasi bronhektazės (52). Antra, imunosupresinių vaistų vartojimas SS gydymui gali būti susijęs su pasikartojančiomis kvėpavimo takų infekcijomis, kurios yra viena iš bronhektazių išsivystymo priežasčių (53).

Trečia, manoma, kad fibrozė bronchų sienelėje gali sutrikdyti blakstienėlių funkciją ir mukociliarinį klirensą, taip sudarydama sąlygas lėtiniam infekciniam uždegimui (53). Kadangi plaučių komplikacijos sergant sąnarių ir JAL turi neigiamos įtakos pacientų sergamumui ir mirštamumui, gydytojai turėtų aktyviai tirti, nustatyti bei gydyti bronhektazes šioje populiacijoje (53).

3.7. Imunodeficitų sindromai

Imunodeficitų sindromai yra viena svarbiausių ir kliniškai reikšmingiausių bronhektazių etiologinių priežasčių (54). Šių ligų grupė apima platų sutrikimų spektrą, įskaitant įgimus ir įgytus imuninės, komplemento sistemos ir fagocitų defektus. Tiek pirminiai, tiek antriniai imunodeficitai lemia nepakankamą apsaugą nuo kvėpavimo takų patogenų (55). Imunodeficitų paplitimas tarp bronhektaze sergančių pacientų svyruoja nuo 1,0 iki 9,0 proc. (56). Remiantis EMBARC duomenimis šis rodiklis siekia 4,1 proc. (6). Pirminiai antikūnų trūkumai (angl. *Primary Antibody Deficiencies*) yra didžiausia paveldimų pirminių imunodeficitų (PID) grupė. Šiai ligų grupei būdinga sutrikusi T ir B limfocitų funkcija, antikūnų gamyba ir imuninė reguliacija. Dėl to susilpnėja imuniteto aktyvumas ir yra sudaromos sąlygos pasikartojančioms bei užsitęsusioms apatinių kvėpavimo takų infekcijoms (57). PID, pavyzdžiui įprastas kintamasis imunodeficitas (ĮKID), agamaglobulinemija ar selektyvus imunoglobulinų (Ig) trūkumai, lemia nepanahamamą bakterijų pašalinimą, todėl kvėpavimo takuose susiformuoja lėtinis infekcijos–uždegimo ciklas, sukeliantis progresuojantį bronchų sienelių pažeidimą ir negrįžtamą jų išsiplėtimą. Dažniausia ir kliniškai reikšmingiausia PID forma yra ĮKID, kuriam būdingas sumažėjęs IgG kiekis kraujyje. ĮKID sudaro iki trečdaliao visų PID atvejų (54). Remiantis Europos imunodeficitų draugijos registru, bronhektazės diagnozuojamos maždaug 23 proc. ĮKID sergančių pacientų (58). Nors pirminiai imunodeficitai sergant bronhektazėmis yra gerai atpažįstami, antriniai imunodeficitai vis dar nepakankamai diagnozuojami ir tiriama. Antriniai imunodeficitai yra įgyti imuninių ląstelių funkcijos sutrikimai. Jie gali išsivystyti dėl įvairių ligų ir būklių, tokių kaip hematologiniai piktybiniai navikai, žmogaus imunodeficitų viruso (ŽIV) infekcija, inkstų transplantacija ar imunosupresinių vaistų vartojimas, ir gali prisidėti prie bronhektazių išsivystymo (59). Hematologiniai piktybiniai navikai gali sukelti imunodeficitą arba imunodeficitas gali išsivystyti kaip chemoterapijos šalutinis poveikis, todėl padidėja bronhektazių rizika (60). Bronhektazės taip pat buvo aprašytos pacientams po kaulų čiulpų (KČ) transplantacijos sergant transplantato prieš šeimininką liga (angl. *graft-versus-host*

disease) (61). ŽIV infekcija pasaulyje yra gana dažna antrinio imunodeficito priežastis. ŽIV infekuoti pacientai gali turėti didesnę bronhektazių riziką, tačiau tikslus šios ligos paplitimas ŽIV pacientams nėra žinomas (62). Imunosupresiniai vaistai gali moduluoti ir silpninti tam tikrų imuninių ląstelių funkciją ir gamybą (63). Gliukokortikoidai slopina imunitetą, mažindami prouždegiminių citokinų sekreciją bei didindami jautrumą infekcijoms (64). Citotoksiniai vaistai blokuoja imuninę atsaką ir turi citotoksinį poveikį hematopoetinėms ir nehematopoetinėms ląstelėms, sukeldami citopeniją bei antrinį imunodeficitą (59). Nors antriniai imunodeficitai yra dažnesni nei pirminiai, jų ryšys su bronhektazėmis vis dar nėra gerai ištirtas. Kadangi idiopatinės priežastys sudaro daugiau nei 30 proc. bronhektazių atvejų, būtina išsami diagnostika, siekiant nustatyti, ar imunodeficitai nėra nepastebėta idiopatinių bronhektazių priežastis (21). Todėl rekomenduojama atlikti kraujo serumo Ig koncentracijos tyrimą visiems bronhektazėmis sergantiems pacientams (65).

3.8. Genetinės ligos

Cistinė fibrozė (CF) yra viena svarbiausių bronhektazių etiologinių priežasčių, ypač vaikų ir jaunų suaugusiųjų populiacijoje. Pasauliniu mastu šia liga serga apie 70 000 žmonių, didžiausias paplitimas registruojamas Šiaurės Amerikoje, Europoje ir Australijoje (66). Pirmą kartą CF aprašyta 1938 metais, tuo metu vaikystėje ši liga beveik visada buvo mirtina. Šiuo metu prognozuojama vidutinė gyvenimo trukmė, taikant pažangų gydymą, siekia nuo 44 iki 50 metų (67). CF yra dažna autosominiu recesyviniu būdu paveldima genetinė liga. Pažeidžia daugumą organų, įskaitant kvėpavimo, endokrininę, virškinimo, kasos bei reprodukcinę, sistemų. Klinikiniai CF simptomai apima progresuojančią LOPL, sinusitą, egzokrininę kasos funkcijos nepakankamumą, sukeliantį malabsorciją ir mitybos nepakankamumą, kepenų funkcijos sutrikimus bei vyrų nevaisingumą. Liga išsivysto dėl mutacijų CFTR gene, kuris koduoja cistinės fibrozės transmembraninio laidumo reguliatoriaus (CFTR) baltymą. Šio baltymo defektai lemia tai, kad plaučių parenchimoje ir liaukinio epitelio apikalinėse membranose chlorido jonų kanalai tampa nefunkcionuojantys. Dėl to susikaupia tirštas, klampus sekretas, kuris sunkiai pašalinamas. Tai sąlygoja pasikartojančias infekcijas bei lėtinį uždegimą, dėl kurio ilgainiui pažeidžiamos bronchų sienelės ir susiformuoja bronhektazės (68). Tyrimai rodo, kad 50–70 proc. CF sergančių pacientų turi radiologiškai patvirtintas bronhektazes jau vaikystėje. Tai reiškia, kad bronhektazės yra vienas iš dažniausiai nustatomų plaučių pažeidimų CF sergantiems pacientams. Diagnozuoti šiai ligai reikalinga atlikti prakaito chlorido jonų koncentraciją ir CFTR

geno mutacijų tyrimus (69). Daugumai tokių pacientų naudinga CFTR moduliatorių terapija (70). Svarbu tai, kad visuotinė naujagimių patikra dėl CF vykdoma nuo 2022 metų net 30 Europos šalių, o nuo 2023 metų prisijungė ir Lietuva. Tai leidžia užtikrinti ankstyvą diagnostiką ir laiku pradėti gydymą, kuris gali padidinti išgyvenamumą ir pagerinti gyvenimo kokybę (93, 94). Kita genetinė liga, svarbi bronhektazių etiologijoje, yra pirminė ciliarinė diskinezija (PCD). Tai yra reta autosominiu recesyviniu būdu paveldima heterogeninė liga, kuriai būdinga judriųjų blakstienėlių disfunkcija ir mukociliarinio klirenso sutrikimas (73). Nustatyta daugiau nei 50 patogeninių genų variantų, lemiančių didelę PCD klinikinę įvairovę (74). PCD, kaip bronhektazių priežasties, paplitimo rodiklis išsivysčiusiose šalyse nesiekia 4 proc. Mažų ir vidutinių pajamų šalyse, tokiose kaip Indija ar Kinija, diagnozavimo dažnis išlieka mažesnis nei 1 proc. (75). Remiantis EMBARC duomenimis PCD sudaro 3,0 proc. visų žinomų bronhektazių priežasčių (6). Kadangi normali blakstienėlių funkcija yra svarbi ne tik kvėpavimo takuose, tačiau ir ausyse bei reprodukcinėje sistemoje, pacientams dažnai pasireiškia sunkus rinosinusitas, vidurinės ausies infekcijos bei sumažėjęs arba visiškai nevaisingumas (98, 99). Būdingos dažnos viršutinių ir apatinių kvėpavimo takų infekcijos, kurios skatina bronhektazių išsivystymą. Bronhektazės nustatomos 80–100 proc. PCD sergančių pacientų (77). Alfa–1 antitripsino stoka (A1AT) yra dar viena su bronhektazių išsivystymu siejama genetinė liga. Tai autosominiu dominantiniu būdu paveldima reta liga, sukelta SERPINA1 geno mutacijų, pasižyminti mažu alfa–1 antitripsino kiekiu kraujyje (78). Šis baltymas yra sintetinamas kepenyse. Dėl jo trūkumo gali pasireikšti kepenų funkcijos nepakankamumas arba plaučių ligos, tokios kaip LOPL su bronhektazėmis ir emfizema (79). Šios ligos paplitimas siekia 1–5 atvejus 10 000 gyventojų (79). Nors A1AT yra viena dažniausių paveldimų plaučių ligų, ji neretai lieka nenustatyta, o ryšys su bronhektazėmis nėra pakankamai ištirtas (80). Pagal EMBARC duomenis, A1AT sudaro 0,6 proc. visų žinomų bronhektazių priežasčių (6). Taigi, bronhektazėmis sergantiems pacientams yra svarbu nustatyti alfa–1 antitripsino koncentraciją kraujyje, nes tai yra viena iš gydomų priežasčių (80).

3.9. Alerginė bronchopulmoninė aspergiliozė

Alerginė bronchopulmoninė aspergiliozė (ABPA) yra plaučių liga, kurią sukelia padidėjęs imuninės sistemos jautrumas *Aspergillus fumigatus* grybeliui (81). Pasauliniu mastu ABPA serga daugiau nei 4,8 milijono žmonių (82). Vienoje iš sisteminių apžvalgų nustatyta, kad ABPA paplitimas bronhektazėmis sergančių asmenų populiacijoje svyruoja nuo 0,0 proc. iki 8,9 proc.

(81). Remiantis EMBARC duomenimis, ABPA yra bronhektazių priežastis 2,8 proc. sergančiųjų (6). Anksčiau buvo manyta, kad ši liga pasireiškia tik BA ar CF sergantiems asmenims. Naujausiuose tyrimuose ABPA samprata buvo išplėsta ir įtraukti pacientai sergantys bronhektazėmis, net ir nesant BA ar CF diagnozės anamnezėje (83). Šie pacientai skundžiasi neiaškos kilmės ligos paūmėjimais, hemoptize ar tirštų gleivių atkosėjimu. Išvardinti simptomai gali būti klaidingai priskirti bronhektazėms, o ABPA diagnozė likti nenustatyta. Ypač svarbu tai, kad ABPA gali būti tiek bronhektazių priežastis, tiek pasekmė. Lėtinis eozinofilinis uždegimas ir gleivių sancaupų formavimasis ABPA sergantiems pacientams gali lemti bronhektazių išsivystymą. Priešingai, pacientams, jau turintiems bronhektazių dėl kitų priežasčių, *A. fumigatus* kolonizacija gali sukelti ABPA. Ši persidengianti ir dažnai sunkiai atpažįstama patofiziologija kelia diagnostinių ir terapinių iššūkių, ypač pacientams, neturintiems pagrindinių rizikos veiksnių, tokių kaip BA ar CF. Nepaisant to, ABPA išlieka viena geriausiai gydomų bronhektazių paūmėjimo ir progresavimo priežasčių, tačiau yra nepakankamai diagnozuojama. Ankstyvas atpažinimas ir tinkamas gydymas gali reikšmingai pagerinti klinikines baigtis ir potencialiai sustabdyti ligos progresavimą (81).

3.10 Gastroezofaginio reflukso liga

Gastroezofaginio reflukso liga (GERL) yra būklė, kai dėl nepilnai užsidarančio apatinio stemplės rauko, skrandžio turinys patenka į stemplę, burnos ertmę, gerklas ar plaučius (84). Tai dažna viršutinio virškinamojo trakto liga, paveikianti 5–25 proc. pasaulio gyventojų (85). GERL paplitimas tarp sergančiųjų bronhektazėmis svyruoja nuo 26 proc. iki 75 proc. (84). Kaip etiologinė priežastis ji identifikuojama tik maždaug 1,6 proc. atvejų Europoje (6). Kadangi tiek bronhektazės, tiek GERL yra dažnos būklės, jų tarpusavio sąveikos galimybė pripažįstama jau seniai (84). GERL kai kuriuose etiologiniuose bronhektazių tyrimuose laikoma priežastiniu veiksniu, tačiau dažniau suvokiama kaip gretutinė būklė, galinti pabloginti pagrindinės plaučių ligos eigą. Taigi, priežastinis ryšys tarp GERL ir bronhektazių dar nėra iki galo išaiškintas (84). Neseniai atliktas tyrimas parodė, kad GERL nebuvo statistiškai reikšmingai susijęs su bronhektazių išsivystymo rizika. Tai rodo, kad nors GERL nustatomas sergant bronhektazėmis, priežastinio ryšio tarp GERL ir bronhektazių nėra. Nors ankstesnės epidemiologinės studijos rodo, kad GERL gali dalyvauti mikroaspiracijos procese, skatinančiame uždegimą (86). Visgi nustatyta, kad pacientams, kuriems kartu pasireiškia bronhektazės ir GERL, būdingas didesnis

mirštamumas ir sunkesnė bronhektazių eiga. Šiuo metu vis dar trūksta klinikinių įrodymų, kad į GERL nukreiptas gydymas pagerintų bronhektazių klinikinę eigą (84).

3.11 Ne tuberkuliozinės mikobakterijos

Ne tuberkuliozinės mikobakterijos (NTM) – tai įvairios mikobakterijų rūšys, išskyrus *Mycobacterium tuberculosis* ir *Mycobacterium leprae*, galinčios sukelti lėtinę plaučių infekciją (87). Dažniausiai klinikinėje praktikoje nustatomos NTM rūšys yra *M. avium* kompleksas, *M. abscessus* ir *M. kansasii* (88). NTM ir bronhektazių tarpusavio ryšys yra laikomas dvikrypčiu. NTM gali būti tiek bronhektazių priežastis, tiek pasekmė. Užsitęsusi ar negydoma NTM infekcija gali sukelti plaučių audinio pažeidimą ir paskatinti bronhektazių išsivystymą. Tuo tarpu jau esantys bronhektaziniai pakitimai sudaro palankią terpę NTM kolonizacijai, persistavimui ir ligos progresavimui (89). Dauguma tyrimų rodo, kad bronhektazės dažniau būna pirminė būklė, prieš NTM infekciją, tačiau daliai pacientų pirmiausia gali išsivystyti NTM sukelti plaučių pažeidimai, vėliau pereinantys į bronhektazinę ligą (90). Svarbu pažymėti, kad NTM išskyrimas iš kvėpavimo takų ne visada reiškia aktyvią NTM plaučių ligą, todėl diagnozė turi būti grindžiama klinikinių simptomų, radiologinių pokyčių ir mikrobiologinių kriterijų visuma (89). Remiantis EMBARC registro duomenimis, NTM sudaro 1,0 proc. visų nustatytų bronhektazių etiologinių priežasčių (6). Remiantis viena sistemine apžvalga ir metaanalize, NTM paplitimas tarp suaugusiųjų, sergančių bronhektazėmis, didėja ir siekia apie 10 proc. (91). NTM infekcija bronhektazėmis sergantiems pacientams siejama su dažnesniais ligos paūmėjimais, spartesniu plaučių funkcijos blogėjimu ir sudėtingesne ligos eiga (88). Dėl to, būtina laiku atpažinti kliniškai reikšmingą NTM infekciją, siekiant užkirsti kelią bronhektazinės ligos išsivystymui ir pagerinti pacientų gyvenimo kokybę (87).

3.12 Uždegiminės žarnyno ligos

Uždegiminės žarnyno ligos (UŽL) – tai autoimuninio pobūdžio, lėtinės virškinamojo trakto uždegiminės ligos, klasifikuojamos į Krono ligą (KL) ir opinį kolitą (OK) (92). Bronhektazės yra pripažįstama, tačiau reta UŽL plaučių komplikacija, o UŽL – reta bronhektazių priežastimi (93). Remiantis EMBARC registro duomenimis UŽL sudaro tik 0,9 proc. visų bronhektazių priežasčių (6). Visgi, tyrimų rezultatai labai nevienareikšmiai. Vienuose nurodomas mažas dažnis, o kiti apibūdina bronhektazes kaip vieną dažniausių kvėpavimo takų komplikacijų, susijusių su UŽL (116, 117). Bronhektazės dažniau pasitaiko sergantiems OK nei KL, o plaučių

pažeidimai dažniau nustatomi moterims nei vyrams (96). Pacientams, sergantiems UŽL ir turintiems bronhektazių, būdingas didesnis mirštamumas bei dažnesnės hospitalizacijos palyginti su UŽL pacientais neturinčiais bronhektazių (97). Esamų tyrimų duomenys rodo galima dvikryptį ryšį tarp bronhektazių ir UŽL, tačiau pagrindiniai mechanizmai dar neišaiškinti (96). Padidėjusi plaučių pažeidimų rizika siejama su UŽL chirurginiu gydymu, oportunistinėmis infekcijomis, imunosupresine terapija ir vaistų toksiniu poveikiu arba tiesiogiai su UŽL būdingu uždegimu (94). Neseniai atliktas tyrimas parodė, kad europiečių populiacijoje nėra priežastinio ryšio tarp UŽL ir bronhektazių, todėl galima daryti prielaidą, kad virškinamojo trakto ir plaučių ligų sąsaja yra labiau koreliacinė nei priežastinė. Siekiant geriau suprasti sudėtingą bronhektazių ir UŽL ryšį, reikalingi papildomi tyrimai apimant daugiau populiacijų (96).

