

BRONCHEKTAZIŲ GYDYMAS: ATEITIES KRYPTYS

Brigita Lebednykienė

VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centras

Įvadas. Bronchektazės – tai lėtinė liga, pasireiškianti pūlingu kvėpavimo takų uždegimu, negrįžtamam bronchų spindžio išsiplėtimui bei uždegiminio sekreto ir bakterijų kaupimuisi bronchuose. Anksčiau manyta, kad tai reta liga. Dabar pripažįstama, kad bronchektazės yra dažna liga. Statistiniais duomenimis, sergamumo bronchektazėmis skaičiai nuo 2003 m. iki 2013 m. padidėjo apie 40 proc. ir yra 566 atvejai iš 100000 gyventojų. Sergamumo duomenys iš daugumos Europos ir ne Europos šalių nebuvo atnaujinti nuo 2013 m., todėl tikėtina, kad skaičiai gali būti dar didesni. Pagerėjęs bronchektazių supratimas paskatino didelę šios ligos tyrimų pažangą.

Patogenezė. Tradiciškai bronchektazių patogenezė buvo aiškinama ydingo rato arba ciklo principu, kuris buvo pasiūlytas 1986 m. Sutrikus mukociliariniam klirensui, išsiplėtuosiuose bronchuose kaupiasi sekretas, jame dauginasi ir persistuoja mikroorganizmai. Taip sukeliamas uždegiminis atsakas, kuris sąlygoja struktūrinius kvėpavimo takų pažeidimus. Jei, kaip manoma, procesas vyksta laipsniškai, būtų logiška sustabdyti minėtą ydingą ratą paveikiant vieną iš minėtų komponentų. Deja, gydymo strategijos skirtos paveikti tik vienam komponentui neveikia, nes vadinamojo ydingo rato arba ciklo sąveika yra labai sudėtinga ir ne visada vyks laipsniškai. Dėl to šiuo metu atrodo priimtinesnis ydingo sukurio (angl. “vicious vortex”) patogenezės principas (**1 pav.**), t.y. kai kvėpavimo takų disfunkcija, kvėpavimo takų uždegimas, infekcija ir struktūriniai pažeidimai yra susiję vienas su kitu. Pavyzdžiui, *Pseudomonas aeruginosa* bakterija net tik sukelia neutrofilinį uždegimą, bet taip pat tiesiogiai

daro įtaką mukociliariniam klirensui veikiant ciliotoksinams, tokiems kaip, piocianinas, kuris sulėtina epiteliocitų gaurelių ritmo dažnį. *Pseudomonas aeruginosa* išskirta elastazė gali tiesiogiai pažeisti plaučių struktūrą. *P. aeruginosa* infekcija yra tik vienas iš pavyzdžių, kodėl vienas nuo kito priklausomo sukurio, o ne ciklo modelis yra tikslesnis bronchektazių patofiziologijos vaizdas.

Nors gydymas inhaliaciniais antibiotikais sumažina bronchektazėse esančių bakterijų kiekį, tačiau tuo tarpu kiti patogenezės komponentai toliau palaiko uždegimą, progresuoja struktūriniai pokyčiai. Antibiotikai nėra ligos eigą modifikuojamasis gydymas, nes, nutraukus jų vartojimą, bakterijų kiekis dažnai grįžta į pradinį lygį. Tai dar kartą patvirtinta kompleksinio gydymo poreikį.

Ligonio įvertinimas. Ligoniai, sergantys bronchektazėmis, yra skirtingi, todėl jų gydymas turėtų būti personalizuotas (**2 pav.**). Atlikus krūtinės ląstos kompiuterinę tomografiją, toliau reikėtų įvertinti simptomų sunkumą, bronchektazių paūmėjimų dažnį, plaučių funkcijos parametrus, kvėpavimo takuose esančius mikroorganizmus. Taip pat reikėtų įvertinti gretutines ligas, nes ir jų buvimas padidina bronchektazių paūmėjimo ir mirštamumo riziką. Bronchektazių ligos sunkumą galima įvertinti naudojant tokius įrankius, kaip, bronchektazių sunkumo indeksas (angl. *Bronchiectasis Severity Index*) arba E-FACED (**1 ir 2 lentelės**). Nereikėtų pamiršti tokių parametrų, kurių nėra skalėse, t.y. gretutinės ligos, bronchektazių priežastys ir simptomų apimtis. Norint pradėti gydymą, labai svarbu atrinkti pacientus, kuriems yra didesnė būklės pablogėjimo rizika (**3 pav.**).