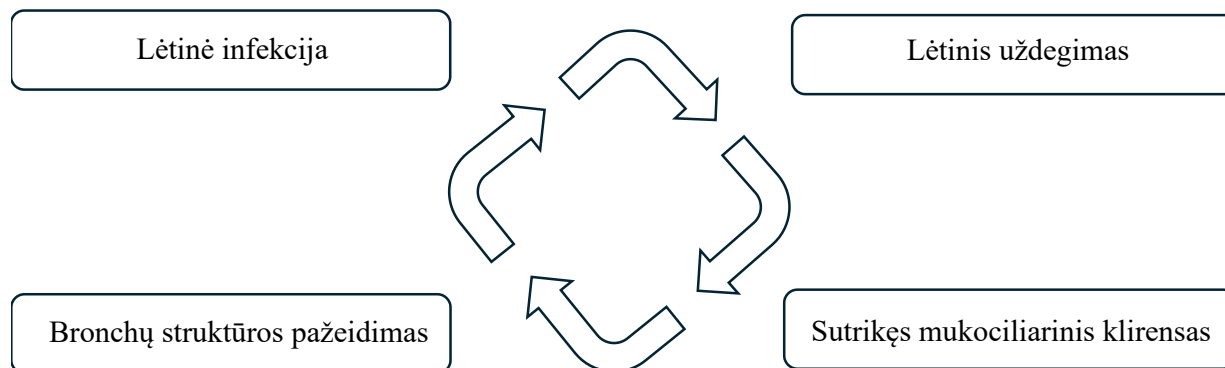
3.13 Kitos priežastys

Anatominiai kvėpavimo takų pokyčiai, tokie kaip tracheobronchomegalija, tracheomalacija ar bronchomalacija gali sutrikdyti gleivių pašalinimą ir skatinti bronhektazių formavimąsi (98,99). Kvėpavimo takų malformacijos bei kiti sindromai yra reti, tačiau gali būti diagnozuojami ankstyvame amžiuje (1). Pavyzdžiui, Mounier–Kuhn sindromas (tracheobronchomegalija), kuriam būdingas patologinis trachėjos ir pagrindinių bronchų išsiplėtimas, siejamas su pasikartojančiomis kvėpavimo takų infekcijomis ir bronhektazių išsivystymu (100). Be to, kai kurie genetiniai sindromai, tokie kaip Marfano ir Ehlers–Danlos, taip pat gali būti susiję su bronhektazių išsivystymu dėl struktūrinių kvėpavimo takų pokyčių. Šioms paveldimoms ligoms būdingas jungiamojo audinio silpnumas, lemiantis sumažėjusį bronchų sienelių elastingumą ir dilataciją (98,99). Be to, ilgą laiką bronchų medyje užstrigęs svetimkūnis yra viena iš pagrindinių lokalių bronhektazių atsiradimo priežasčių. Dėl nuolatinio uždegimo ir spaudimo broncho sienelė negrįžtamai išsiplėčia suformuodama bronhektazes (101).

4. Ligos patogenezė

Bronhektazių patofiziologija yra suprantama kaip uždaras žalingas ratas (angl. *Vicious vortex*), kuriame esminiai komponentai yra lėtinis uždegimas, sutrikęs mukociliarinis klirensas, lėtinė infekcija ir bronchų struktūros pažeidimas. Kiekviena iš šių dedamųjų gali paskatinti ligos vystymąsi, o vėliau progresavimą ir dažnėjančius paūmėjimus (1 paveikslas) (102). Sutrikęs mukociliarinis klirensas ir kvėpavimo takuose susilaikantis sekretas pažeidžia įprastas organizmo

gynybines funkcijas, todėl kvėpavimo takai tampa imlūs infekcijoms, kurios ilgainiui gali tapti lėtinėmis. Tai skatina uždegiminį atsaką, dėl kurio yra pažeidžiami kvėpavimo takai ir vyksta nenormalus jų pertvarkymas, galiausiai sukeliantis bronhektazes (69).



1 pav. Bronhektazių patogenezę apibūdinantis modelis, kuriame įvykių grandinė palaiko ilgalaikį ir progresuojantį ligos vystymosi procesą. Adaptuota pagal Chalmers et al. (5).

4.10 Lėtinis uždegimas kvėpavimo takuose

Neutrofilai yra pagrindinės uždegiminės ląstelės bronhektazėmis sergančių pacientų kvėpavimo takuose (103). Neutrofilinis uždegimas yra siejamas su normalios plaučių mikrobiotos sumažėjimu ir gramneigiamų organizmų, tokių kaip *Pseudomonas aeruginosa* ir *Haemophilus influenzae*, dominavimu (12, 13). Neutrofilai yra vienos pirmųjų imuninių ląstelių, pritraukiamų į infekcijos vietą, kuriuos aktyvuoja citokinai, tokie kaip interleukinas (IL–6, IL–1 β , IL–17) ir tumor nekrozės faktorius α (TNF– α), išskiriami epitelio ir kitų uždegiminių ląstelių. Infekcijos vietoje neutrofilai gali inicijuoti įvairius gynybinius mechanizmus, įskaitant fagocitozę, degranuliaciją, reaktyviųjų deguonies formų (angl. *Reactive Oxygen Species*, ROS) gamybą, prouždegiminių citokinų ir neutrofilų ekstraląstelių gaudyklių (angl. *Neutrophil Extracellular Traps*, NET) formavimą, kurie prisideda prie ligos progresavimo (106). NET yra sudarytos iš decondensuoto chromatinio ir antimikrobinių baltymų tinklų, kurie padeda sugaudyti ir naikinti patogenus. Nors NET atlieka apsauginę funkciją, tačiau per didelis jų kiekis gali sukelti kvėpavimo takų uždegimą ir audinių pažeidimą. Neutrofilai taip pat išskiria serino proteazes, įskaitant neutrofilų elastazę (NE) ir mieloperoksidazę (MPO). Padidėjęs NE aktyvumas siejamas su bakterijų kolonizacijos gausumu, trumpesniais intervalais tarp paūmėjimų, didesniu jų sunkumu ir mirštamumu. MPO lemia pūlingiems skrepliams būdingą spalvą, todėl skreplių spalva ir pūlingumas gali būti naudojamas kaip neinvazinis neutrofilinio uždegimo žymuo (107–

109). Be neutrofilų, svarbų vaidmenį uždegiminėje kaskadoje atlieka makrofagai, kurie dalyvauja imuninio atsako procese, šalinant patogenus ir apoptozines ląsteles. Sutrikus šiam procesui, sumažėja apoptozinių neutrofilų pašalinimas, o tai skatina prouždegiminių citokinų, proteazių ir ROS, medžiagų, kurios palaiko nuolatinį uždegimą kvėpavimo takuose, išsiskyrimą (110). Taip pat, nenormalus T ląstelių atsakas ir sumažėjęs imunoglobulinų kiekis gali prisidėti prie lėtinio uždegimo progresavimo ir mažesnio atsparumo infekcijoms (111). Tyrimai parodė, kad apie 20 proc. bronhektazėmis sergančių pacientų yra nustatoma padidėjusi eozinofilų infiltracija kvėpavimo takuose ir eozinofilija kraujyje (>300 ląstelių/ μL). Eozinofilai pasižymi baktericidinėmis ir antivirusinėmis savybėmis prieš dažniausiai sutinkamus patogenus ir atlieka apsauginį vaidmenį. Tačiau šiuo atveju eozinofilai gali skatinti gleivių hiperprodukciją, audinių pažeidimą ir palaikyti uždegiminį procesą kvėpavimo takuose (112). Todėl, manoma, kad lėtinis uždegimas yra esminis šio žalingo rato komponentas, lemiantis bronhektazių progresavimą (109).

4.11 Epitelinis uždegimas ir sutrikęs mikociliarinis klirensas

Efektyvus mukociliarinis klirensas yra vienas pirmųjų apsauginių mechanizmų nukreiptų į gleivių, o su jomis kartu ir patogenų, pašalinimą iš kvėpavimo takų. Sutrikęs mukociliarinis klirensas gali lemti gleivių kaupimąsi, sudarydamas palankią terpę patogeninių mikroorganizmų kolonizacijai ir lėtiniam uždegimui vystytis (113). Taip pat, bronhektazių patofiziologijoje didelę svarbą turi epitelinis uždegimas, kuris dažnai persidengia su kitais uždegiminiais procesais, ypač neutrofiline infiltracija (109). Dėl nuolatinio uždegimo vyksta kvėpavimo takų epitelio pertvarkymas, įskaitant taurinių ląstelių hiperplaziją ir metaplaziją, o tai prisideda prie mukociliarinio klirens sutrikimo (114). Epitelinis uždegimas yra susijęs su mucinų, ypač MUC5AC ir MUC5B, kurie yra pagrindiniai gleivių komponentai, gamyba (115). Dėl to gleivės tampa labiau koncentruotos, padidėja jų osmosinis slėgis, kuris dar labiau sutrikdo virpamojo epitelio funkciją (109). Svarbu pabrėžti, kad kvėpavimo takų sekreto šalinimo sutrikimas atsiranda ne tik dėl suprastėjusio mukociliarinio klirens, bet ir dėl pernelyg koncentruotų gleivių. Tirštos gleivės sunkiau pašalinamos, todėl susidaro gleivių sąstovis. Gleivių sankaupos sudaro palankią terpę bakterijų kolonizacijai ir infekcijai, taip palaikydami uždegiminį ratą ir dar labiau didindami gleivių koncentraciją (109,116).

4.12 Lėtinės kvėpavimo takų infekcijos

Manoma, kad kvėpavimo takų infekcijos atlieka svarbų vaidmenį bronhektazių patofiziologijoje, tiek tiesiogiai pažeisdamos bronchų audinio struktūrą, tiek prisidėdamos prie lėtinio uždegimo vystymosi (102). Lėtinė kvėpavimo takų infekcija apibrėžiama kaip du ar daugiau kartų to paties mikroorganizmo išskyrimas iš kvėpavimo takų sekreto pasėlių, atliktuose ne rečiau kaip kas tris mėnesius per vienerius metus (5). Bakterinė infekcija yra vienas pagrindinių neutrofilų migracijos į kvėpavimo takus veiksnys ir yra laikoma svarbia ligos progresavimo priežastimi. Dažniausiai bronhektazėmis sergančių pacientų kvėpavimo takuose persistuojantys mikroorganizmai yra gramneigiami patogenai, tokie kaip *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* ar *Streptococcus pneumoniae* (117). Bronhektazių pažeistuose kvėpavimo takuose taip pat aptinkami virusai, grybeliai ir mikobakterijos, kurie tikėtina, skatina ligos progresavimą (118–120). Kvėpavimo takuose bakterijos formuoja bioplėveles, kurios trukdo antibiotikų ir uždegiminių ląstelių prasiskverbimui, todėl šų bakterijų eradikacija esamais antimikrobiniais preparatais tampa apsunkinta arba neįmanoma (121). Lėtinės infekcijos persistavimas yra rizikos veiksnys prastai ligos išiečiai, o ypač *P. aeruginosa* infekcija siejama su 3 kartus didesne mirties rizika ir 7 kartus didesne hospitalizacijos rizika sergant bronhektazėmis (122,123).

5. Klinikinis pasireiškimas

Bronhektazėms labiausiai būdingas klinikinis pasireiškimas yra lėtinis produktyvus kosulys su skrepliavimu, kuris gali tęstis mėnesius ar net metus. Atkosimas sekretas dažniausiai yra gleivingas ar pūlingas ir beveik bekvapis (69). Infekcinio ligos paūmėjimo metu sekretas tampa tirštesnis, gausesnis, gelsvos, žalsvos ar rusvos spalvos ir nemalonaus kvapo (124). Ūminių infekcijų metu kartu gali pasireikšti karščiavimas (125). Kiti retesni simptomai: dusulys, epizodinis švokštimas, kraujo atkosėjimas (hemoptizė), pleurinis krūtinės skausmas, nuovargis ir svorio kritimas. Švokštimas gali atsirasti dėl kvėpavimo takų obstrukcijos gleivėmis, hemoptizė dėl pažeistų ir išsiplėtusių bronchų kraujagyslių, o pleurinis krūtinės skausmas dažniausiai atsiranda dėl nuolatinio kosulio. Nors pacientai nurodo pasikartojančias plaučių infekcijas, kurioms gydyti prireikia antibiotikų, kartais bronhektazės gali išsivystyti ir po vienos sunkios infekcijos, dažniausiai persirgtos vaikystėje (126). Fizinio ištyrimo duomenys dažniausiai nėra specifiniai. Auskultuojant gali būti girdimi drėgni ar cypiantys karkalai ir švokštimas. Karkalai

nustatomi apie 75 proc. pacientų ir dažniausiai girdimi bazinėse plaučių dalyse abipus. Taip pat, gali būti stebima cianozė, „būgno lazdelių“ formos pirštų deformacija ir veido paraudimas (*plethora*). „Būgno lazdelių“ formos pirštų deformacija dažniau pasitaiko sergant vidutinio sunkumo ar sunkia bronhektazine liga. Cianozė ir veido paraudimas yra susijęs su policitemija, kuri atsiranda dėl lėtinės hipoksijos, tačiau pasitaiko retai. Išsekimas ir svorio kritimas dažniausiai rodo pažengusią ligą, tačiau tai nėra specifiniai bronhektazių diagnostiniai požymiai. Pažengusioje ligos stadijoje gali atsirasti plautinės širdies (*cor pulmonale*) požymių, įskaitant dešinėsios širdies nepakankamumą, periferines edemas, hepatomegaliją ir hipoksiją. Tai ilgainiui gali sukelti progresuojantį kvėpavimo nepakankamumą (127). Klinikiniai simptomai, būdingi bronhektazėms, ir jų pasireiškimo dažnis pateiktas 2 lentelėje (128). Remiantis naujausiais bronhektazių diagnostiniais kriterijais, diagnozei pagrįsti būtini bent 2 iš 3 klinikinių požymių, kurie pateikti 3 lentelėje (129).

Simptomas	Pasireiškimo dažnis
Kosulys	98 proc.
Skrepliavimas	78 proc.
Dusulys	62 proc.
Hemoptizė	56–92 proc.
Švokštimas	22 proc.
Pleurinis krūtinės skausmas	20 proc.
„Būgno lazdelių“ formos pirštai	2–3 proc.

2 lentelė. Bronhektazėms būdingi klinikiniai simptomai ir jų pasireiškimo dažnis. Adaptuota pagal Cohen et al. (128).

1. Kosulys daugumą dienų per savaitę
2. Skreplių atkosėjimas daugumą dienų per savaitę
3. Infekcinių ligų paūmėjimai anamnezėje

3 lentelė. Bronhektazių diagnostiniai kriterijai. Adaptuota pagal Aliberti et al. (129).

6. Bronhektazių diagnostika

Bronhektazės apibrėžiamos kaip klinikinių ir radiologinių kvėpavimo takų simptomų visuma (128). Pacientams, kuriems pasireiškia bronhektazės būdingi klinikiniai simptomai, tinkami pradiniai tyrimai apima krūtinės ląstos rentgenografiją, plaučių funkcijos tyrimus bei mikroskopinį skreplių tyrimą. Nors šie tyrimai neturi pakankamo specifiškumo ir jautrumo patvirtinti bronhektazės diagnozę, jie suteikia naudingos informacijos ligos diagnostikai ir stebėsenai (130). Krūtinės ląstos rentgenograma dažniausiai yra pirmasis tyrimas, atliekamas įtariant bronhektazes. Rentgenogramoje gali būti matomi tokie požymiai kaip „traukinio bėgių“ vaizdas, kai dėl bronchų sienelės sustorėjimo ir bronchų nesiaurėjimo į periferiją, jų sienelės matomos kaip dvi lygiagrečios linijos, ir „žiedo“ požymis, atspindintis broncho skerspjūvį ir sustorėjusią broncho sienelę. Taip pat dėl gleivių sankaupos bronchuose gali būti stebima bronhektazių pažeistos plaučio dalies konsolidacija ir sumažėjęs oringumas. Palyginti su krūtinės ląstos rentgenograma, aukštos raiškos krūtinės ląstos kompiuterinė tomografija (angl. *High-resolution computed tomography*, HRCT) yra auksinis standartas bronhektazėms patvirtinti. Morfologiniai bronhektazių kriterijai KT vaizduose apima kelis labai svarbius radinius, kurie pateikti 4 lentelėje. Dažnai kartu nustatomas bronchų sienelių sustorėjimas, gleivių kamsčiai ir „medžio su pumpurais“ požymis, kuris rodo bronchiolių užsikimšimą gleivėmis, pūliais ar kitokiu sekretu (131). Normalus broncho ir gretimos arterijos skersmens santykis yra 0,78–0,86, o ≥ 1 yra būdingas bronhektazei, vadinasi „žiedo su akute“ požymis (132). Nenustatyta koks minimalus išsiplėtusių bronchų skaičius yra būtinas, kad bronhektazės būtų laikomos kliniškai reikšmingomis. Kai kuriuose klinikiniuose tyrimuose reikalaujama, kad bronhektazių diagnozė būtų nustatyta tik esant pažeidimui bent 2 plaučių skiltyse (128). Bronhektazės pagal radiologinę morfologiją yra klasifikuojamos į cilindrinės, varikozinės ir cistinės formas (2 paveikslas). Literatūroje nurodoma, kad cilindrinės bronhektazės yra dažniausiai nustatoma forma, joms būdingas išilgai, tolygiai išsiplėtęs broncho spindis nesiaurėjantis į periferiją. Varikozinės bronhektazės pasitaiko daug rečiau, joms būdingas nereguliarus bronchų kontūras su besikeičiančiu broncho spindžio susiaurėjimu ir išplatėjimu („karoliukų“ simptomai). Cistinės bronhektazės yra sunkiausia forma. Pasireiškia maišelio formos bronchų spindžio išsiplėtimu, kuris dažnai siekia pleuros paviršių, gali formuoti klasterius ir sudaryti „vynuogių kekės“ vaizdą (133,134). Radiologinių bronhektazinių pakitimų pasiskirstymas literatūroje nurodomas toks: cilindrinės – 47 proc., varikozinės – 9,9 proc.,

cistinės – 45 proc., kelių tipų derinys – 24,3 proc. (135). Morfologiniai bronhektazių vaizdai pateikti KT tyrimo vaizduose 3 paveiksle.

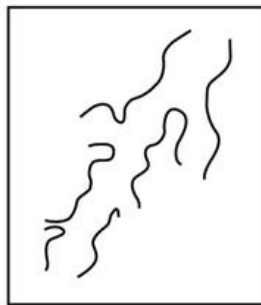
1. „Žiedo su akute“ požymis – broncho skersmuo didesnis nei šalia esančios plaučių arterijos.
2. Periferinėse plaučių dalyse bronchai nesiaurėja
3. Bronchai tampa matomi mažesniu nei 1 cm atstumu nuo pleuros paviršiaus.

4 lentelė. Svarbiausi morfologiniai bronhektazių požymiai stebimi KT tyrimo vaizduose.

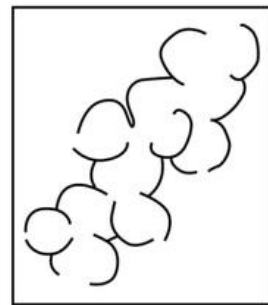
Adaptuota pagal Pakzad et Jacob (131).



Cilindrinės

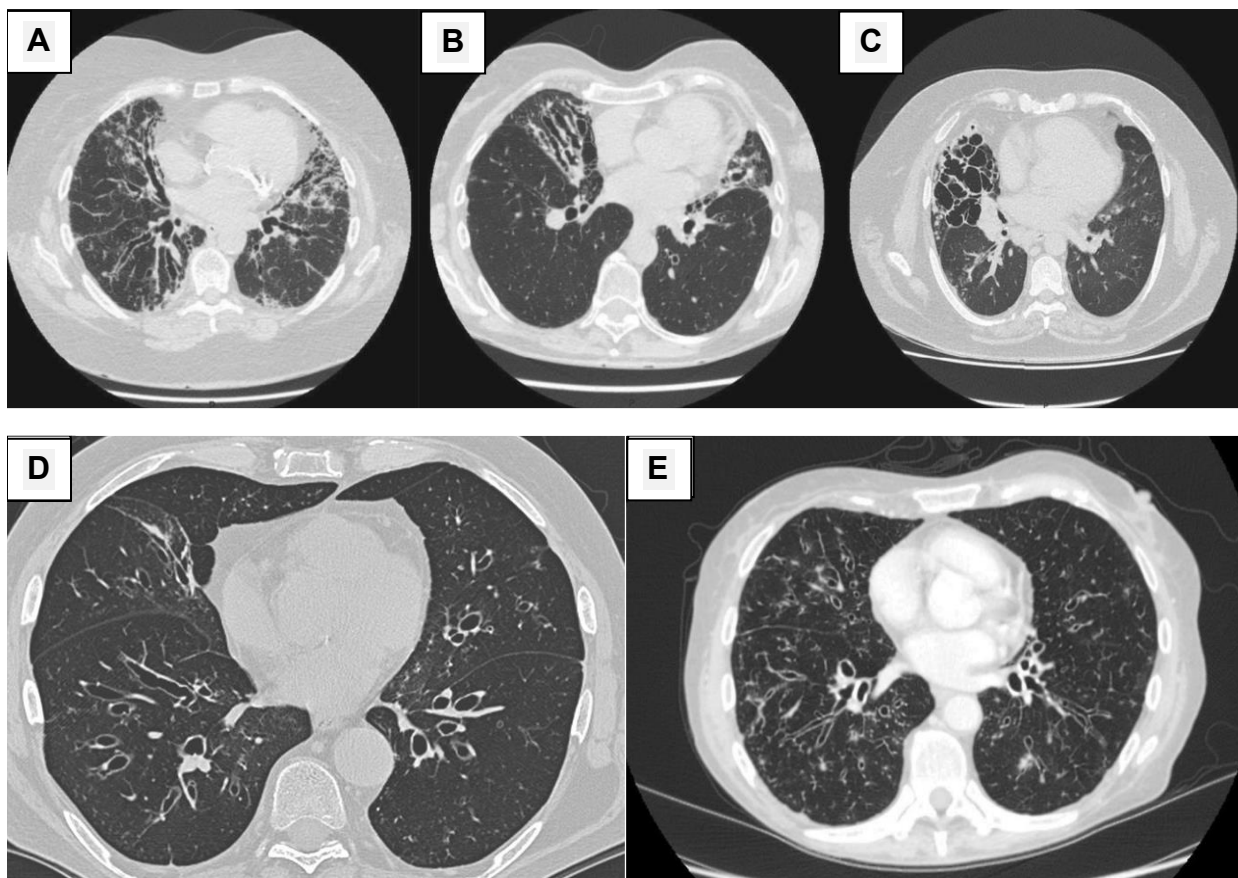


Varikozinės



Cistinės

2 paveikslas. Morfologiniai bronhektazių tipai (136).



3 paveikslas. Bronhektazių tipai ir požymiai KT tyrimo vaizduose. A – cilindrinės bronhektazės apatinėse plaučių skiltyse, B – varikozinės bronhektazės apatinėse plaučių skiltyse, sustorėjusios broncho sienelės, periferijoje bronchai nesiaurėja, C – cistinės bronhektazės ir „vynuogių kekės“ simptomas, D – „žiedo su akute“ simptomas, E – cilindrinės bronhektazės ir „medžio su pumpurais“ simptomas. Adaptuota pagal Contarini et al. (130).

6.10 Plaučių funkcijos tyrimai

Struktūrinių plaučių pažeidimų pasekmė yra suprastėjusi plaučių funkcija. Bronhektazės priskiriamos obstrukcinėms plaučių ligoms ir dažnai kartu pasireiškia su LOPL ar BA (65). Ligos progresavimo stebėjimui rekomenduojama naudoti spirometrijos tyrimą, kuriuo vertinama kvėpavimo funkcija. Spirometrija gali būti naudinga parenkant gydymą, nes iki trečdalio bronhektazėmis sergančių pacientų nustatoma grįžtama kvėpavimo takų obstrukcija. Išsaugota normali plaučių funkcija gali būti nustatoma pacientams, sergantiems bronhektazėmis, ypač lengvos ligos formos atvejais (128). Normalūs spirometrijos rezultatai nustatomi 31,2 proc. pacientų (6). Progresuojant ligai, spirometrijos duomenyse dažnai matomas forsuoto iškvėpimo tūrio per pirmąją sekundę (angl. *forced expiratory volume*, FEV1) ir forsuotos gyvybinės plaučių

talpos (angl. *forced vital capacity*, FVC) sumažėjimas (137). Dauguma tyrimų rodo, kad bronhektazėmis sergantiems pacientams dažniausiai nustatomas obstrukcinis plaučių funkcijos sutrikimas, kai FEV1/FVC santykis yra < 80 proc. Daliai pacientų gali pasireikšti restrikcinis arba mišrus plaučių funkcijos sutrikimas, kuris dažniausiai siejamas su sunkesne ligos eiga ir didesne hospitalizacijos rizika (138). EMBARC registre obstrukcija nustatyta 34,8 proc., o restrikcija – 26,7 proc. bronhektazėmis sergančių pacientų (6). Kartu su bronhektazėmis dažnai nustatomi hiperinfliacijos požymiai, tokie kaip padidėjusi bendroji plaučių talpa (angl. *Total Lung Capacity*, TLC) ir liekamasis tūris (angl. *Residual Volume*, RV), taip pat sumažėjusi difuzinė anglies monoksido pernašos geba (angl. *Diffusing Capacity of Carbon monoxide*, DLCO). Šie rodikliai siejami su didesniu dusuliu ir sumažėjusiu išgyvenamumu (139). Plaučių funkcijai įvertinti galima naudoti ir kitą, impulsinės oscilometrijos tyrimą, kuris remiasi garso bangų virpėjimu. Tai neinvazinis metodas, leidžiantis detalai įvertinti smulkiųjų kvėpavimo takų pasipriešinimą ir reaktyvumą. Tyrimo rezultatai koreliuoja su bronhektazių simptomais ir ligos sunkumo rodikliais (140). Dar vienas svarbus plaučių funkcijos indikatorius – plaučių išsivalymo indeksas (angl. *Lung Clearance Index*, LCI), kuris nustatomas taikant daugybinio kvėpavimo išplovimo metodą su inertinėmis dujomis. Jis įvertina kaip tolygiai dujos pasiskirsto plaučių audinyje ir leidžia įtarti smulkiųjų kvėpavimo takų ligas. Šis rodiklis yra vertingas ankstyvai plaučių ligų diagnostikai CF sergantiems vaikams ir turintiems normalius spirometrijos duomenis. Suaugusiems, sergantiems bronhektazėmis, jis koreliuoja su spirometrijos rodikliais ir simptomų sunkumu (140, 141).

6.11 Bronchoskopija

Pasikartojančios kvėpavimo takų infekcijos yra dažnas bronhektazių paūmėjimų veiksnys. Patogeninių mikroorganizmų nustatymas yra būtinas siekiant parinkti individualizuotą gydymą. Mikrobiologinis skreplių pasėlis yra standartinis metodas, tačiau jo tikslumas gali būti ribotas. Bronchoskopijos metu atliekamas bronchoalveolinis lavažas (BAL) laikomas labiau patikimu apatinių kvėpavimo takų patogenų nustatymo metodu, kuris leidžia paimti aspiratą tiesiai iš bronhektazių pažeidimo vietų (143). *P. aeruginosa*, *H. influenzae* ir kiti patogenai dažnai aptinkami BAL mėginiuose bronhektazių paūmėjimo pradžioje. Svarbu tai, kad *P. aeruginosa* kolonizacija yra susijusi su ilgesne ligos trukme, sunkesne eiga, dažnesniais paūmėjimais ir didesniu mirštamumu (144). EMBARC registre esantys BAL metodu nustatyti mikroorganizmų duomenys, pateikti 5 lentelėje (6).

Mikroorganizmas	Nustatymo dažnis
<i>P. aeruginosa</i>	25,1 proc.
<i>H. influenzae</i>	23,6 proc.
<i>Enterobacteriaceae</i>	15,9 proc.
<i>S. aureus</i>	8,6 proc.
<i>S. pneumoniae</i>	8,5 proc.
<i>M. catarrhalis</i>	5,4 proc.

5 lentelė. BAL mėginiuose aptinkami mikroorganizmai ir jų nustatymo dažnis. Adaptuota pagal Chalmers et al. (6).

6.12 Etiologinis ištyrimas

Bronchektazės ilgą laiką nebuvo pakankamai tiriamos (145). 2017 metais Europos respiratologų draugija (ERS) paskelbė pirmąsias tarptautines bronhektazių diagnostikos ir gydymo gaires. Dauguma rekomendacijų buvo pagrįstos žemo patikimumo įrodymais dėl aukštos kokybės tyrimų stokos (8). Per pastaruosius 8 metus stebimas reikšmingas klinikinių tyrimų ir mokslinės veiklos augimas bronhektazių srityje, įskaitant gausius duomenis iš pacientų registrų (6). 2025 m. išleistos atnaujintos ERS gairės suaugusiems, kuriems pirmą kartą diagnozuotos bronhektazės, rekomenduoja atlikti ištyrimą dėl imunodeficito, matuojant kraujo serumo imunoglobulinų (IgM, IgG ir IgA) koncentraciją. Atlikti ABPA diagnostiką, tiriant bendrąjį IgE, *Aspergillus* specifinius IgG ir IgE, taip pat nustatyti eozinofilų kiekį kraujyje. Atlikti skreplių mikroskopiją ir pasėlį dėl mikobakterijų, siekiant nustatyti NTM infekciją. Pacientams, kuriems pagal klinikinius ar radiologinius požymius yra didelė NTM infekcijos rizika, turi būti paimti mažiausiai trys skreplių mėginiai arba atliktas BAL tyrimas. Alfa–1 antitripsino tyrimas neturėtų būti atliekamas rutiniškai, tačiau jį reikėtų apsvarstyti paacientams, kuriems klinikiniai ar radiologiniai požymiai rodo emfizemą pamatinėse plaučių dalyse ar sunkaus laipsnio kvėpavimo takų obstrukciją. Pacientus, kuriems simptomai prasidėjo vaikystėje arba turintiems specifinius klinikinius ar radiologinius simptomus, reikia ištirti dėl CF ir PCD (5). Visgi, etiologinės bronhektazių priežasties reikia ieškoti remiantis kelių metodų deriniu. Svarbiausia surinkti išsamią klinikinę anamnezę, atlikti objektyvią paciento apžiūrą, krūtinės ląstos radiologinius bei kraujo tyrimus. Esant įtarimui atlikti papildomus diagnostinius tyrimus, kurie leistų diagnozuoti dažniausiai pasitaikančias etiologines bronhektazių priežastis. Apibendrinta informacija pateikta

6 lentelėje. Taip pat, esant klinikiniam įtarimui, svarbu nepamiršti pacientų ištirti dėl UŽL ir jungiamojo audinio ligų (146).

Etiologinė bronhektazių priežastis	Klinikinis pasireiškimas	Ištyrimas
Imunodeficitas	• Pasikartojančios pulmoninės ir ekstrapulmoninės infekcijos • Ligos pradžia vaikystėje ar ankstyvoje jaunystėje • Difuzinės bronhektazės abipus, dažniausiai apatinėse plaučių skiltyse • Imunosupresinių vaistų vartojimas ar hematologinė onkologinė liga anamnezėje	• Serumo imunoglobulinai (IgG, IgA ir IgM) • Serumo baltymų elektroforezė • ŽIV tyrimas • Pneumokokinių IgG koncentracijos kraujyje nustatymas
ABPA	• BA diagnozė anamnezėje • Švokštimas • Skrepliavimas • Bronhektazės proksimalinėse plaučių dalyse	• Bendras serumo IgE • Specifiniai IgE ir IgG prieš <i>Aspergillus fumigatus</i> grybelį • Eozinofilų kiekis kraujyje.
Bakterinė infekcija/plaučių TB/NTM plaučių liga	• Nespecifiniai simptomai: kosulys, skrepliavimas, hemoptizė, naktinis prakaitavimas, svorio kritimas, karščiavimas, nuovargis • Specifinė bronhektazių lokalizacija – TB viršutinėse plaučių skiltyse,	• Mikrobiologinis skreplių pasėlis • Bronchoskopija ir skreplių mėginiai dėl mikobakterijų (mažiausiai 3)

	NTM – dešiniojoje plaučio vidurinėje skiltyje ir kairiojo plaučio liežuviniame segmente.	
CF	• Ankstyva ligos pradžia • Šeiminė anamnezė • Vyrų nevaisingumas • Malabsorbcija, pankreatitas • Lėtinis rinosinusitas • Bronhektazės viršutinėse plaučių skiltyse	• Prakaito NaCl testas • CFTR geno mutacijų analizė
PCD	• Kvėpavimo sutrikimai naujagimystėje • Simptomų pasireiškimas vaikystėje • Šeiminė anamnezė • Pasikartojantis vidurinės ausies uždegimas • Rinosinusitas • Nevaisingumas	• Iš nosies iškvepiamo azoto oksido tyrimas • Tyrimai, vertinatys blakstienėlių struktūrą ir funkciją • Genetiniai tyrimai
RA, Sjogreno sindromas, SRV	• Jungiamojo audinio ligų požymiai • Artritas • Vaskulitas	• RF • anti-CCP • ANA, ANCA
A1AT stoka	• Emfizema pamatinėse plaučių dalyse • LOPL ar kepenų ligos diagnozė ankstyvoje jaunystėje • Nepaaiškinamas transaminazių padidėjimas	• Alfa-1 antitripsino kiekio kraujyje nustatymas

6 lentelė. Klinikinis pasireiškimas ir pradiniai tyrimai, leidžiantys nustatyti dažniausias bronhektaktazių priežastis. Adaptuota pagal Chalmers et al. (5).

7. Prognostinis įvertinimas

Naujai diagnozuotiems pacientams turi būti apskaičiuotas bronhektazių sunkumo indeksas (angl. *Bronchiectasis Severity Index*, BSI) (5). BSI yra plačiausiai taikomas standartizuotas bronhektazių sunkumo vertinimo įrankis. Šis metodas padeda nustatyti ligos sunkumą, prognozuoti mirštamumą, hospitalizacijų riziką, paūmėjimų dažnį ir gyvenimo kokybę (QOL). BSI vertinimo kriterijai pateikti 7 lentelėje. Bendras BSI balas apskaičiuojamas sudedant balus, kurie gali svyruoti nuo 0 iki 26. Pagal BSI bronhektazinė liga klasifikuojama į lengvą (0–4 balai), vidutinio sunkumo (5–8 balai) ir sunkią (≥ 9 balai). Mirštamumo ir hospitalizacijos rizika pagal BSI vertinimo skalę pateikta 8 lentelėje. Pacientams, kurie surenka daugiau BSI balų yra didesnė rizika ateityje patirti komplikacijų, todėl turi būti dažniau stebimi ir gydomi (5). FACHED – tai kitas klinikinėje praktikoje taikomas metodas. Ši skalė vertina FEV1, amžių, lėtinę *P. aeruginosa* kolonizaciją, pažeistų plaučių skilčių skaičių ir dusulį. Tačiau neatsižvelgia į anksčiau bronhektazinės ligos paūmėjimus, kurie yra svarbus būsimų paūmėjimų prognostinis veiksnys. Taip pat, FACHED pasižymi mažesniu jautrumu prognozuojant mirštamumą ir hospitalizacijas (133). BSI yra pranašesnis už FACHED prognozuojant kliniškai svarbius su liga susijusius rezultatus (147). Dažni ligos paūmėjimai, sunkūs kasdieniai simptomai, *P. aeruginosa* infekcija, taip pat kai kurios etiologijos ir gretutinės būklės turėtų paskatinti gydytojus taikyti intensyvesnę stebėseną ir gydymą. Sunkūs kasdieniai simptomai ir pūlingas skrepliavimas stipriai paveikia įprastą paciento veiklą ar gyvenimo kokybę (8). Bronhektazėmis sergantiems pacientams dažnai nustatomos gretutinės ligos, kurios yra susijusios su didesniu mirštamumu ir prastesne gyvenimo kokybe. Šioms ligoms yra prieinamos gydymo ir prevencijos strategijos, kurios pacientams gali suteikti reikšmingą naudą. Svarbu tai, kad nei FACHED, nei BSI vertinimo skalės neatsižvelgia į gretutinių ligų įtaką bronhektazėmis sergančių pacientų prognozei. Siekiant spręsti šią problemą, buvo sukurtas Bronhektazių etiologijos ir gretutinių ligų indeksas (angl. *Bronchiectasis Aetiology Comorbidity Index*, BACI), kuris apima 13 didelės rizikos gretutinių ligų (9 lentelė). BACI indeksas naudojamas kaip papildomas prognostinis įrankis. Tyrimai rodo, kad kiekvienas papildomas BACI balas statistiškai reikšmingai didina mirštamumo riziką bronhektazėmis sergantiems pacientams (5). Nustatyta, kad BACI, kartu su kitomis prognostinėmis skalėmis, minėtomis anksčiau, leidžia tiksliau prognozuoti ligos eigą ir pacientų išgyvenamumą (148).

Bronhektazių sunkumo žymuo	Balai
Amžius metais	
<50	0
50–69	2
70–79	4
≥80	6
Kūno masės indeksas (KMI)	
<18,5	2
18,5–25	0
26–29	0
≥30	0
FEV1 proc.	
>80	0
50–80	1
30–49	2
<30	3
Ankstesnė hospitalizacija	
Ne	0
Taip	5
Paūmėjimų skaičius per pastaruosius metus	
0	0
1–2	0
≥3	2
Dusulio įverinimas pagal MRC skalę	
1–3	0
4	2
5	3
<i>P. aeruginosa</i> kolonizacija	
Ne	0
Taip	3

Kitų mikroorganizmų kolonizacija	
Ne	0
Taip	1
Radiologinis sunkumas: pažeistos ≥ 3 plaučių skiltys/cistinė bronchetazė	
Taip	1
Ne	0

7 lentelė. Bronhektazių sunkumo indeksas (BSI) ir vertinamieji kriterijai. Adaptuota pagal Chalmers et al. (5).