1 lentelė. Bronhektazių sunkumo indeksas. Lentelėje nurodyti kintamieji parametrai, kurie reikalingi sunkumo indeksui apskaičiuoti

Amžius	<50 m. (0 balų)	50–69 m. (2 balai)	70–79 (4 balai)	>80 m. (6 balai)
Kūno masės indeksas (KMI kg/m ²)	<18,5 (2 balai)	18,5–25 (0 balų)	26–30 (0 balų)	>30 (0 balų)
FEV ₁ %	>80 (0 balų)	50–80 (0 balų)	30–49 (2 balai)	<30 (3 balai)
Hospitalizacijos per pastaruosius dvejus metus dėl bronhektazių	Ne (0 balų)	Taip (5 balai)		
Paūmėjimų dažnis per pastaruosius 12 mėn.	0 (0 balų)	1–2 (0 balų)	≥3 (2 balai)	
MRC dusulio įvertis	1–3 (0 balų)	4 (2 balai)	5 (3 balai)	
Kolonizacija <i>P. aeruginosa</i>	Nėra (0 balų)	Yra (3 balai)		
Kolonizacija kitais mikroorganizmais	Nėra (0 balų)	Yra (1 balas)		
Radiologinis ligos sunkumas (plaučių skilčių skaičius)	<3 skiltys paveiktos bronhektazių (0 balų)	≥3 skiltys paveiktos bronhektazių (1 balas)		

Paaiškinimai. 0–4 balai = lengva liga; 5–8 balai = vidutinio sunkumo liga; 9 ir daugiau balų = sunki liga <https://www.bronchiectasisseverity.com/15-2/>

2 lentelė. E-FACED bronhektazių sunkumo vertinimas.

E– paūmėjimų dažnis per pastaruosius metus	ne=0 balų; taip=2 balai
F – FEV ₁	≥50%=0 balų; <50%=2 balai
A – amžius	<70 m.=0 balų; ≥70 m.=2 balai
C – lėtinė kolonizacija <i>P.aeruginosa</i>	Nėra=0 balų; Yra=1 balas
E – bronhektazių išplitimas	1-2 skiltys=0 balų; > 2 skilčių=1 balas
D – dusulys MRC skalė	0–2=0 balų; 3–4=1 balas

Paaiškinimai. 0–3 balai=lengva liga; 4–6 balai=vidutinio sunkumo liga; 7–9 balai=sunki liga <https://www.mdapp.co/e-faced-score-calculator-630/>

Bronhektazių priežastys. Svarbu išsiaiškinti bronhektazių priežastį (**3 lentelė**), kuri gali būti gydoma ar turėti įtakos tolimesnė- je ligonių priežiūroje. Tokios ligos, kaip: ne tuberkuliozės mikobakterijų sukelta plaučių liga, alerginė bronchopulmoninė aspergilo-

zė ar pirminis bei antrinis imunodeficitai, yra ligos, kurioms skiriamas specifinis gydymas. Reumatoidinis artritas, pirminė ciliarinė diskinezija tai ligos, kurios susijusios su blogesnėmis bronhektazių išėjimais, gali būti reikalinga kitokia ligonių priežiūra ir gydymas. Kitų bronhektazių priežasčių įtarimas gali kilti detaliam įvertinimui ligonio anamnezė. Pavyzdžiui, ligoniams, kuriems bronhektazės diagnozuotos vaikystėje, yra kitų gretutinių ligų ir būklių, kaip: nevaisingumas, sunkus rinosinusitas, nosies polipai, sunkios bronhektazės, kvėpavimo takuose randamos *Pseudomonas aeruginosa* ar *Staphylococcus aureus* bakterijos, yra malabsorbcija,