Bronhektazinės ligos sunkumas (balai)	Ligos vertinimo laikotarpis	Mirštamumas (proc.)	Hospitalizacijos (proc.)
Lengva (0–4)	1 metai	0,0 – 2,8	0,0 – 3,4
	4 metai	0,0 – 5,3	0,0 – 9,2
Vidutinė (5–8)	1 metai	0,8 – 4,8	1,0 – 7,2
	4 metai	4,0 – 11,3	9,9 – 19,4
Sunki (≥ 9)	1 metai	7,6 – 10,5	16,7 – 52,6
	4 metai	9,9 – 29,2	41,2 – 80,4

8 lentelė. Bronhektazinės ligos mirštamumo ir hospitalizacijų rodikliai remiantis BSI apskaičiuotais balais. Adaptuota pagal Chalmers et al. (149).

Gretutinės ligos	Klinikinė reikšmė
Metastazavęs piktybinis navikas	Labai stipriai didina mirštamumo riziką ir yra susijęs su itin nepalankia prognoze.
Hematologiniai piktybiniai navikai	Susiję su imuninės sistemos sutrikimu ir didesne infekcijų rizika.
LOPL	Dažna gretutinė liga, dėl kurios prastėja plaučių funkcija, didėja paūmėjimų rizika.
Kognityviniai sutrikimai	Gali apsunkinti gydymo režimo laikymąsi ir ligos kontrolę.

UŽL	Susijusi su sisteminiu uždegimu.
Kepenų ligos	Blogina bendrą organizmo būklę ir gali turėti įtakos metaboliniams bei imuniniams procesams.
JAL	Autoimuninis uždegimas gali pažeisti bronchų struktūrą ir skatinti bronhektazių vystymąsi.
Geležies stokos anemija	Blogina audinių aprūpinimą deguonimi ir gali mažinti fizinį paciento pajėgumą.
Cukrinis diabetas	Susijęs su didesniu infekcijų dažniu ir sunkesne ligos eiga dėl imuninės sistemos disfunkcijos.
BA	Susijusi su padidėjusiu uždegimu kvėpavimo takuose, gali padidinti paūmėjimų dažnį.
Plautinė hipertenzija	Rodo pažengusią kvėpavimo sistemos patologiją ir yra susijusi su prastesne ligos prognoze.
Periferinių arterijų liga	Atspindi sisteminę kraujagyslių patologiją ir blogesnę bendrą paciento sveikatos būklę.
Išeminė širdies liga	Didina mirštamumo riziką, riboja fizinį pajėgumą ir gydymo galimybes.

9 lentelė. BACI indeksą apimančios gretutinės ligos ir jų klinikinė reikšmė. Adaptuota pagal Donnell et al. (148).

8. Gydymas

Bronhektazių gydymas remiasi simptomų ir paūmėjimų kontrole, o ne visišku ligos išgydymu (1). Pagrindiniai bronhektazių gydymo tikslai: siekiama pagerinti gyvenimo kokybę, sumažinti paūmėjimų dažnį ir stabdyti ligos progresavimą. Taikomi tiek nemedikamentiniai, tiek medikamentiniai ir chirurginiai gydymo metodai, galintys pagerinti mukociliarinį klirensą, sumažinti uždegimą kvėpavimo takuose ir gydyti infekcijas (150). Toliau bus aptariamios pagrindinės bronhektazių gydymo strategijos ir naujovės.

8.10 Kvėpavimo takų sekreto šalinimas

Mokslinėje literatūroje aprašyta daug skirtingų gydymo metodų, technikų ir prietaisų, skirtų perteklinio bronchų sekreto šalinimui. Jų tikslas – sumažinti kvėpavimo takų obstrukciją, kurią sukelia bronchuose susikaupęs sekretas, ir pagerinti dujų apykaitą (151). Nacionalinės ir

tarptautinės gairės rekomenduoja, kad bronhektazėmis sergantys pacientai, turintys lėtinį produktyvų kosulį arba nesugebantys efektyviai kosėti, būtų mokomi kvėpavimo takų sekreto šalinimo technikų. Tai yra pagrindinė kasdieninė bronhektazių gydymo dalis (1). Šios technikos yra laikomos saugiomis ir suteikiančiomis trumpalaikę naudą. Nėra įrodymų, kad viena technika būtų pranašesnė už kitą, todėl gydymas turi būti parinktas pagal individualius paciento poreikius ir galimybes. Dažniausiai vienu metu nėra naudojama tik viena technika, derinami keli metodai, kad būtų pasiektas geriausias efektas (151). Reguliarus šių technikų taikymas gerina gyvenimo kokybę ir simptomus bei gali mažinti paūmėjimų riziką (5). Remiantis EMBARC duomenimis 52 proc. bronhektazėmis sergančių pacientų reguliariai šalina susikaupusį kvėpavimo takų sekretą įvairių technikų ir priemonių pagalba (152). Manualinės technikos remiasi rankų jėgos taikymu nukreiptu į paciento krūtinės ląstą. Dažniausios yra perkusija ir vibracija. Naudojant šias technikas, sukuriama teigiama slėgis kvėpavimo takuose, todėl pagerėja sekreto pašalinimas. Manualinės technikos yra naudingos pacientams, kurie negali aktyviai dalyvauti gydymo procese: su neurorauumeniniu silpnumu, kognityviniais ar sąmonės sutrikimais bei labai maži vaikai. Vis dėl to svarbu pabrėžti, kad tyrimai rodo geresnį gydymo laikymąsi tuomet, kai naudojamos savarankiškai atliekamos technikos (149, 150). Mechaninės kvėpavimo takų sekreto šalinimo priemonės apima autogeninį drenažą, aktyvų kvėpavimą ir vieną ilgiausiai naudojamų technikų – posturalinį drenažą (1). Taikant posturalinio drenažo techniką pacientas yra guldomas į tam tikrą padėtį, o veikiant gravitacijos jėgai pagerinamas gleivių judėjimas, kurios pašalinamos aktyviai kosint. Ši procedūra dažnai kartu naudojama su aktyvaus kvėpavimo technika (153). Aktyvaus kvėpavimo technika susideda iš pasikartojančių kvėpavimo kontrolės, krūtinės ląstos išplėtimo pratimų ir stipraus iškvėpimo ciklą, skirtų paskatinti distaliai susikaupusių gleivių judėjimą proksimalia kryptimi, kur jas tampa lengviau iškosėti (154). Autogeninio drenažo technika susideda iš trijų etapų: sekreto išjudinimo, surinkimo ir pašalinimo. Naudojami įvairaus plaučių tūrio pratimai, kurie padeda atskirti klampus gleives ir jas pašalinti iš kvėpavimo takų. Tačiau ši technika gali būti sudėtinga ir sunkiai įvaldoma kai kuriems pacientams, ypač vaikams (151). Vis daugiau dėmesio skiriama įvairiems prietaisams, galintiems padėti pašalinti kvėpavimo takuose susikaupusį sekretą. Prietaisai, sukuriantys teigiamą slėgį iškvėpimo pabaigoje (angl. *Positive End-Expiratory Pressure*, PEEP), atveria smulkiuosius kvėpavimo takus, neleidžia jiems subliūkšti, todėl susikaupęs sekretas lengviau pašalinama. Vibraciją sukeliantys PEEP prietaisai (Acapella®, Aerobika®, Flutter® ir kt.) sukuria

iškvėpiamo oro virpėjimą, todėl klampus sekretas šalinamas daug efektyviau (1, 150). Aukšto dažnio vibracinės krūtinės ląstos liemenės išjudina susikaupusį sekretą ir lengvina atkosėjimą (151). „Kosulio asistentas“ yra prietaisas, kuris sukelia kosulio refleksą. Jis daugiausiai naudojamas pacientams, turintiems kvėpavimo raumenų silpnumą, kai kosulys yra neefektyvus (151,155). Neabejotinai reguliarus fizinis aktyvumas taip pat yra naudingas ir rekomenduotinas visiems bronhektazėmis sergantiems pacientams (156). Nustatyta, kad mažas fizinis aktyvumas ir ilgas sėdėjimas yra susijęs su didesne hospitalizacijos, dėl bronhektazių paūmėjimo, rizika (157). Remiantis ERS gairėmis, pacientams, sergantiems bronhektazėmis ir turintiems funkinių apribojimų, yra rekomenduojamos pulmoninės reabilitacijos programos. Prieš pradėdant reabilitacijos programą, kvėpavimo takų sekreto šalinimo metodai jau turėtų būti paskirti ir išbandyti (5). Tyrimai parodė, kad fizinis aktyvumas ir pulmoninė reabilitacija yra svarbi suaugusiųjų, sergančių bronhektazėmis, gydymo dalis. Ji dažniausiai apima vidutinio ar didelio intensyvumo ištvermės bei jėgos pratimus bei kvėpavimo takų sekreto šalinimo technikas ir kvėpavimo raumenų treniruotes, kurios padidina fizinio krūvio toleranciją, palengvina patiriamus simptomus, sumažina dusulį, pagerina gyvenimo kokybę, taip pat gali sumažinti paūmėjimų dažnį ir pagerinti plaučių funkciją. Pulmoninės reabilitacijos nauda pasireiškia per 6–8 savaites ir išlieka apie 3–6 mėnesius. Siekiant išlaikyti ilgalaikę naudą, fizinis aktyvumas turi būti tęsiamas nuolat (158).

8.11 Mukoaktyvūs vaistai

Sergant bronhektazėmis gleivės dažniausiai yra labai koncentruotos ir klampios, todėl sutrikdomas mukociliarinio klirenso procesas (115). Mukoaktyvūs vaistai pagerina gleivių hidrataciją, sumažina jų klampumą ir/arba skatina kosulį, taip padėdami pašalinti susikaupusį sekretą iš kvėpavimo takų (150). EMBARC duomenys rodo, kad 28 proc. bronhektazėmis sergančių pacientų vartoja mukoaktyvius vaistus (159). Parenkant vaistus turi būti atsižvelgta į paciento gretutines ligas ir gydymo toleravimą. Mukoaktyvūs vaistai geriausiai veikia kaip kompleksinė kvėpavimo takų sekreto šalinimo priemonė, kuri apima individualiai parinktas kvėpavimo takų valymo technikas (su prietaisais arba be jų) ir reguliarių fizinį aktyvumą. Svarbu pabrėžti, kad pirmiausia turi būti pradėtos kvėpavimo takų sekreto šalinimo technikos, o tik po to svarstomas gydymas mukoaktyviais vaistais. Siūloma skirti šiuos vaistus pacientams, sergantiems bronhektazėmis, kai kvėpavimo takų sekreto šalinimo technikos nepadeda

pakankamai kontroliuoti simptomų (5). Mukoaktyvūs vaistai klasifikuojami pagal jų veikimo mechanizmą į 4 pagrindines grupes: ekspektorantai, mukolitikai, mukokinetikai ir mukoregulatoriai (160). Ekspektorantams priklauso per srovinį purkšuvą įkvepiamas hipertonicinis (7 proc.) natrio chlorido druskos tirpalas ir inhaliuojamas manitolis, kurie didina gleivių sekreciją ir vandeningumą bei skatina atsikosėjimą. Paminėti vaistai gali pagerinti simptomus, plaučių funkciją ir gyvenimo kokybę (161). Svarbu pabrėžti, kad inhaliuojami vaistai gali sukelti bronchų spazmą, todėl prieš gydymą rekomenduojama skirti bronchodilatorius (5). Mukolitikams priskiriami geriamieji vaistai, tokie kaip karbocisteinas ir N-acetilcisteinas (160). Karbocisteinas veikia gleivių viskoelastines savybes didindamas sialomucinų kiekį, taip pat manoma, kad jis mažina uždegiminių citokinų ir neutrofilų migraciją į kvėpavimo takus. N-acetilcisteinas hidrolizuoja disulfidinius ryšius, jungiančius gleivių monomerus bei turi priešuždegiminių ir antioksidacinių savybių (1). Pastarieji vaistai gali sumažinti gleivių klampumą ir lengvinti atsikosėjimą, nors tyrimų ir pagrįstų įrodymų trūksta (6). Mukolitikams taip pat priskiriama rekombinantinė žmogaus deoksiribonukleazė (dornazė alfa), kuri veikia kitokiu principu. Ji skaldo ekstraląstelinę DNR esančią gleivėsę. Pastebėta, kad dornazė alfa, nors ir veiksminga gydant CF, tačiau bronhektazėmis sergantiems pacientams buvo neefektyvi ir net pablogino plaučių funkciją, todėl nėra rekomenduojama (1,5,150). Mukokinetikų grupei priskiriami bronchodilatoriai, kurie atpalaiduoja lygiuosius bronchų raumenis ir gerina kvėpavimo takų virpamojo epitelio aktyvumą bei mukociliarinį klirensą (160). ERS nerekomenduoja rutininio ilgai veikiančių beta 2–adrenoreceptorių agonistų (pavyzdžiui salmeterolio) vartojimo, nebent yra stiprus dusulys arba kartu diagnozuota BA ar LOPL su kvėpavimo takų obstrukcija. Trumpo veikimo beta 2–adrenoreceptorių agonistus (pavyzdžiui salbutamolį) rekomenduojama vartoti prieš fizioterapines procedūras ar inhaliacinius vaistus, tačiau šios rekomendacijos yra silpnos (5). Nepaisant gairių rekomendacijų, inhaliuojami bronchodilatoriai skiriami 78,6 proc. pacientų Europoje, turinčių bronhektazes. Užregistruotų BA, LOPL atvejų skaičius yra žymiai mažesnis, nei paskiriamų minėtų vaistų dažnis, todėl galima teigti, kad šių vaistų skyrimas yra perteklinis (162). Mukoregulatoriai mažina gleivių sekreciją, o jiems priskiriami makrolidų grupės antibiotikai ir kortikosteroidai, apie kuriuos bus aptarta vėliau (160). Mukociliarinį klirensą gerinantys gydymo metodai iki šiol nebuvo pakankamai tiriama, todėl naujų mukoaktyvių vaistų kūrimas turėtų tapti svarbia ateities tyrimų kryptimi (5).

8.12 Antibiotikai

Bronhektazių paūmėjimų, palaikomajame gydyme ir mikroorganizmų eradikacijos procese antibiotikai yra vienas pagrindinių aspektų. Bronhektazių paūmėjimas apibrėžiamas kaip bent trijų iš šių simptomų pablogėjimas, besitęsiantis ne mažiau kaip 48 valandas: pasikeičia kosulio pobūdis, skreplių kiekis ir/ar konsistencija, atsiranda pūlingi, kraujingi skrepliai, pasunkėja dusulys, sustiprėja nuovargis, sumažėja fizinio krūvio toleracija. Gali atsirasti gretutiniai simptomai, tokie kaip karščiavimas, švokštimas, apetito stoka, svorio kritimas ar pleurinis krūtinės skausmas. Sunkus paūmėjimas (reikalaujantis hospitalizacijos ar intraveninių antibiotikų skyrimo) gali pasireikšti tachipnėja, ūminiu kvėpavimo nepakankamumu, reikšmingu deguonies saturacijos ar kvėpavimo funkcijos pablogėjimu, hiperkapnija, hemoptize, cianoze, *cor pulmonale* požymiais, hemodinaminiu nestabilumu ar sąmonės sutrikimu (5,163). Bronhektazių paūmėjimo su ūminiu kvėpavimo nepakankamumu gydymui gali būti skiriama neinvazinė plaučių ventiliacija (158). Kiekvieno paūmėjimo pradžioje, rekomenduojama paimiti skreplių pasėlį, leidžiantį įvertinti antimikrobinį atsparumą, o prireikus – koreguoti gydymą. Tik tada taikoma antibiotikoterapija, kurios įprasta trukmė – 14 dienų. Antibiotikai turėtų būti skiriami atsižvelgiant į ankstesnius pasėlių rezultatus. Lengvų paūmėjimų atvejais ar greitai regresavus simptomams, gali būti taikomas ir trumpesnis gydymo kursas. Lengvų ar vidutinio sunkumo paūmėjimų atveju peroraliniai antibiotikai išlieka pirmo pasirinkimo vaistais, išskyrus tuos atvejus, kai pacientui pasireiškia sunkūs simptomai, reikalaujantys intraveninio gydymo. Pirmiausiai skiriamas peroralinis amoksicilinas, taip pat įtariant beta–laktamazės gaminančių bakterijų kolonizaciją galima skirti amoksiciliną su klavulano rūgštimi, o esant alergijai penicilinų grupės antibiotikams, gali būti skiriamas doksiciklinas. Jeigu nustatoma *P. aeruginosa* infekcija, pirmo pasirinkimo peroraliniai antibiotikai yra ciprofloksacinas (1, 5, 162). Jeigu taikant pirmos eilės gydymą, pacientams vis tiek pasireiškia dažni paūmėjimai, rekomenduojamas ilgalaikis gydymas inhaliuojamais antibiotikais. Šie antibiotikai leidžia pasiekti didelę vaisto koncentraciją kvėpavimo takuose, kartu sumažinant sisteminę absorbciją ir nepageidaujamus reiškinius, palyginti su geriamais ar intraveniniais antibiotikais (5). Ankstesnės ERS gairės rekomendavo pradėti ilgalaikį gydymą inhaliuojamais antibiotikais esant 3 ir daugiau paūmėjimų per metus (8). Naujausios ERS gairės pataria ilgalaikį gydymą inhaliuojamais antibiotikais skirti tiems pacientams, kuriems yra didelė paūmėjimų rizika ir per praėjusius metus buvo ≥ 2 paūmėjimai arba ≥ 1 sunkus paūmėjimas, arba 1 paūmėjimas kartu su ryškiais

kasdieniais simptomais. Taip pat, jeigu yra lėtinė *P. aeruginosa* infekcija ar lėtinė infekcija kitais patogenais (5). Kolistinas yra vienas iš dažniausiai naudojamų inhaliuojamų antibiotikų. Nustatyta, kad vartojantiems kolistiną sumažėjo *P. aeruginosa* kiekis, pagerėjo gyvenimo kokybė, o laikas iki pirmojo paūmėjimo buvo reikšmingai ilgesnis. Šis vaistas sumažina metinį paūmėjimų ir sunkių paūmėjimų dažnį, taip pat yra saugus ir gerai toleruojamas.

Ciprofloksacinas, gentamicinas, tobramicinas ir aztreonamas yra antro pasirinkimo inhaliuojami antibiotikai (1, 162). Nustatyta, kad nuolatinis inhaliuojamų antibiotikų vartojimas gali būti veiksmingesnis už protarpinį. Inhaliuojami antibiotikai dažniausiai turi būti vartojami nuolat, nes nutraukus gydymą klinikinė būklė dažnai pablogėja. Patartina šiuos vaistus skirti 3–12 mėnesių laikotarpiui ir tik tada vertinti gydymo atsaką (5). Taip pat, rekomenduojama skirti ilgalaikius makrolidų grupės antibiotikus bronhektazėmis sergantiems pacientams, kuriems nepaisant gydymo inhaliuojamais antibiotikais išlieka lėtinė *P. aeruginosa* infekcija ir yra didelė paūmėjimų rizika, kurios nepavyksta sukontroliuoti inhaliuojamais antibiotikais (5). Šie vaistai pasižymi ne tik antibakteriniu, bet ir priešuždegiminiu ir imunomoduliuojančiu poveikiu, slopina gleivių hiperprodukciją, mažina klampumą bei gerina mukociliarinį klirensą, todėl yra efektyvūs retinant paūmėjimų dažnį (1). Makrolidai neturėtų būti skiriami kaip monoterapija pacientams su NTM infekcija, todėl prieš pradedant gydymą būtina ją atmesti (5). Dažniausiai vartojami makrolidų grupės antibiotikai – azitromicinas arba eritromicinas (1). Azitromicinas dažniau pasirenkamas dėl geresnio toleravimo. Nustatyta, kad šis vaistas sumažina paūmėjimų dažnį, pagerina plaučių funkciją, simptomus ir gyvenimo kokybę, tačiau didina atsparių bakterijų atsiradimo riziką (163). Vis dėlto, svarbu pacientus stebėti dėl nepageidaujamų reiškinių: įvertinti QT intervalą, ištirti kepenų ir inkstų funkciją. Taip pat galimas ototoksiškumas (spengimas ausyse, klausos sutrikimas, vestibuliniai simptomai) ir atsparių NTM vystymasis. Gydymas turi būti reguliariai vertinamas ir koreguojamas, o nesant teigiamo efekto – nutraukiamas.

Nerekomenduojama skirti ne makrolidų grupės antibiotikų kaip pirmos eilės gydymo suaugusiems bronhektazėmis sergantiems pacientams, turintiems didelę paūmėjimų riziką. Kitų grupių antibiotikai gali būti svarstomi tik jeigu makrolidai yra kontraindikuotini arba neveiksmingi (5,163). Svarbu suprasti, kad *P. aeruginosa* išauginimas iš pirmą kartą paimto kvėpavimo takų skreplių pasėlio ar pakartotinai nustatytas po buvusio neigiamo pasėlio rezultato, reikalauja eradikacinio antibakterinio gydymo, kad infekcija netaptų lėtine, kuri yra susijusi su didesniu mirštamumu, dažnesniais paūmėjimais, hospitalizacijomis ir blogesne gyvenimo

kokybe (1,5,163). ERS gairėse siūlomi trys skirtingi *P. aeruginosa* eradikacijos protokolai, kurių bendra trukmė yra 3 mėnesiai (10 lentelė) (5). Efektyviausia gydymo schema išlieka diskusiniu klausimu (164). Klinikinėje praktikoje dažniausiai skiriamas 2 savaitių peroralinių arba intraveninių antibiotikų kursas, po kurio gali būti kartojamas skreplių pasėlio tyrimas arba iškart pereinama prie papildomo 1,5–3 mėnesių trukmės eradikacinio gydymo inhaliuojamais antibiotikais. Sėkminga *P. aeruginosa* eradikacija pasiekama apie 40 proc. atvejų (5,163). Jeigu po šio gydymo ar bent du kartus iš eilės per vienerius metus, tarp tyrimų išlaikant 3 mėnesių intervalą, *P. aeruginosa* pasėlyje vis dar išauga, pacientas laikomas sergančiu lėtine *P. aeruginosa* infekcija. Skreplių pasėliuose išauginus kitus kvėpavimo takų mikroorganizmus, eradikacinis gydymas antibiotikais nėra rekomenduojamas (5,164). Svarbu pabrėžti, kad bronhektazių paūmėjimai yra viena pagrindinių blogesnės gyvenimo kokybės ir didesnio mirštamumo priežasčių, todėl jų prevencija ir gydymas yra esminis momentas (5).

2 savaitių trukmės gydymas peroraliniais fluorchinolonų grupės antibiotikais (ciprofloksacinas), po to skiriami intraveniniai beta–laktaminiai antibiotikai (ceftazidimas) ir inhaliuojami antibiotikai (kolistinas/tobramicinas/gentamicinas).
2 savaitių trukmės gydymas intraveniniais beta–laktaminiais antibiotikais (ceftazidimas), po to skiriami inhaliuojami antibiotikai (kolistinas/tobramicinas/gentamicinas).
2 savaitių trukmės gydymas peroraliniais fluorchinolonų grupės antibiotikais (ciprofloksacinas) arba intraveniniais beta–laktaminiais antibiotikais (ceftazidimas) kartu su inhaliuojamais antibiotikais (kolistinas/tobramicinas/gentamicinas), vėliau tęsiant gydymą tik inhaliuojamais antibiotikais.

10 lentelė. ERS gairių rekomenduojamos *P. aeruginosa* eradikacijos schemas. Adaptuota pagal Chalmers et al. (5).

8.13 Inhaliuojami kortikosteroidai

Inhaliuojami kortikosteroidai pasižymi plataus spektro priešuždegiminėmis savybėmis. Jie veiksmingai mažina paūmėjimų dažnį pacientams, sergantiems eozinofiliniu uždegimu pasižyminčiomis ligomis, tokiomis kaip BA, LOPL ir ABPA. Vis dėlto bronhektazėms labiau būdingas neutrofilinis uždegimas, kuris, manoma, nėra jautrus kortikosteroidų poveikiui (1, 5). Remiantis naujausiomis ERS gairėmis, siūloma neskirti ilgalaikių inhaliuojamų kortikosteroidų pacientams, sergantiems bronhektazėmis, jeigu jie neturi gretutinės LOPL ar BA diagnozės (5).

Tyrimai neparodė statistiškai reikšmingo paūmėjimų dažnio sumažėjimo, plaučių funkcijos ir gyvenimo kokybės pagerėjimo. Tuo tarpu nepageidaujamų reiškinių dažnis buvo didesnis pacientams, vartojusiems šiuos vaistus. Inhaliuojami kortikosteroidai gali sukelti nepageidaujamą sisteminį poveikį, taip pat didinti pneumonijos ar NTM infekcijų riziką (1). Apie 20–30 proc. bronhektazėmis sergančių pacientų turi gretutinę BA ar LOPL diagnozę, todėl gydymas inhaliuojamais kortikosteroidais turėtų būti tęsiamas pagal įprastas šių ligų gydymo rekomendacijas (5). Klinikinėje praktikoje taip pat svarbu atsižvelgti į tai, kad nemaža dalis pacientų vartoja inhaliuojamus kortikosteroidus dėl klaidingai diagnozuotos BA ar LOPL, todėl būtina individualiai įvertinti ar šis gydymas reikalingas. Jeigu inhaliuojami kortikosteroidai vis dėlto skiriami, būtina reguliariai vertinti jų efektyvumą ir saugumą, o nesant aišrios naudos ar atsiradus nepageidaujamiems reiškiniams – svarstyti gydymo nutraukimą (5, 161).

8.14 Chirurginis gydymas

Didelę reikšmę bronhektazių patofiziologijoje turi lėtinis rinosinusitas, kuris veikia kaip patogenų šaltinis ir iš kurio infekcija gali plisti į apatinius kvėpavimo takus bei skatinti uždegimą. Gydymas dažniausiai apima nosies ertmės sanaciją fiziologiniu tirpalu ir intranazalius gliukokortikoidus, kurie gerina gleivių pašalinimą ir mažina uždegimą (109). Tačiau, tyrimai rodo, kad endoskopinė sinusų chirurgija, palyginti vien tik su medikamentiniu gydymu, pagerina klinikinius simptomus ir sumažina bronhektazių paūmėjimų dažnį (165). Chirurginė bronhektazių gydymo strategija svarstoma tik tada, kai liga yra lokali ir kai konservatyvus gydymas yra neveiksmingas. Geriausi rezultatai pasiekiami pacientams, turintiems bronhektazes viename plaučio segmente. Dažniausiai atliekama vienos plaučio skilties rezekcija – lobektomija (166). Chirurginis gydymas gali būti reikalingas esant bronhektazių komplikacijoms, tokioms kaip aspergilomos, plaučių abscesai, empiema ar sunkiai kontroliuojama hemoptizė (1). Plaučių transplantacija yra pripažįstama kaip galutinės stadijos plaučių ligų, įskaitant bronhektazes, gydymo metodas, tačiau atliekamas retai (1, 165). Pacientams, kuriems liga progresuoja nepaisant optimalaus gydymo, būtina anksčiau apsvarstyti plaučių transplantacijos galimybę, ypač esant FEV1 rodikliui <30 proc. ar PaCO₂ >50 mmHg (5).

8.15 Naujovės bronhektazių gydyme

Bronhektazėmis sergančių pacientų kvėpavimo takuose dominuoja neutrofilinis uždegimas. Šios uždegiminės ląstelės aptinkamos tiek stabilios ligos, tiek paūmėjimų metu, todėl gydymas nukreiptas į šio proceso slopinimą yra perspektyvus ir daug žadantis (167). Brensokatibas – pirmasis selektyvus, grįžtamo poveikio dipeptidilpeptidazės–1 (DPP–1) inhibitorius, kuris slopina neutrofilų serino proteazių aktyvaciją kaulų čiulpuose neutrofilų brendimo metu. Sumažėjus šių proteazių aktyvumui yra slopinamas neutrofilinis uždegimas, nesukeliant plataus imuninės sistemos slopinimo. Tai yra pirmasis 2025 metais rugpjūčio 12 dieną Jungtinių Amerikos Valstijų Maisto ir vaistų administracijos (angl. *Food and Drug Administration*, FDA) patvirtintas vaistas ne CF bronhektazėms gydyti. Tinkamas vartoti suaugusiems ir vaikams nuo 12 metų. Brensokatibas reikšmingai sumažina paūmėjimų dažnį, gerina plaučių funkciją, prailgina laiką iki pirmojo paūmėjimo ir yra saugus vartoti. Šis vaistas gali būti alternatyvi priešuždegiminė priemonė, mažinant ilgalaikio antibiotikų vartojimo poreikį. Pacientų, kuriems būdingas padidėjęs neutrofilinis uždegimas, identifikavimas gali leisti taikyti individualizuotą bronhektazių gydymą. Tai gali tapti perspektyvia gydymo strategija ir kitoms neutrofilinio uždegimo sukeltoms ligoms gydyti. Vis dėlto, dėl didelės šio vaisto kainos prieinamumas yra ribotas, o ilgalaikis poveikis dar nėra žinomas, todėl reikalingi tolimesni tyrimai ir stebėjimas (167, 168). Be DPP–1 inhibitorių, plėtojamos ir kitos neutrofilų sukeltą audinių pažeidimą mažinančios strategijos, įskaitant inhaliuojamus NE inhibitorius. Šių preparatų tikslas – lokaliai slopinti NE aktyvumą kvėpavimo takų gleivinėje, taip mažinant gleivių hipersekreciją ir epitelio struktūrinį pažeidimą. Nors šių vaistų veikimo mechanizmas yra pagrįstas patofiziologiniais bronhektazių mechanizmais, jų veiksmingumas dar nėra galutinai įrodytas, vykdomi I–II fazės klinikiniai tyrimai (170,171). Taip pat, IV fazės klinikiniame tyrime vertinamas papildomas alfa–1 antitripsino skyrimas pacientams, kuriems nustatytas padidėjęs kvėpavimo takų NE aktyvumas, siekiant atkurti proteazių ir antiproteazių pusiausvyrą ir sumažinti neutrofilinio uždegimo sukeltą audinių pažeidimą. Skirtingai nuo DPP–1 inhibitorių, alfa–1 antitripsinas veikia kaip tiesioginis konkurencinis NE inhibitorius. Šiuo metu tiriamas jo gebėjimas tiesioginiai neutralizuoti aktyvias proteazes kvėpavimo takuose, slopinti uždegiminį atsaką ir moduluoti neutrofilų funkciją (170,171). Tiriamos kelios papildomos priešuždegiminės gydymo strategijos. Roflumilastas – tai selektyvus fosfodiesterazės–4 (PDE4) inhibitorius, kuris mažina neutrofilinį uždegimą kvėpavimo takuose didindamas viduląstelinio ciklinio adenozinmonofosfato (cAMP)

kiekį ir slopindamas prouždegiminius citokinus. Šiuo metu vykdomas II fazės tyrimas, kuriame vertinamas Roflumilasto vartojimas stabilia bronhektazių forma sergantiems pacientams 12 savaičių laikotarpiu. Preliminarūs duomenys rodo gerą toleravimą ir sumažėjusį interleukinų kiekį skrepliuose, tačiau patikimų įrodymų dar trūksta (171). Ensifentrinas – inhaliuojamas dvigubas PDE3/4 inhibitorius, pasižymintis tiek bronchodilataciniu, tiek priešuždegiminiu poveikiu. Nuo 2024 metų vykdomas atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas II fazės klinikinis tyrimas, kuriame dalyvauja apie 180 pacientų, sergančių ne CF bronhektazėmis ir dažnai patiriančių ligos paūmėjimus. Tyrimo metu vertinamas ensifentrino veiksmingumas ir saugumas, pagrindinį dėmesį skiriant paūmėjimų dažniui, simptomų pokyčiams ir gyvenimo kokybei. Tyrimo dalyvaujantys pacientai gauna Ensifentriną 2 kartus per parą arba placebo mažiausiai 24 savaites. Atsižvelgiant į šio vaisto dvigubą veikimo mechanizmą, tikėtina, kad ensifentrinas gali pagerinti plaučių funkciją, palengvinti simptomus ir sumažinti paūmėjimų dažnį, tačiau tam patvirtinti būtini galutiniai klinikinių tyrimų rezultatai (171). Nauji metodai, tokie kaip inhaliuojamas azoto oksidas ir bakteriofagų terapija, II fazės klinikiniuose tyrimuose parodė gebėjimą ardyti bakterijų formuojamas bioplėveles, sumažinti aptinkamų bakterijų kiekį kvėpavimo takuose ir gerinti klinikinius simptomus, nors jų ilgalaikis efektyvumas dar nėra galutinai įvertintas. Svarbu tai, kad šios terapijos gali apeiti įprastus bakterijų atsparumo mechanizmus. Inhaliuojamas azoto oksidas pasižymi antimikrobinio ir bioplėvelės ardančiu poveikiu, todėl gali būti naudingas pacientams, sergantiems lėtinėmis, ypač su *P. aeruginosa* susijusiomis infekcijomis, kurios dažnai komplikuoja bronhektazių eigą. Vis dėl to, šis metodas dar nėra plačiai taikomas klinikinėje praktikoje, atliekami tyrimai dėl dozavimo, saugumo ir ilgalaikio efektyvumo. Tuo tarpu bakteriofagų terapija remiasi specifinių virusų, kurie selektyviai infekuoja ir naikina bakterijas, naudojimu. Ši strategija laikoma perspektyvia gydant antibiotikams atsparias bakterijas. Nors pavieniai klinikiniai atvejai ir ankstyvos fazės tyrimai rodo potencialią naudą, bakteriofagų terapija bronhektazių gydyme kol kas išlieka eksperimentine (135, 171). Inhaliuojamas žmogaus plazmos IgG preparatas yra dar viena eksperimentinė bronhektazių, susijusių su lėtinėmis kvėpavimo takų infekcijomis, gydymo kryptis. Nustatyta, kad IgG gali prisijungti prie patogenų antigenų ir skatinti jų pašalinimą per mukociliarinio klirenso mechanizmą. Nors IgG tiesiogiai neslopina bakterijų augimo, jis gali prisidėti prie efektyvesnio jų pašalinimo. Taip pat, nustatyta, kad IgG gali destabilizuoti bakterijų bioplėveles, ypač *P. aeruginosa*, taip didindamas patogeninių

mikroorganizmų jautrumą imuninėms ląstelėms ir antimikrobinėms medžiagoms. Vis dėlto, bronhektazėms būdingas padidėjęs gleivių klampumas reikšmingai riboja IgG difuziją ir patekimą prie patogenų, o tai gali sumažinti terapinį efektyvumą. Dėl šių priežasčių reikalingi tolimesni klinikiniai tyrimai ir stebėjimas (171, 172). Pacientams, kuriems būdingas eozinofilinis/2 tipo (Th2) kvėpavimo takų uždegimas, vis daugiau dėmesio skiriama biologinės terapijos galimybėms. Monokloniniai antikūnai yra tiksliniai biologiniai vaistai, veikiantys specifinius uždegimo mediatorius arba jų receptorius, todėl leidžia selektyviai slopinti tam tikrus imuninės sistemos atsako kelius. Bronhektazių gydyme šie vaistai nėra standartinė terapija, vis dar atliekami ankstyvosios II fazės klinikiniai tyrimai. Šių vaistų taikymas galėtų būti svarstomas pacientams, kuriems nustatomas eozinofilinis uždegimas kvėpavimo takuose arba kartu yra diagnozuota sunki BA. Tokiais atvejais galėtų būti skiriami anti-IL-5 grupės preparatai, pavyzdžiui, mepolizumabas ar benralizumabas, kurie mažina eozinofilų kiekį ir uždegimą, taip pat anti-IL-4/IL-13 – dupilumabas arba anti-IgE – omalizumabas, tinkami ne-CF ir ABPA atvejais. Šie vaistai dažniausiai skiriami pacientams, kuriems, nepaisant standartinio gydymo, išlieka dažni paūmėjimai ir yra padidėjusi eozinofilų ar IgE koncentracija kraujyje (171, 173). Viename tyrime 5 pacientams, sergantiems sunkia eozinofiline BA ir bronhektazėmis, gydymas mepolizumabu arba benralizumabu reikšmingai sumažino paūmėjimų dažnį, o teigiamas poveikis išliko iki dvejų metų (174). Nors šie duomenys gauti nedidelės imties tyrimuose, panašūs rezultatai buvo patvirtinti ir kituose tyrimuose (173). IL-33 blokavimas itepekimabu šiuo metu yra pažangiausia Th2 uždegiminį kelią slopinanti gydymo strategija. Jis yra nutaikytas į ankstyvo uždegiminio atsako slopinimą, todėl gali plačiau moduluoti 2 tipo uždegimą nei prieš tai minėti vaistai, nukreipti į IL-5 ir IL-4/IL-13 kelius. Vis dėlto, dabartiniai įrodymai išlieka preliminarūs, o tai pagrindžia papildomų tyrimų poreikį (171). Struktūrinis kvėpavimo takų audinio destrukcijos procesas yra galutinė bronhektazinės ligos išdava (102). Šiuo metu nėra jokio moksliskai pagrįsto gydymo, galinčio atstatyti šį pažeidimą. Naujausi regeneracinės medicinos tyrimai, kuriuose naudojamos autologinės P63+ plaučių pirmtakų ląstelės ir bazalinės epitelio kamieninės ląstelės, rodo, kad kvėpavimo takų epitelio regeneracija gali būti įmanoma. Naujausi tyrimų duomenys rodo geresnį dujų apykaitos efektyvumą, palankesnius radiologinių išeičių rodiklius ir pagerėjusią gyvenimo kokybę. Nepaisant daug žadančių rezultatų, šio metodo taikymą bronhektazių gydyme riboja didelės išlaidos, mažas prieinamumas ir galimos rizikos, susijusios su ląstelių proliferacijos kelių aktyvavimu. Kyla pagrįstų abejonių dėl praktinio

įgyvendinimo, ypač atsižvelgiant į galimą visą gyvenimą trunkantį palaikomojo gydymo poreikį (175, 176). Galima teigti, kad bronhektazių heterogeniškumas pabrėžia individualizuoto gydymo taikymo būtinybę, o vykdomi klinikiniai tyrimai sudaro prielaidas mokslškai pagrįstų gydymo strategijų plėtrai, kurios ne tik palengvina simptomus, bet ir gali modifikuoti ligos eigą.