galima įtarti genetines priežastis, t.y.: cistinę fibrozę arba pirminę ciliarinę diskineziją. Didžiąją dalį bronhektazių priežasčių sudaro po infekcijos atsiradusios bronhektazės, tačiau tokiais atvejais specifinis gydymas, skirtas tokios kilmės bronhektazėms gydyti, neegzistuoja. Europos daugiacentrinio kohortinio tyrimo duomenimis, apie 38 proc. bronhektazėmis sergančių pacientų ligos priežastis išliek nežinoma.

Įvertinus priežastis, toliau bronhektazių gydymo tikslai nukreipti į tris pagrindinius patogenėzės taškus: į sutrikusį mukociliarinį klirensą, bakterinę infekciją ir kvėpavimo takų uždegimą (2 pav.)

3 lentelė. Bronhektazių priežastys.

Idiopatinės	
Poinfekcinės	Bakterinės, virusinės, mikobakterijų sukeltos grybelinės (<i>Aspergillus sp</i>) kilmės.
Plaučių ligos	Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL), bronchų astma, alerginė bronchopulmoninė aspergilozė (ABPA), intersticinės plaučių ligos.
Įgimtos, paveldimos ligos	Cistinė fibrozė, pirminė ciliarinė diskinezija, Marfano sindromas, Williams–Campbell sindromas, Mounier–Kuhn sindromas, Geltonų nagų sindromas, Young’s sindromas.
Imunodeficitas	Alfa-1 antitripsino stygius, hipogamaglobulinemija, antrinis imunodeficitas dėl onkologinės ligos.
Uždegiminės ligos	Reumatoidinis artritas, uždegiminės žarnų ligos, Krono liga, jungiamojo audinio ligos, sisteminė raudonoji vilkligė.
Aspiracija, gastroezofaginis refluksas	
Lokali bronhektazė sukelta svetimkūnio	

Gydymas. Sutrikęs mukociliarinis klirensas. Kaip minėta anksčiau, vienas iš gydymo tikslų yra sutrikęs mukociliarinis klirensas. Bronhektazėmis sergančiųjų ligonių bronchų sekrete yra didesnė mucino koncentracija, didesnis klampumas, osmosinis slėgis. Dėl nenormalių gleivių savybių vystosi vietinė bronchų gleivinės hipoksija, taip dar labiau skatinamas uždegimas, didėja gleivių koncentracija. Standartiškai rekomenduojama fizioterapija, tačiau pagrįstų

įrodymų, pagrįstų didelės apimties klinikiniais tyrimais dar stinga. Nedidelės imties tyrimų duomenimis, teigiamo iškvėpimo slėgio (PEP) aparatai, oscilacinio teigiamo iškvėpimo slėgio (PEP) aparatai, tokie prietaisai, pvz., Acapella (*Smiths Medical, London, UK*), ar Flutter (*Scandipharm, Birmingham, AL, USA*) padeda iškosėti sekretą. Reguliarus kvėpavimo takų klirensas padidina skreplių atsikosėjimą, dėl to pagerėja su sveikata susijusi gyvenimo kokybė nepaisant

klirenso metodo. Įrodymų, rodančių vienos arba kitos kvėpavimo takų klirenso technikos pranašumą kol kas stinginga.