9. Išvados ir praktinės rekomendacijos

Bronhektazės yra heterogeniška kvėpavimo takų liga, dažniausiai pasireiškianti lėtiniu kosuliu, gausiu skrepliavimu ir pasikartojančiomis kvėpavimo takų infekcijomis, todėl šių simptomų visuma turėtų kelti klinikinį įtarimą. Liga dažniausiai išsivysto kaip įvairių etiologinių veiksnių, įskaitant infekcijas, imunodeficitus ir genetines ligas, galutinis rezultatas, todėl diagnostika yra grindžiama klinikinių ir radiologinių požymių visuma. Esminę reikšmę turi išsamus etiologinis ištirimas, leidžiantis nustatyti gydomas ligos priežastis. Nors didelė dalis atvejų išlieka idiopatiniai, tokių būklių kaip cistinė fibrozė, pirminė ciliarinė diskinezija, imunodeficitai ar alfa–1 antitripsino stoka identifikavimas suteikia galimybę taikyti tikslinį gydymą ir pagerinti ligos eigą. Bronhektazių gydymas yra kompleksinis ir individualizuotas, parenkamas atsižvelgiant į klinikinius simptomus, ligos sunkumą, prognostinius veiksnius ir paūmėjimų dažnį. Pagrindiniai gydymo tikslai – sumažinti patiriamų simptomų sunkumą, slopinti lėtinį uždegimą ir infekcijas, gerinti gyvenimo kokybę ir stabdyti ligos progresavimą. Esminė bronhektazių gydymo dalis yra kvėpavimo takų sekreto šalinimas, taikant įvairias technikas ir priemones, o esant poreikui ir mukoaktyvių vaistų skyrimas. Antibiotikoterapija inhaliuojamais antibiotikais ar peroraliniais makrolidais skiriama paūmėjimų metu arba esant lėtinei infekcijai. Ilgalaikiai inhaliuojami kortikosteroidai įprastai neskiriami, išskyrus atvejus, kai nustatoma gretutinė LOPL ar BA diagnozė. Pastaraisiais metais vis daugiau dėmesio skiriama ligos patogenezės mechanizmų supratimui ir tikslinių gydymo strategijų kūrimui. Naujos priešuždegiminės terapijos gali padėti efektyviau mažinti paūmėjimų dažnį, hospitalizacijų poreikį ir gerinti pacientų gyvenimo kokybę. Tam tikrais atvejais, gali būti svarstomas ir chirurginis bronhektazių gydymas. Be to, svarbu pacientams rekomenduoti gyvensenos ir mitybos korekcijas. Reikšmingą bendrą naudą sveikatai turi normalaus kūno svorio palaikymas, tinkama ir visavertė mityba, fizinis aktyvumas ir rūkymo nutraukimas. Ne mažiau svarbus yra gretutinių ligų, tokių kaip lėtinis rinosinusitas, GERL, BA, ar LOPL valdymas. Taip pat rekomenduojama vakcinacija nuo gripo, SARS–COV–2, RSV ir pneumokokinės infekcijos.

Apibendrinant, galima teigti, kad bronhektazių diagnostika ir gydymas turi būti kompleksinis ir individualizuotas procesas. Ateityje didžiausias dėmesys turėtų būti skiriamas naujų tikslinių gydymo strategijų kūrimui, siekiant dar labiau pagerinti pacientų gydymo rezultatus ir ilgalaikes išėitis.

Literatūros sąrašas

1. Barbosa M, Chalmers JD. Bronchiectasis. *Presse Médicale*. 2023 Sep 1;Rare respiratory diseases52(3):104174. doi:10.1016/j.lpm.2023.104174
2. A treatise on the diseases of the chest, and on mediate auscultation - Digital Collections - National Library of Medicine [Internet]. [cited 2025 Sep 19]. Available from: <https://collections.nlm.nih.gov/catalog.nlm.nlmuid-9308216-bk>
3. Barker AF. Bronchiectasis. *N Engl J Med*. 2002 May 2;346(18):1383–93. doi:10.1056/NEJMra012519
4. Reid LMCA. Reduction in Bronchial Subdivision in Bronchiectasis. *Thorax*. 1950 Sep;5(3):233–47. doi:10.1136/thx.5.3.233 PubMed PMID: 14776716; PubMed Central PMCID: PMC1018338.
5. Chalmers JD, Haworth CS, Flume P, Long MB, Burgel PR, Dimakou K, et al. European Respiratory Society clinical practice guideline for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2025 Dec 18;66(6). doi:10.1183/13993003.01126-2025 PubMed PMID: 41016738.
6. Chalmers JD, Polverino E, Crichton ML, Ringshausen FC, Soyza AD, Vendrell M, et al. Bronchiectasis in Europe: data on disease characteristics from the European Bronchiectasis registry (EMBARC). *Lancet Respir Med*. 2023 Jul 1;11(7):637–49. doi:10.1016/S2213-2600(23)00093-0 PubMed PMID: 37105206.
7. O'Donnell AE. Medical management of bronchiectasis. *J Thorac Dis*. 2018 Oct;10(Suppl 28):S3428–35. doi:10.21037/jtd.2018.09.39 PubMed PMID: 30505530; PubMed Central PMCID: PMC6218363.
8. 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*. 2017 Sep 9;50(3). doi:10.1183/13993003.00629-2017 PubMed PMID: 28889110.
9. Nigro M, Laska IF, Traversi L, Simonetta E, Polverino E. Epidemiology of bronchiectasis. *Eur Respir Rev*. 2024 Oct 9;33(174):240091. doi:10.1183/16000617.0091-2024 PubMed PMID: 39384303; PubMed Central PMCID: PMC11462313.

10. Aliberti S, Sotgiu G, Lapi F, Gramegna A, Cricelli C, Blasi F. Prevalence and incidence of bronchiectasis in Italy. *BMC Pulm Med*. 2020 Jan 16;20:15. doi:10.1186/s12890-020-1050-0 PubMed PMID: 31948411; PubMed Central PMCID: PMC6966816.
11. Choi H, Yang B, Nam H, Kyoung DS, Sim YS, Park HY, et al. Population-based prevalence of bronchiectasis and associated comorbidities in South Korea. *Eur Respir J*. 2019 Aug 29;54(2). doi:10.1183/13993003.00194-2019 PubMed PMID: 31048349.
12. Feng J, Sun L, Sun X, Xu L, Liu L, Liu G, et al. Increasing prevalence and burden of bronchiectasis in urban Chinese adults, 2013–2017: a nationwide population-based cohort study. *Respir Res*. 2022;23:111. doi:10.1186/s12931-022-02023-8 PubMed PMID: 35509081; PubMed Central PMCID: PMC9066779.
13. Snell N, Gibson J, Jarrold I, Quint JK. Epidemiology of bronchiectasis in the UK: Findings from the British lung foundation’s ‘Respiratory health of the nation’ project. *Respir Med*. 2019 Oct 1;158:21–3. doi:10.1016/j.rmed.2019.09.012 PubMed PMID: 31550642.
14. Weycker D, Hansen GL, Seifer FD. Prevalence and incidence of noncystic fibrosis bronchiectasis among US adults in 2013. *Chron Respir Dis*. 2017 Nov;14(4):377–84. doi:10.1177/1479972317709649 PubMed PMID: 28555504; PubMed Central PMCID: PMC5729734.
15. Henkle E, Chan B, Curtis JR, Aksamit TR, Daley CL, Winthrop KL. Characteristics and Health-care Utilization History of Patients With Bronchiectasis in US Medicare Enrollees With Prescription Drug Plans, 2006 to 2014. *CHEST*. 2018 Dec 1;154(6):1311–20. doi:10.1016/j.chest.2018.07.014 PubMed PMID: 30055168.
16. Motta H, Reuwsaat JCV, Lopes FC, Viezzer G, Volpato FCZ, Barth AL, et al. Comparative microbiome analysis in cystic fibrosis and non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respir Res*. 2024;25:211. doi:10.1186/s12931-024-02835-w PubMed PMID: 38762736; PubMed Central PMCID: PMC11102160.
17. Polverino E, Dimakou K, Hurst J, Martinez-Garcia MA, Miravittles M, Paggiaro P, et al. The overlap between bronchiectasis and chronic airway diseases: state of the art and future directions. *Eur Respir J*. 2018 Sep 15;52(3). doi:10.1183/13993003.00328-2018 PubMed PMID: 30049739.
18. Pembridge T, Chalmers JD. Precision medicine in bronchiectasis. *Breathe*. 2021 Dec 7;17(4). doi:10.1183/20734735.0119-2021

19. Chalmers JD, Chang AB, Chotirmall SH, Dhar R, McShane PJ. Bronchiectasis. *Nat Rev Dis Primer*. 2018 Nov 15;4(1):45. doi:10.1038/s41572-018-0042-3
20. Yu I, Yong SJ, Lee WY, Kim SH, Lee H, Na JO, et al. Prevalence of chronic rhinosinusitis and its relating factors in patients with bronchiectasis: findings from KMBARC registry. *Korean J Intern Med*. 2022 Sep;37(5):1002–10. doi:10.3904/kjim.2022.070 PubMed PMID: 35977811; PubMed Central PMCID: PMC9449196.
21. Visser SK, Bye PTP, Fox GJ, Burr LD, Chang AB, Holmes-Liew CL, et al. Australian adults with bronchiectasis: The first report from the Australian Bronchiectasis Registry. *Respir Med*. 2019 Aug 1;155:97–103. doi:10.1016/j.rmed.2019.07.016
22. Dhar R, Singh S, Talwar D, Mohan M, Tripathi SK, Swarnakar R, et al. Bronchiectasis in India: results from the European Multicentre Bronchiectasis Audit and Research Collaboration (EMBARC) and Respiratory Research Network of India Registry. *Lancet Glob Health*. 2019 Sep 1;7(9):e1269–79. doi:10.1016/S2214-109X(19)30327-4 PubMed PMID: 31402007.
23. Martinez-Garcia M, Athanazio R, Girón R, Máiz-Carro L, de la Rosa D, Oliveira C, et al. Predicting high risk of exacerbations in bronchiectasis: the E-FACED score. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017 Jan 18;12:275–84. doi:10.2147/COPD.S121943 PubMed PMID: 28182132; PubMed Central PMCID: PMC5279836.
24. Gómez-Olivas JD, Oscullo G, Martínez-García MÁ. Idiopathic bronchiectasis. What are we talking about? *J Bras Pneumol*. 49(5):e20230249. doi:10.36416/1806-3756/e20230249 PubMed PMID: 37991073; PubMed Central PMCID: PMC10760414.
25. 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 Sep 5;12(18):5782. doi:10.3390/jcm12185782 PubMed PMID: 37762723; PubMed Central PMCID: PMC10532132.
26. Kim CK, Chung CY, Kim JS, Kim WS, Park Y, Koh YY. Late Abnormal Findings on High-Resolution Computed Tomography After Mycoplasma Pneumonia. *Pediatrics*. 2000 Feb 1;105(2):372–8. doi:10.1542/peds.105.2.372
27. Montella S, De Stefano S, Sperli F, Barbarano F, Santamaria F. Increased risk of chronic suppurative lung disease after measles or pertussis in non-vaccinated children. *Vaccine*. 2007 Jan 5;25(3):402–3. doi:10.1016/j.vaccine.2006.09.045

28. Alharbi S, Van Caesele P, Consunji-Araneta R, Zoubeidi T, Fanella S, Souid AK, et al. Epidemiology of severe pediatric adenovirus lower respiratory tract infections in Manitoba, Canada, 1991-2005. *BMC Infect Dis.* 2012 Mar 13;12:55. doi:10.1186/1471-2334-12-55 PubMed PMID: 22414179; PubMed Central PMCID: PMC3323892.
29. Martinez-Garcia MA, Aksamit TR, Aliberti S. Bronchiectasis as a Long-Term Consequence of SARS-COVID-19 Pneumonia: Future Studies are Needed. *Arch Bronconeumol.* 2021 Dec;57(12):739–40. doi:10.1016/j.arbr.2021.04.017 PubMed PMID: 34866750; PubMed Central PMCID: PMC8634802.
30. Meghji J, Simpson H, Squire SB, Mortimer K. A Systematic Review of the Prevalence and Pattern of Imaging Defined Post-TB Lung Disease. *PLoS ONE.* 2016 Aug 12;11(8):e0161176. doi:10.1371/journal.pone.0161176 PubMed PMID: 27518438; PubMed Central PMCID: PMC4982669.
31. Du Q, Jin J, Liu X, Sun Y. Bronchiectasis as a Comorbidity of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE.* 2016 Mar 15;11(3):e0150532. doi:10.1371/journal.pone.0150532
32. Savin IA, Zenkova MA, Sen'kova AV. Bronchial Asthma, Airway Remodeling and Lung Fibrosis as Successive Steps of One Process. *Int J Mol Sci.* 2023 Nov 7;24(22):16042. doi:10.3390/ijms242216042 PubMed PMID: 38003234; PubMed Central PMCID: PMC10671561.
33. Schwartz BS, Al-Sayouri SA, Pollak JS, Hirsch AG, Kern R, Tan B, et al. Strong and consistent associations of precedent chronic rhinosinusitis with risk of non-cystic fibrosis bronchiectasis. *J Allergy Clin Immunol.* 2022 Sep;150(3):701-708.e4. doi:10.1016/j.jaci.2022.03.006 PubMed PMID: 35314187; PubMed Central PMCID: PMC9463084.
34. Fan R, Qian H, Xu JY, Wang JY, Su Y, Yang JW, et al. Association of asthma and bronchiectasis: Mendelian randomization analyses and observational study. *Respir Res.* 2024;25:413. doi:10.1186/s12931-024-03034-3 PubMed PMID: 39567991; PubMed Central PMCID: PMC11580211.
35. O'Donnell AE. Bronchiectasis — A Clinical Review. *N Engl J Med.* 2022 Aug 10;387(6):533–45. doi:10.1056/NEJMra2202819

36. Polverino E, Dimakou K, Traversi L, Bossios A, Haworth CS, Loebinger MR, et al. Bronchiectasis and asthma: Data from the European Bronchiectasis Registry (EMBARC). *J Allergy Clin Immunol*. 2024 Jun 1;153(6):1553–62. doi:10.1016/j.jaci.2024.01.027 PubMed PMID: 38401857.
37. Gopalaswamy R, Shanmugam S, Mondal R, Subbian S. Of tuberculosis and non-tuberculous mycobacterial infections – a comparative analysis of epidemiology, diagnosis and treatment. *J Biomed Sci*. 2020 Jun 17;27:74. doi:10.1186/s12929-020-00667-6 PubMed PMID: 32552732; PubMed Central PMCID: PMC7297667.
38. Quaife M, Houben RMGJ, Allwood B, Cohen T, Coussens AK, Harries AD, et al. Post-tuberculosis mortality and morbidity: valuing the hidden epidemic. *Lancet Respir Med*. 2020 Apr 1;8(4):332–3. doi:10.1016/S2213-2600(20)30039-4 PubMed PMID: 32057300.
39. Migliori GB, Marx FM, Ambrosino N, Zampogna E, Schaaf HS, van der Zalm MM, et al. Clinical standards for the assessment, management and rehabilitation of post-TB lung disease. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2021 Oct 1;25(10):797–813. doi:10.5588/ijtld.21.0425 PubMed PMID: 34615577; PubMed Central PMCID: PMC8504493.
40. Gómez-Olivas JD, Oscullo G, Martínez-García MÁ. Post-tuberculous bronchiectasis in adults: The never-ending story. *J Clin Tuberc Mycobact Dis*. 2023 Aug 6;38:100391. doi:10.1016/j.jctube.2023.100391 PubMed PMID: 40007943; PubMed Central PMCID: PMC11851110.
41. Leung JM, Olivier KN. Bronchiectasis and connective tissue diseases. *Curr Pulmonol Rep*. 2016 Dec 1;5(4):169–76. doi:10.1007/s13665-016-0154-8
42. Wiater R, Håkansson KEJ, Ulrik CS. A causal relationship between rheumatoid arthritis and bronchiectasis? A systematic review and meta-analysis. *Chron Respir Dis*. 2021 Feb 16;18:1479973121994565. doi:10.1177/1479973121994565 PubMed PMID: 33590765; PubMed Central PMCID: PMC7894591.
43. Soyza AD, McDonnell MJ, Goeminne PC, Aliberti S, Lonni S, Davison J, et al. Bronchiectasis Rheumatoid Overlap Syndrome Is an Independent Risk Factor for Mortality in Patients With Bronchiectasis: A Multicenter Cohort Study. *CHEST*. 2017 Jun 1;151(6):1247–54. doi:10.1016/j.chest.2016.12.024 PubMed PMID: 28093268.
44. Stainer A, Nigro M, Gramegna A, Simonetta E, Amati F, Polelli V, et al. The role of screening for connective tissue diseases in bronchiectasis: an observational study. *ERJ Open*

- Res. 2025 Dec 1;11(6):00311–2025. doi:10.1183/23120541.00311-2025 PubMed PMID: 41367663; PubMed Central PMCID: PMC12683560.
45. Qin B, Wang J, Yang Z, Yang M, Ma N, Huang F, et al. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015 Nov 1;74(11):1983–9. doi:10.1136/annrheumdis-2014-205375
 46. Flament T, Bigot A, Chaigne B, Henique H, Diot E, Marchand-Adam S. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Eur Respir Rev*. 2016 Jun;25(140):110–23. doi:10.1183/16000617.0011-2016 PubMed PMID: 27246587; PubMed Central PMCID: PMC9487244.
 47. Ameer MA, Chaudhry H, Mushtaq J, Khan OS, Babar M, Hashim T, et al. An Overview of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Pathogenesis, Classification, and Management. *Cureus*. 14(10):e30330. doi:10.7759/cureus.30330 PubMed PMID: 36407159; PubMed Central PMCID: PMC9662848.
 48. Mormile I, Nazzaro G, Filippelli M, Della Casa F, Mormile M, de Paulis A, et al. Pulmonary Involvement in Systemic Lupus Erythematosus: A Potentially Overlooked Condition. *Biomedicines*. 2025 Jun;13(6):1485. doi:10.3390/biomedicines13061485
 49. Aurangabadkar GM, Aurangabadkar MY, Choudhary SS, Ali SN, Khan SM, Jadhav US. Pulmonary Manifestations in Rheumatological Diseases. *Cureus*. 14(9):e29628. doi:10.7759/cureus.29628 PubMed PMID: 36321051; PubMed Central PMCID: PMC9612897.
 50. Yang B, Kim BG, Han K, Jung JH, Kim JH, Park DW, et al. Systemic sclerosis and risk of bronchiectasis: a nationwide longitudinal cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2023;25:209. doi:10.1186/s13075-023-03189-2 PubMed PMID: 37872606; PubMed Central PMCID: PMC10591419.
 51. Smith R, Harrison M, Lam KV, Adler B, Bulsara M, Sahhar J, et al. The emerging association between bronchiectasis and systemic sclerosis: assessing prevalence and potential causality. *Intern Med J*. 2023;53(7):1204–11. doi:10.1111/imj.15661
 52. McFarlane IM, Bhamra MS, Kreps A, Iqbal S, Al-Ani F, Saladini-Aponte C, et al. Gastrointestinal Manifestations of Systemic Sclerosis. *Rheumatol Sunnyvale Calif*. 2018;8(1):235. doi:10.4172/2161-1149.1000235 PubMed PMID: 30057856; PubMed Central PMCID: PMC6059963.