Mukolitikai ir įkvepiami hiperosmoliariai preparatai pagerina gleivių hidrataciją, sumažina skreplių klampumą ir (arba) skatina kosulį. Skiriant geriamuosius mukolitikus, tokius kaip N-acetilcisteinas, karbocisteinas ir erdosteinas, pastebėta teigiamų rezultatų gydant lėtinę obstrukcinę plaučių ligą (LOPL), todėl dabar tiriami ir pacientams, sergantiems bronchektazėmis. Nedidelės imties atsitiktinių imčių klinikinio tyrimo metu buvo palygintas hipertoniinio ir izotoninio natrio chlorido tirpalų kartu su fizioterapija poveikis ligoniams, sergantiems bronchektazėmis. Hipertoniinio natrio chlorido grupėje pastebėta, kad ligoniai galėjo lengviau iškosėti skreplius, pagerėjo plaučių funkcijų parametrai bei gyvenimo kokybė. Vertinant ilgalaikes baigtis, pvz., paūmėjimų dažnis, skreplių kolonizacija, forsuito iškvėpimo tūris per pirmą sekundę (FEV_1) 12 mėn. laikotarpiu, reikšmingo skirtumo nebuvo. Tad, jei ligonis netoreluoja hipertoniinio natrio chlorido tirpalo, galima skirti izotoninį natrio chlorido tirpalą. DNRazių (Dornasum alfa) skyrimas nors ir yra veiksmingas cistine fibroze sergantiems, tačiau ne cistinės fibrozės sukeltoms bronchektazėms gydyti nerekomenduojamas. Ligoniai, sergantys ne cistinės fibrozės sukeltomis bronchektazėmis, DNRazę toleravo blogai, bet to net sumažėjo FEV_1 . Vertinant klinikinį tyrimus, kuriuose buvo skirtas inhaliuojamas manitolis, jo veiksmingumas buvo nustatytas daugiausiai simptomų pagal Šv. Jurgio kvėpavimo klausimyną (angl. *SGRQ*) turinčioje ligonių grupėje. Šios grupės ligoniams buvo nustatyta statistiškai reikšmingai mažiau paūmėjimų 12 mėn. laikotarpiu nei placebo grupės ligoniams. Deja, bet mažiau simptomų turintiems ligoniams nepastebėta jokio reikšmingo efekto. Iš šių rezultatų manoma, kad bronchektazių gydymas visgi turėtų būti individualizuotas.

Reabilitacija ir fizinis krūvis. Nors atlikti reabilitacijos srities tyrimai yra nedidelės

imties, visgi jų duomenimis, bent aštuonių savaičių trukmės reabilitacija reikšmingai pagerina ligonių fizinio krūvio toleranciją, ištvermę bei gyvenimo kokybę. Fiziniai pratimai sumažina bronchektazių paūmėjimų dažnį bei prailgina laiką iki pirmo ligos paūmėjimo. Su bronchektazėmis susijusių hospitalizacijų rizika per vienerius metus yra didesnė tokiems ligoniams, kurie $\geq 7,8$ h per dieną praleidžia sėsliai, mažai juda. Tam, kad mankštos duotų ilgalaikę naudą, jas reikia praktikuoti nuolatos. Būtina pacientą motyvuoti, paskatinti visavertiškai maitintis, kiek įmanoma būti fiziškai aktyviam.

Infekcijos gydymas. Kalbant paprastai, trumpalaikis ir ilgalaikis antibiotikų skyrimas paremtas keliais teiginiais: didelis bakterijų kiekis kvėpavimo takuose susijęs su pačių kvėpavimo takų ir sisteminiu uždegimu bei didesne bronchektazių paūmėjimo rizika. Trumpalaikis ir ilgalaikis antibiotikų skyrimas sumažina bakterijų kiekį bei uždegimą. Remiantis klinikinių tyrimų duomenimis, išskirsime keletą reikšmingiausių sukėlėjų. *Pseudomonas aeruginosa* infekcija bei dažni bronchektazių paūmėjimai yra vienas iš sunkiausių klinikinių bronchektazių fenotipų. *P. aeruginosa* infekcija lemia didesnę ligos paūmėjimų, hospitalizacijų dažnį bei mirštamumą lyginant su kitų patogenų sukeltomis infekcijomis bronchektazėmis sergantiems ligoniams. Kitų sukėlėjų įtaka bronchektazėmis sergantiems pacientams taip pat buvo tirta. Lėtinė *Stenotrophomonas maltophilia* infekcija buvo susijusi su didesniu ligos paūmėjimų bei hospitalizacijų dažniu. Pacientai, kuriems buvo rasta *Staphylococcus aureus* infekcija, patyrė daugiau bronchektazių paūmėjimų, o jų plaučių funkcijų rodikliai buvo prastesni nei tų pacientų, kuriems nebuvo nustatyta *S. aureus* ar kito gramneigiamo sukėlėjo. Taigi, *P. aeruginosa* ir kiti gramneigiami sukėlėjai yra kliniškai reikšmingiausi patogenai ligoniams sergantiems bronchektazėmis.