53. Lee H, Choi H, Chalmers JD, Dhar R, Nguyen TQ, Visser SK, et al. Characteristics of bronchiectasis in Korea: First data from the Korean Multicentre Bronchiectasis Audit and Research Collaboration registry and comparison with other international registries. *Respirology*. 2021;26(6):619–21. doi:10.1111/resp.14059
54. Wall LA, Wisner EL, Gipson KS, Sorensen RU. Bronchiectasis in Primary Antibody Deficiencies: A Multidisciplinary Approach. *Front Immunol*. 2020 Mar 31;11. doi:10.3389/fimmu.2020.00522
55. Aliberti S, Amati F, Gramegna A, Vigone B, Oriano M, Sotgiu G, et al. Comparison of different sets of immunological tests to identify treatable immunodeficiencies in adult bronchiectasis patients. *ERJ Open Res*. 2022 Mar 28;8(1). doi:10.1183/23120541.00388-2021
56. Goussault H, Salvator H, Catherinot E, Chabi ML, Tcherakian C, Chabrol A, et al. Primary immunodeficiency-related bronchiectasis in adults: comparison with bronchiectasis of other etiologies in a French reference center. *Respir Res*. 2019 Dec 4;20(1):275. doi:10.1186/s12931-019-1242-4
57. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Nov 1;136(5):1186-1205.e78. doi:10.1016/j.jaci.2015.04.049 PubMed PMID: 26371839.
58. Gathmann B, Mahlaoui N, Gérard L, Oksenhendler E, Warnatz K, Schulze I, et al. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Jul 1;134(1):116-126.e11. doi:10.1016/j.jaci.2013.12.1077 PubMed PMID: 24582312.
59. Zo S, Moon JY, Min KH, Lee H. Secondary Immunodeficiency and Non-cystic Fibrosis Bronchiectasis. *Tuberc Respir Dis*. 2024 Oct;87(4):440–50. doi:10.4046/trd.2024.0015 PubMed PMID: 39139079; PubMed Central PMCID: PMC11468440.
60. Chen LW, McShane PJ, Karkowsky W, Gray SE, Adegunsoye A, Stock W, et al. De Novo Development of Bronchiectasis in Patients With Hematologic Malignancy. *Chest*. 2017 Sep;152(3):683–5. doi:10.1016/j.chest.2017.06.042 PubMed PMID: 28889888; PubMed Central PMCID: PMC6026234.
61. Phatak TD, Maldjian PD. Progressive Bronchiectasis as a Manifestation of Chronic Graft Versus Host Disease Following Bone Marrow Transplantation. *Radiol Case Rep*. 2015 Nov

- 6;3(1):137. doi:10.2484/rcr.v3i1.137 PubMed PMID: 27303508; PubMed Central PMCID: PMC4896121.
62. Dronamraju V, Singh N, Poon J, Shah S, Gorga J, Ojeda-Martinez H, et al. Assessment of Bronchiectasis in HIV Patients among an Urban Population. *Case Rep Pulmonol*. 2020 Feb 27;2020:8903809. doi:10.1155/2020/8903809 PubMed PMID: 32181043; PubMed Central PMCID: PMC7063221.
63. Engel ER, Walter JE. Rituximab and eculizumab when treating nonmalignant hematologic disorders: infection risk, immunization recommendations, and antimicrobial prophylaxis needs. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2020 Dec 4;2020(1):312–8. doi:10.1182/hematology.2020000171 PubMed PMID: 33275746; PubMed Central PMCID: PMC7727502.
64. Strehl C, Ehlers L, Gaber T, Buttgereit F. Glucocorticoids—All-Rounders Tackling the Versatile Players of the Immune System. *Front Immunol*. 2019 Jul 24;10:1744. doi:10.3389/fimmu.2019.01744 PubMed PMID: 31396235; PubMed Central PMCID: PMC6667663.
65. Hill AT, Sullivan AL, Chalmers JD, Soyza AD, Elborn JS, Floto RA, et al. British Thoracic Society Guideline for bronchiectasis in adults. *Thorax*. 2019 Jan 1;74(Suppl 1):1–69. doi:10.1136/thoraxjnl-2018-212463 PubMed PMID: 30545985.
66. Hinton AC, Sears EH, Zuckerman JB, Lopez-Pintado S. Predictors of frequency of CF care in the US Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. *PLOS ONE*. 2024 Dec 3;19(12):e0313510. doi:10.1371/journal.pone.0313510 PubMed PMID: 39625878; PubMed Central PMCID: PMC11614261.
67. Scotet V, L’Hostis C, Férec C. The Changing Epidemiology of Cystic Fibrosis: Incidence, Survival and Impact of the CFTR Gene Discovery. *Genes*. 2020 May 26;11(6):589. doi:10.3390/genes11060589 PubMed PMID: 32466381; PubMed Central PMCID: PMC7348877.
68. Dickinson KM, Collaco JM. Cystic Fibrosis. *Pediatr Rev*. 2021 Feb;42(2):55–67. doi:10.1542/pir.2019-0212 PubMed PMID: 33526571; PubMed Central PMCID: PMC8972143.

69. Schäfer J, Griesse M, Chandrasekaran R, Chotirmall SH, Hartl D. Pathogenesis, imaging and clinical characteristics of CF and non-CF bronchiectasis. *BMC Pulm Med*. 2018 May 22;18(1):79. doi:10.1186/s12890-018-0630-8
70. Redondo M, Keyt H, Dhar R, Chalmers JD. Global impact of bronchiectasis and cystic fibrosis. *Breathe*. 2016 Aug 31;12(3):222–35. doi:10.1183/20734735.007516
71. Munck A, Berger DO, Southern KW, Carducci C, de Winter-de Groot KM, Gartner S, et al. European survey of newborn bloodspot screening for CF: opportunity to address challenges and improve performance. *J Cyst Fibros*. 2023 May 1;22(3):484–95. doi:10.1016/j.jcf.2022.09.012
72. NEWBORN SCREENING – VISUOTINIS NAUJAGIMIŲ TIKRINIMAS [Internet]. [cited 2026 Feb 25]. Available from: <http://www.patikrinkmane.lt/newborn-screening/>
73. De Jesús-Rojas W, Reyes-Peña L, Muñiz-Hernández J, Quiles Ruiz de Porras P, Meléndez-Montañez J, Ramos-Benitez MJ, et al. Bronchiectasis Assessment in Primary Ciliary Dyskinesia: A Non-Invasive Approach Using Forced Oscillation Technique. *Diagnostics*. 2023 Jul 6;13(13):2287. doi:10.3390/diagnostics13132287 PubMed PMID: 37443681; PubMed Central PMCID: PMC10340430.
74. Ewen R, Pink I, Sutharsan S, Aries SP, Grünewaldt A, Shoemark A, et al. Primary Ciliary Dyskinesia in Adult Bronchiectasis: Data from the German Bronchiectasis Registry PROGNOSIS. *CHEST*. 2024 Nov 1;166(5):938–50. doi:10.1016/j.chest.2024.05.023
75. Martinez-Garcia MA, Aksamit T, Asakura T, Burr L, Chia-Ling C, Giron RM, et al. The Worldwide Puzzle of Bronchiectasis Etiology in Adults. *Arch Bronconeumol*. doi:10.1016/j.arbres.2025.11.012
76. Goutaki M, Shoemark A. Diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia. *Clin Chest Med*. 2022 Mar 1;Bronchiectasis43(1):127–40. doi:10.1016/j.ccm.2021.11.008
77. Pioch CO, Connell DW, Shoemark A. Primary Ciliary Dyskinesia and Bronchiectasis: New Data and Future Challenges. *Arch Bronconeumol*. 2023 Mar 1;59(3):134–6. doi:10.1016/j.arbres.2022.12.001
78. Veith M, Tüffers J, Peychev E, Klemmer A, Kotke V, Janciauskiene S, et al. The Distribution of Alpha-1 Antitrypsin Genotypes Between Patients with COPD/Emphysema, Asthma and Bronchiectasis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020 Nov 6;15:2827–36.

doi:10.2147/COPD.S271810 PubMed PMID: 33192056; PubMed Central PMCID: PMC7654539.

79. Sanduzzi A, Ciasullo E, Capitelli L, Sanduzzi Zamparelli S, Bocchino M. Alpha-1-Antitrypsin Deficiency and Bronchiectasis: A Concomitance or a Real Association? *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Apr;17(7):2294. doi:10.3390/ijerph17072294 PubMed PMID: 32235324; PubMed Central PMCID: PMC7178111.
80. Özdemir L, Pazarli AC, Gegin S, Özdemir B, Aksu EA, Çubukçu M. Alpha-1 antitrypsin deficiency in bronchiectasis: Evidence for an overlooked entity beyond COPD: A retrospective observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2026 Jan 23;105(4):e47298. doi:10.1097/MD.00000000000047298 PubMed PMID: 41578478; PubMed Central PMCID: PMC12851771.
81. Agarwal R, Chotirmall SH, Chalmers JD. Allergic bronchopulmonary aspergillosis and Aspergillus-related airway diseases in bronchiectasis: a narrative review. *J Thorac Dis*. 2025 Dec 31;17(12):11501–19. doi:10.21037/jtd-2025-1548 PubMed PMID: 41522133; PubMed Central PMCID: PMC12780404.
82. Benedict K, Gold JAW, Toda M, Hsu J. Prevalence and features of allergic bronchopulmonary aspergillosis, United States, 2016–2022. *PLOS ONE*. 2025 Jan 15;20(1):e0317054. doi:10.1371/journal.pone.0317054 PubMed PMID: 39813272; PubMed Central PMCID: PMC11734977.
83. Pollock J, Goeminne PC, Aliberti S, Polverino E, Crichton ML, Ringshausen FC, et al. Aspergillus Serologic Findings and Clinical Outcomes in Patients With Bronchiectasis: Data From the European Bronchiectasis Registry. *CHEST*. 2025 Apr 1;167(4):975–92. doi:10.1016/j.chest.2024.06.3843 PubMed PMID: 39461553.
84. McDonnell MJ, O'Toole D, Ward C, Pearson JP, Lordan JL, Soyza AD, et al. A qualitative synthesis of gastro-oesophageal reflux in bronchiectasis: Current understanding and future risk. *Respir Med*. 2018 Aug 1;141:132–43. doi:10.1016/j.rmed.2018.06.031 PubMed PMID: 30053958.
85. Wickramasinghe N, Devanarayana NM. Insight into global burden of gastroesophageal reflux disease: Understanding its reach and impact. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2025 Mar 5;16(1):97918. doi:10.4292/wjgpt.v16.i1.97918 PubMed PMID: 40094147; PubMed Central PMCID: PMC11907340.

86. Cheng X, Shi J, Zhang D, Li C, Xu H, He J, et al. Assessing the genetic relationship between gastroesophageal reflux disease and chronic respiratory diseases: a mendelian randomization study. *BMC Pulm Med*. 2023 Jul 4;23:243. doi:10.1186/s12890-023-02502-8 PubMed PMID: 37403021; PubMed Central PMCID: PMC10318641.
87. Fujita M. Pulmonary Nontuberculous Mycobacteria Infection in Bronchiectasis: A Narrative Review of Current Status and Future. *Health Sci Rep*. 2025 Apr 23;8(4):e70749. doi:10.1002/hsr2.70749 PubMed PMID: 40276131; PubMed Central PMCID: PMC12018276.
88. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, Cambau E, Wallace RJ, Andrejak C, et al. Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2020 Aug 15;71(4):905–13. doi:10.1093/cid/ciaa1125 PubMed PMID: 32797222; PubMed Central PMCID: PMC7768745.
89. Van Braeckel E, Bosteels C. Growing from common ground: nontuberculous mycobacteria and bronchiectasis. *Eur Respir Rev*. 2024 Jul 3;33(173):240058. doi:10.1183/16000617.0058-2024 PubMed PMID: 38960614; PubMed Central PMCID: PMC11220627.
90. Asakura T, Okuda K, Chen G, Dang H, Kato T, Mikami Y, et al. Proximal and Distal Bronchioles Contribute to the Pathogenesis of Non–Cystic Fibrosis Bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 209(4):374–89. doi:10.1164/rccm.202306-1093OC PubMed PMID: 38016030; PubMed Central PMCID: PMC10878387.
91. Zhou Y, Mu W, Zhang J, Wen SW, Pakhale S. Global prevalence of non-tuberculous mycobacteria in adults with non-cystic fibrosis bronchiectasis 2006–2021: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2022 Aug 1;12(8):e055672. doi:10.1136/bmjopen-2021-055672 PubMed PMID: 35914904; PubMed Central PMCID: PMC9345037.
92. Guan Q. A Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *J Immunol Res*. 2019 Dec 1;2019:7247238. doi:10.1155/2019/7247238 PubMed PMID: 31886308; PubMed Central PMCID: PMC6914932.
93. Angelis AD, Artuso VA, Aliberti S, Goeminne P. Screening and impact of comorbidities in bronchiectasis: a forward-looking perspective. *Ther Adv Respir Dis*. 2025 Oct 31;19:17534666251390086. doi:10.1177/17534666251390086 PubMed PMID: 41170702.
94. Ma Y, Qiang Z, Zhou M, Zhang T, Li Z, Zhong H, et al. Prevalence of bronchiectasis in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Front Med*. 2024 Nov

- 21;11:1447716. doi:10.3389/fmed.2024.1447716 PubMed PMID: 39640979; PubMed Central PMCID: PMC11617167.
95. Majima S, Wakahara K, Iwano S, Kinoshita F, Nakamura M, Hashimoto N, et al. Airway involvement in inflammatory bowel disease: Inflammatory bowel disease patients have bronchial wall thickening. *Respir Investig*. 2022 Sep 1;60(5):713–9. doi:10.1016/j.resinv.2022.06.003
96. Zeng Q, Hu D, Li Y, Zhou Z, Wu J, Li X, et al. Evaluating the causal association between bronchiectasis and different types of inflammatory bowel disease: a two-sample Mendelian randomization study. *Front Immunol*. 2024 Apr 4;15:1365108. doi:10.3389/fimmu.2024.1365108 PubMed PMID: 38638444; PubMed Central PMCID: PMC11024297.
97. Arkin FS, Altin S, Kara K, Bolat E, Camci SN. Mortality rate and affecting factors in bronchiectasis patients: a 10-year retrospective cohort study from Turkey. *BMC Pulm Med*. 2026 Jan 5;26(1):46. doi:10.1186/s12890-025-04080-3
98. Bascom R, Dhingra R, Francomano CA. Respiratory manifestations in the Ehlers–Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2021;187(4):533–48. doi:10.1002/ajmg.c.31953
99. Tun MH, Borg B, Godfrey M, Hadley-Miller N, Chan ED. Respiratory manifestations of Marfan syndrome: a narrative review. *J Thorac Dis*. 2021 Oct;13(10). doi:10.21037/jtd-21-1064
100. Sharma S, Kuperberg SJ. State-of-the-art narrative review: Mounier–Kuhn syndrome and tracheobronchomegaly. *Respir Med*. 2025 Feb 1;237:107914. doi:10.1016/j.rmed.2024.107914
101. Jemal FI, Abdelkbir A, Zribi H, Abdenadher M, Albouzidi C, Fitouhi N, et al. Acquired Bronchiectasis Secondary to a Foreign Body. *Eur Respir J*. 2025 Nov 18;66(suppl 69). doi:10.1183/13993003.congress-2025.PA630
102. Flume PA, Chalmers JD, Olivier KN. Advances in bronchiectasis: endotyping, genetics, microbiome and disease heterogeneity. *Lancet Lond Engl*. 2018 Sep 8;392(10150):880–90. doi:10.1016/S0140-6736(18)31767-7 PubMed PMID: 30215383; PubMed Central PMCID: PMC6173801.

103. Chalmers JD, Metersky M, Aliberti S, Morgan L, Fucile S, Lauterio M, et al. Neutrophilic inflammation in bronchiectasis. *Eur Respir Rev.* 2025 Apr 2;34(176):240179.
doi:10.1183/16000617.0179-2024 PubMed PMID: 40174958; PubMed Central PMCID: PMC11962982.
104. Nickerson R, Thornton CS, Johnston B, Lee AHY, Cheng Z. *Pseudomonas aeruginosa* in chronic lung disease: untangling the dysregulated host immune response. *Front Immunol.* 2024 Jun 28;15. doi:10.3389/fimmu.2024.1405376
105. De Angelis A, Marchello M, Tramontano A, Cicchetti M, Nigro M, Simonetta E, et al. *Haemophilus influenzae* in bronchiectasis. *Eur Respir Rev.* 2025 Aug 6;34(177):250007.
doi:10.1183/16000617.0007-2025 PubMed PMID: 40769533; PubMed Central PMCID: PMC12340525.
106. Keir HR, Chalmers JD. Pathophysiology of Bronchiectasis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2021 Jul 14;42:499–512. doi:10.1055/s-0041-1730891
107. Oriano M, Amati F, Gramegna A, De Soyza A, Mantero M, Sibila O, et al. Protease–Antiprotease Imbalance in Bronchiectasis. *Int J Mol Sci.* 2021 Jan;22(11):5996.
doi:10.3390/ijms22115996
108. Keir HR, Shoemark A, Dicker AJ, Perea L, Pollock J, Giam YH, et al. Neutrophil extracellular traps, disease severity, and antibiotic response in bronchiectasis: an international, observational, multicohort study. *Lancet Respir Med.* 2021 Aug 1;9(8):873–84.
doi:10.1016/S2213-2600(20)30504-X PubMed PMID: 33609487.
109. Doumat G, Aksamit TR, Kanj AN. Bronchiectasis: A clinical review of inflammation. *Respir Med.* 2025 Aug 1;244:108179. doi:10.1016/j.rmed.2025.108179
110. Guimarães-Pinto K, Maia EP, Ferreira JRM, Filardy AA. Efferocytosis in lung mucosae: implications for health and disease. *Immunol Lett.* 2022 Aug 1;248:109–18.
doi:10.1016/j.imlet.2022.07.005
111. Bekir M, Karakoç Aydın E, Yıldızeli ŞO, Öğülür İ, Kocakaya D, Barış S, et al. Primary Immun Deficiency in Patients with Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis and Its Relationship with Clinical Parameters. *Turk Thorac J.* 2021 Jan;22(1):37–44.
doi:10.5152/TurkThoracJ.2020.19077 PubMed PMID: 33646102; PubMed Central PMCID: PMC7919424.