Dar daugiau informacijos ir supratimo apie mikroorganizmus suteikia mikrobiomos tyrimai naudojant bakterijų 16S rRNR genų sekvenavimo metodą. Sumažėjusi kvėpavi-

mo takų mikrobiomo įvairovė, mažiau kompleksiška mikroorganizmų sudėtis lemia sunkesnę bronhektazių ligos eigą, sumažėjusį FEV₁ rodiklį ir sunkesnius simptomus. Manoma, kad visa mikrobiomo sudėtis ir kompleksiskumas galėtų būti svarbesni nei pavienių bakterijų rūšių radimas ar jų stygius. Tai atei ties tyrimų ir gydymo paieškos kryptis.

Eradikacinis gydymas. Europos respiratologų draugijos (ang. *European Respiratory Society, ERS*) bei Britų krūtinės ląstos asociacijos (ang. *British Thoracic Society, BTS*) rekomendacijose suaugusiems sergantiems brochektazėmis rekomenduojama skirti eradikacinį gydymą pirmą kartą mikrobiologiniame tyrime aptikus *Pseudomona aeruginosa* sukelėją. Gydymo veiksmingumas yra didesnis, kai sisteminiai antibiotikai skiriami kartu su inhaliuojamu antibiotiku. Vienas iš rekomenduojamų gydymo variantų yra geriamieji fluorochinolonai arba intraveniniai antipseudomoniniai antibiotikai kartu su inhaliuojamuoju antibiotiku arba inhaliuojamuosius antibiotikus skirti po to dar nuo šešių savaičių iki 3 mėn. Ilgalaiškės mikrobiologinės ir klinikinės eradikacinio gydymo baigtys nėra žinomos. Išlieka lėtinės infekcijos rizika.

Inhaliuojamieji antibiotikai. Labiausiai tiriama sritis buvo inhaliuojamųjų antibiotikų skyrimas sergant bronhektazėmis. Buvo tirti tokie antibiotikai, kaip ciprofloksacinas, aztreonamas, tobramicinas, gentamicinas ir kolistinas. Tyrimų rezultatai prieštaringi. Nenuoseklūs atliktų inhaliacinių antibiotikų tyrimų rezultatai gali būti susiję su pacientų atrankos skirtumais arba statistinės galios stygius. Neseniai atlikta apie 20 tyrimų, kuriuose dalyvavo 3468 pacientai, metaanalizė. Buvo įrodyta, kad inhaliuojamieji antibiotikai yra veiksmingi, nes žymiai sumažino paūmėjimų dažnį ir daug labiau sumažino sunkių paūmėjimų skaičių. Inhaliuojamųjų antibiotikų skyrimas buvo susijęs su simptomų pagerėjimu. Galimi šio gydymo trūkumai yra padidėjusi gydymo našta, pvz., įkvėpimo laikas, bronchų spazmas ir didesnė atsparumo antibiotikams rizika. Norint įvertinti,

kokiai pacientų grupei gydymas inhaliuojamaisiais antibiotikais, bus veiksmingiausias, visgi reikėtų aiškesnių klinikinių parametrų ir (arba) biologinių žymenų tyrimų.