112. Shoemark A, Shteinberg M, De Soyza A, Haworth CS, Richardson H, Gao Y, et al. Characterization of Eosinophilic Bronchiectasis: A European Multicohort Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022 Apr 15;205(8):894–902. doi:10.1164/rccm.202108-1889OC
113. Whitsett JA. Airway Epithelial Differentiation and Mucociliary Clearance. *Ann Am Thorac Soc*. 2018 Nov;15(Suppl 3):S143–8. doi:10.1513/AnnalsATS.201802-128AW PubMed PMID: 30431340; PubMed Central PMCID: PMC6322033.
114. Chen ZG, Li YY, Wang ZN, Li M, Lim HF, Zhou YQ, et al. Aberrant epithelial remodeling with impairment of cilia architecture in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *J Thorac Dis*. 2018;10(3):1753–64. doi:10.21037/jtd.2018.02.13
115. Ramsey KA, Chen ACH, Radicioni G, Lourie R, Martin M, Broomfield A, et al. Airway Mucus Hyperconcentration in Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Mar 15;201(6):661–70. doi:10.1164/rccm.201906-1219OC PubMed PMID: 31765597; PubMed Central PMCID: PMC7068838.
116. Mikami Y, Grubb BR, Rogers TD, Dang H, Asakura T, Kota P, et al. Chronic airway epithelial hypoxia exacerbates injury in muco-obstructive lung disease through mucus hyperconcentration. *Sci Transl Med*. 2023 Jun 7;15(699):eabo7728. doi:10.1126/scitranslmed.abo7728
117. Azoicai A, Lupu A, Alexoae MM, Starcea IM, Mocanu A, Lupu VV, et al. Lung microbiome: new insights into bronchiectasis' outcome. *Front Cell Infect Microbiol*. 2024 Jun 4;14. doi:10.3389/fcimb.2024.1405399
118. Máiz L, Girón R, Oliveira C, Vendrell M, Nieto R, Martínez-García MA. Prevalence and factors associated with nontuberculous mycobacteria in non-cystic fibrosis bronchiectasis: a multicenter observational study. *BMC Infect Dis*. 2016 Aug 22;16(1):437. doi:10.1186/s12879-016-1774-x
119. Mitchell AB, Mourad B, Buddle L, Peters MJ, Oliver BGG, Morgan LC. Viruses in bronchiectasis: a pilot study to explore the presence of community acquired respiratory viruses in stable patients and during acute exacerbations. *BMC Pulm Med*. 2018 May 22;18(1):84. doi:10.1186/s12890-018-0636-2
120. Tiew PY, Mac Aogáin M, Ter SK, Aliberti S, Chalmers JD, Chotirmall SH. Respiratory Mycoses in COPD and Bronchiectasis. *Mycopathologia*. 2021 Oct 1;186(5):623–38. doi:10.1007/s11046-021-00539-z

121. Marsh RL, Binks MJ, Smith-Vaughan HC, Janka M, Clark S, Richmond P, et al. Prevalence and subtyping of biofilms present in bronchoalveolar lavage from children with protracted bacterial bronchitis or non-cystic fibrosis bronchiectasis: a cross-sectional study. *Lancet Microbe*. 2022 Mar 1;3(3):e215–23. doi:10.1016/S2666-5247(21)00300-1
122. Finch S, McDonnell MJ, Abo-Leyah H, Aliberti S, Chalmers JD. A Comprehensive Analysis of the Impact of *Pseudomonas aeruginosa* Colonization on Prognosis in Adult Bronchiectasis. *Ann Am Thorac Soc*. 2015 Nov;12(11):1602–11. doi:10.1513/AnnalsATS.201506-333OC
123. Choi H, Chalmers JD. Bronchiectasis exacerbation: a narrative review of causes, risk factors, management and prevention. *Ann Transl Med*. 2023 Jan 15;11(1):25. doi:10.21037/atm-22-3437 PubMed PMID: 36760239; PubMed Central PMCID: PMC9906191.
124. Aliberti S, Ringshausen FC, Dhar R, Haworth CS, Loebinger MR, Dimakou K, et al. Objective sputum colour assessment and clinical outcomes in bronchiectasis: data from the European Bronchiectasis Registry (EMBARC). *Eur Respir J*. 2024 Apr 18;63(4):2301554. doi:10.1183/13993003.01554-2023 PubMed PMID: 38609095; PubMed Central PMCID: PMC11024393.
125. Quint JK, Smith MP. Paediatric and adult bronchiectasis: Diagnosis, disease burden and prognosis. *Respirology*. 2019;24(5):413–22. doi:10.1111/resp.13495
126. Imam JS, Duarte AG. Non-CF bronchiectasis: Orphan disease no longer. *Respir Med*. 2020 May 1;166. doi:10.1016/j.rmed.2020.105940 PubMed PMID: 32250872.
127. Pasteur MC, Helliwell SM, Houghton SJ, Webb SC, Foweraker JE, Coulden RA, et al. An Investigation into Causative Factors in Patients with Bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Oct 1;162(4):1277–84. doi:10.1164/ajrccm.162.4.9906120
128. Cohen R, Shteinberg M. Diagnosis and Evaluation of Bronchiectasis. *Clin Chest Med*. 2022 Mar 1;Bronchiectasis43(1):7–22. doi:10.1016/j.ccm.2021.11.001
129. 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 Mar 1;10(3):298–306. doi:10.1016/S2213-2600(21)00277-0 PubMed PMID: 34570994.

130. Contarini M, Finch S, Chalmers JD. Bronchiectasis: a case-based approach to investigation and management. *Eur Respir Rev*. 2018 Jul 11;27(149). doi:10.1183/16000617.0016-2018
131. Bird K, Memon J. Bronchiectasis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 [cited 2026 Mar 8]. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430810/> PubMed PMID: 28613561.
132. Diaz AA, Young TP, Maselli DJ, Martinez CH, Maclean ES, Yen A, et al. Bronchoarterial ratio in never-smokers adults: Implications for bronchial dilation definition. *Respirology*. 2017;22(1):108–13. doi:10.1111/resp.12875
133. Jankovic J, Jandric A, Djurdjevic N, Vukosavljevic D, Bojic Z, Zecevic A, et al. Phenotype and Clinicoradiological Differences in Multifocal and Focal Bronchiectasis. *Medicina (Mex)*. 2024 May 10;60(5). doi:10.3390/medicina60050795
134. Marini T, Hobbs SK, Chaturvedi A, Kaproth-Joslin K. Beyond bronchitis: a review of the congenital and acquired abnormalities of the bronchus. *Insights Imaging*. 2017 Feb 1;8(1):141–53. doi:10.1007/s13244-016-0537-y
135. Fraser CS, José RJ. Insights into Personalised Medicine in Bronchiectasis. *J Pers Med*. 2023 Jan 10;13(1):133. doi:10.3390/jpm13010133 PubMed PMID: 36675794; PubMed Central PMCID: PMC9863431.
136. Gaillard F. Radiopaedia [Internet]. [cited 2026 Mar 13]. Morphological types of bronchiectasis (illustration) | Radiology Case | Radiopaedia.org. Available from:
<https://radiopaedia.org/cases/morphological-types-of-bronchiectasis-illustration>
doi:10.53347/rID-8863
137. Johnson E, Long MB, Chalmers JD. Biomarkers in bronchiectasis. *Eur Respir Rev*. 2024 Jul 3;33(173):230234. doi:10.1183/16000617.0234-2023 PubMed PMID: 38960612; PubMed Central PMCID: PMC11220624.
138. Singh P, Katoch CDS, Vardhan V, Chopra M, Singh S, Ahuja N. Functional impairment in bronchiectasis: Spirometry parameters versus St. George's Respiratory Questionnaire scores: Any co-relation? *Lung India Off Organ Indian Chest Soc*. 2021;38(6):545–51.
doi:10.4103/lungindia.lungindia_707_20 PubMed PMID: 34747737; PubMed Central PMCID: PMC8614608.

139. Radovanovic D, Santus P, Blasi F, Sotgiu G, D’Arcangelo F, Simonetta E, et al. A comprehensive approach to lung function in bronchiectasis. *Respir Med.* 2018 Dec 1;145:120–9. doi:10.1016/j.rmed.2018.10.031 PubMed PMID: 30509700.
140. Choi JS, Kwak SH, Kim MC, Seol CH, Heo SJ, Kim SR, et al. Usefulness of Impulse Oscillometry in Predicting the Severity of Bronchiectasis. *Tuberc Respir Dis.* 2024 Jul;87(3):368–77. doi:10.4046/trd.2023.0160 PubMed PMID: 38783483; PubMed Central PMCID: PMC11222088.
141. Hine C, Desai M, Davies J, Sapey E, Nagakumar P. A systematic review of lung clearance index in non-cystic fibrosis, non-primary ciliary dyskinesia bronchiectasis. *Respir Med.* 2022 Sep 1;201. doi:10.1016/j.rmed.2022.106937 PubMed PMID: 35926429.
142. Alkoussa W, Hanssens L, Sputael V, Lucia FD, Quentin C. A Pilot Study of Lung Clearance Index as a Useful Outcome Marker in the Follow-Up of Pediatric Patients with Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis? *Children.* 2023 Apr 27;10(5). doi:10.3390/children10050791
143. Duan J lin, Li C yun, Jiang Y, Liu C, Huang P rui, Gao L fen, et al. Microbiological characteristics of the lower airway in adults with bronchiectasis: a prospective cohort study. *Respir Res.* 2024 Jul 17;25(1):283. doi:10.1186/s12931-024-02903-1
144. Thng KX, Tiew PY, Mac Aogáin M, Narayana JK, Jaggi TK, Ivan FX, et al. Sputum metagenomics in bronchiectasis reveals pan-European variation: an EMBARC-BRIDGE study. *Eur Respir J.* 2025 Aug 21;66(2):2500054. doi:10.1183/13993003.00054-2025 PubMed PMID: 40404216; PubMed Central PMCID: PMC12371318.
145. Gao Y hua, Guan W jie, Liu S xia, Wang L, Cui J juan, Chen R chang, et al. Aetiology of bronchiectasis in adults: A systematic literature review. *Respirology.* 2016;21(8):1376–83. doi:10.1111/resp.12832
146. Macfarlane L, Kumar K, Scoones T, Jones A, Loebinger MR, Lord R. Diagnosis and management of non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Clin Med.* 2021 Nov;21(6):e571–7. doi:10.7861/clinmed.2021-0651 PubMed PMID: 34862215; PubMed Central PMCID: PMC8806287.
147. McDonnell MJ, Aliberti S, Goeminne PC, Dimakou K, Zucchetti SC, Davidson J, et al. Multidimensional severity assessment in bronchiectasis: an analysis of seven European cohorts. *Thorax.* 2016 Dec;71(12):1110–8. doi:10.1136/thoraxjnl-2016-208481 PubMed PMID: 27516225; PubMed Central PMCID: PMC5136700.

148. McDonnell MJ, Aliberti S, Goeminne PC, Restrepo MI, Finch S, Pesci A, et al. Comorbidities and the risk of mortality in patients with bronchiectasis: an international cohort study. *Lancet Respir Med*. 2016 Dec;4(12):969–79. doi:10.1016/S2213-2600(16)30320-4 PubMed PMID: 27864036; PubMed Central PMCID: PMC5369638.
149. Chalmers JD, Goeminne P, Aliberti S, McDonnell MJ, Lonni S, Davidson J, et al. The Bronchiectasis Severity Index. An International Derivation and Validation Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Mar 1;189(5):576–85. doi:10.1164/rccm.201309-1575OC PubMed PMID: 24328736; PubMed Central PMCID: PMC3977711.
150. Choi H, McShane PJ, Aliberti S, Chalmers JD. Bronchiectasis management in adults: state of the art and future directions. *Eur Respir J*. 2024 Jun 28;63(6):2400518. doi:10.1183/13993003.00518-2024 PubMed PMID: 38782469; PubMed Central PMCID: PMC11211698.
151. Belli S, Prince I, Savio G, Paracchini E, Cattaneo D, Bianchi M, et al. Airway Clearance Techniques: The Right Choice for the Right Patient. *Front Med*. 2021 Feb 4;8. doi:10.3389/fmed.2021.544826
152. Spinou A, Hererro-Cortina B, Aliberti S, Goeminne PC, Polverino E, Dimakou K, et al. Airway clearance management in people with bronchiectasis: data from the European Bronchiectasis Registry (EMBARC). *Eur Respir J*. 2024 Jun 6;63(6). doi:10.1183/13993003.01689-2023 PubMed PMID: 38609097.
153. Tripathi AK, Sankari A. Postural Drainage and Vibration. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 [cited 2026 Mar 13]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK604210/> PubMed PMID: 38861625.
154. Jones AY, Pickering R, Gough S, Mandrusiak A. Practical Guide: The active cycle of breathing technique (ACBT). *J Physiother*. 2025 Jul 1;71(3):211–5. doi:10.1016/j.jphys.2025.06.007
155. Chatwin M, Wakeman RH. Mechanical Insufflation-Exsufflation: Considerations for Improving Clinical Practice. *J Clin Med*. 2023 Mar 31;12(7):2626. doi:10.3390/jcm12072626 PubMed PMID: 37048708; PubMed Central PMCID: PMC10095394.
156. Herrero-Cortina B, Spinou A, Oliveira A, O'Neill B, Jácome C, Corso SD, et al. Airway clearance techniques and exercise in people with bronchiectasis: two different coins. *Eur Respir J*. 2023 Oct 12;62(4). doi:10.1183/13993003.00741-2023

157. Alcaraz-Serrano V, Gimeno-Santos E, Scioscia G, Gabarrús A, Navarro A, Herrero-Cortina B, et al. Association between physical activity and risk of hospitalisation in bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2020 Jun 11;55(6). doi:10.1183/13993003.02138-2019 PubMed PMID: 32184321.
158. Lee AL. Physiotherapy management of bronchiectasis in adults. *J Physiother*. 2023 Jan 1;69(1):7–14. doi:10.1016/j.jphys.2022.11.013
159. McCullough B, Bradley J, O'Neill B, Connolly B, Mcleese R, Linden D, et al. Effectiveness of mucoactives compared to standard care in adult bronchiectasis: A systematic review. *Eur Respir J*. 2025 Nov 18;66(suppl 69). doi:10.1183/13993003.congress-2025.PA4965
160. Hocquigny A, Hugerot H, Ghanem R, Haute T, Laurent V, Cogulet V, et al. Mucoactive drugs and multiple applications in pulmonary disease therapy. *Eur J Pharm Biopharm*. 2024 Jan 1;194:110–7. doi:10.1016/j.ejpb.2023.12.001
161. Gao Y hua, Abo Leyah H, Finch S, Lonergan M, Aliberti S, De Soyza A, et al. Relationship between Symptoms, Exacerbations, and Treatment Response in Bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Jun 15;201(12):1499–507. doi:10.1164/rccm.201910-1972OC
162. Garcia MAM, Flume PA. Real-life use of bronchodilators and inhaled corticosteroids in cystic fibrosis and non-CF bronchiectasis, Do guidelines matter? *J Cyst Fibros*. 2026 Jan 1;25(1):9–12. doi:10.1016/j.jcf.2025.12.013
163. Haworth CS, Floto RA. Antibiotic Management in Bronchiectasis. *Clin Chest Med*. 2022 Mar 1;Bronchiectasis43(1):165–77. doi:10.1016/j.ccm.2021.11.009
164. Conceição M, Shteinberg M, Goeminne P, Altenburg J, Chalmers JD. Eradication treatment for *Pseudomonas aeruginosa* infection in adults with bronchiectasis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2024 Jan 31;33(171). doi:10.1183/16000617.0178-2023
165. Gnanasekaran S, Jayaraj V, V B Y, Selvam MP, Rajendran V. Evaluating the efficacy of nasal irrigation in postoperative functional endoscopic sinus surgery patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2024 Aug 1;281(8):3903–13. doi:10.1007/s00405-024-08535-x
166. Hiramatsu M, Shiraishi Y. Surgical management of non-cystic fibrosis bronchiectasis. *J Thorac Dis*. 2018 Oct;10(Suppl 28):S3436–45. doi:10.21037/jtd.2018.08.128 PubMed PMID: 30505531; PubMed Central PMCID: PMC6218362.

167. Solarat B, Perea L, Faner R, de La Rosa D, Martínez-García MÁ, Sibila O. Pathophysiology of Chronic Bronchial Infection in Bronchiectasis. *Arch Bronconeumol*. 2023 Feb 1;59(2):101–8. doi:10.1016/j.arbres.2022.09.004
168. Mihălțan FD, Ulmeanu R, Constantin AA. Brensocatib—Another Therapeutic “Window of Opportunity” for Patients with Bronchiectasis. *J Clin Med*. 2026 Feb 4;15(3). doi:10.3390/jcm15031257
169. Sibila O, Perea L, Aliberti S. Emerging therapies in bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2025 Dec 18;66(6). doi:10.1183/13993003.01309-2025 PubMed PMID: 41198393.
170. Yu L, Zhu H rui, Jin X hang, Ding J, Jin T. Therapies for bronchiectasis: mechanisms and potential effects. *Front Immunol*. 2026 Feb 18;17. doi:10.3389/fimmu.2026.1735598
171. Tramontano A, Caporaso M, Macciocchi G, Simonetta E, Nigro M, Aliberti S. New Perspectives in the Treatment of Bronchiectasis. *Arch Bronconeumol*. 2026 Jan 9. doi:10.1016/j.arbres.2025.12.008
172. Pichon G, Parent C, Graeter S, Schaub A, Schnell A, Sécher T, et al. Exploring airway biological barriers: Implications for IgG-based therapeutics in respiratory infections. *Eur J Pharm Biopharm*. 2025 Oct 1;215:114817. doi:10.1016/j.ejpb.2025.114817
173. Kudlaty E, Patel GB, Prickett ML, Yeh C, Peters AT. Efficacy of type-2 targeted biologics in patients with asthma and bronchiectasis. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. 2021 Mar;126(3):302–4. doi:10.1016/j.anai.2020.11.014 PubMed PMID: 33271296; PubMed Central PMCID: PMC8028023.
174. Oriano M, Gramegna A, Amati F, D’Adda A, Gaffuri M, Contoli M, et al. T2-High Endotype and Response to Biological Treatments in Patients with Bronchiectasis. *Biomedicines*. 2021 Jul 2;9(7):772. doi:10.3390/biomedicines9070772 PubMed PMID: 34356836; PubMed Central PMCID: PMC8301446.
175. Yan J, Zhang W, Feng Y, Liu X, Niu L, Guo Y, et al. Autologous transplantation of P63+ lung progenitor cells in patients with bronchiectasis: A randomized, single-blind, controlled trial. *Cell Rep Med*. 2024 Nov 19;5(11). doi:10.1016/j.xcrm.2024.101819 PubMed PMID: 39566467.
176. Tramontano A, Caporaso M, Macciocchi G, Simonetta E, Nigro M, Aliberti S. New Perspectives in the Treatment of Bronchiectasis. *Arch Bronconeumol*. 2026 Jan 9. doi:10.1016/j.arbres.2025.12.00