Ilgalaikis gydymas makrolidais. ERS ir BTS draugijos rekomenduoja skirti ilgalaikį gydymą makrolidais tokiems ligoniams, kuriems pasireiškia dažni bronhektazių paūmėjimai bei yra lėtinė *Pseudomona aeruginosa* infekcija, kai neveikia inhaliuojamieji antibiotikai. Ilgalaikis gydymas makrolidais sumažina paūmėjimų dažnį bei sutrumpina laiką iki pirmo paūmėjimo, įskaitant ir pacientams, kuriems nustatyta *P. aeruginosa* infekcija. Viena neigiamų šio gydymo pusių yra ta, kad gali pasikeisti kvėpavimo takų mikrobiotos kompozicija. Makrolidai gali sukelti nemažai šalutinių reiškinių, t.y. virškinamojo trakto sutrikimus, QT intervalo pailgėjimą elektrokardiogramoje (EKG), klausos sutrikimus, ne tuberkuliozės mikobakterijų (NTM) atparumą makrolidams. Prieš nusprendžiant ilgą laiką skirti antibiotikus būtina įvertinti skreplių arba bronchų sekreto mikrobiologinius tyrimus, ypač juos iširti dėl tuberkuliozės ir ne tuberkuliozės mikobakterijų, atlikti EKG tyrimą bei audiogramą.

Inhaliuojami kortikosteroidai (IKS) ir biologiniai vaistai prieš 2 tipo uždegimą. Neįrodyta, kad IKS sumažina bronhektazių paūmėjimų dažnį, be to nepašalina vyraujančio neutrofilinio uždegimo, kuris yra pagrindinis bronhektazių patofiziologijos komponentas. Neseniai buvo aprašytas eozinofilinis bronhektazių endotipas, kuris nesusijęs su bronchine astma. Tokių pacientų skrepliuose rastas padidėjęs 2 tipo T - helperių ląstelių (Th2) citokinų kiekis. Maždaug 20 proc. tokių pacientų kraujyje rastas eozinofilų skaičius > 300 ląstelių · μL⁻¹ arba skreplių eozinofilų nustatyta > 3 proc. Šiai pacientų grupei buvo peneigta bronchinės astmos ir alerginės bronchopulmoninės aspergilozės diagnozė. Įvertinta, kad šios grupės pacientams Th2 citokinai paprastai buvo padidėję kartu su Th1 / neutrofilų žymenimis mišriame uždegiminiame potipyje. Mišraus potipio grupės pacientai patyrė dažnesnius

bronhektazių paūmėjimus. Logiška manyti, kad šį bronhektazių potipį turintiems pacientams IKS skyrimas turėtų būti veiksmingas. Visgi kol kas tyrimų įrodymų nepakanka, arba tyrimų imtys yra per mažos.

Nedidelės imties atvejų tyrime anti-Th2 biologiniai vaistai (IL-5 ar anti-IL-5 receptorių monokloniniai antikūniai) buvo skirti pacientams, kuriems diagnozuotos sunkios eigos eozinofilinės bronhektazės. Šiame tyrime 12 pacientų buvo gydyti mepolizumabu, 9 pacientams skirtas bendralizumabas. Tyrimo rezultatų duomenimis, pagerėjo plaučių funkcijų parametrai bei sumažėjo ligos paūmėjimų dažnis. Metinis bronhektazių paūmėjimų dažnis sumažėjo nuo 3 iki 1 po 6 mėn. gydymo. Tyrimai, kuriuose buvo skirti biologiniai vaistai sunkia astma ir bronhektazėmis sergantiems pacientams, taip pat patvirtinta šių vaistų veiksmingumą. Norint tinkamai nustatyti ir apibrėžti eozinofilinį bronhektazių tipą reikalinga daugiau tyrimų.

Inhaliuojamieji bronchus plečiantys vaistai. Apklauskos, kurioje dalyvavo daugiau nei 700 europiečių pacientų, sergančių bronhektazėmis, rezultatų duomenimis, 70 proc. pacientų dusulys buvo sunkus arba labai sunkus. Ligoniams, sergantiems bronhektazėmis, ilgalaikio beta-2 agonistų skyrimo veiksmingumas nėra įrodytas. Stinga atsitiktinių imčių tyrimų, įrodančių šių vaistų veiksmingumą. Visgi bronchus plečiančio vaisto paskyrus individualiais atvejais, pvz., prieš fizioterapiją arba paskiriant mukolitiką, galima pagerinti kvėpavimo takų klirensą.

Paūmėjimo gydymas. Bronhektazių paūmėjimas pasireiškia sustipėjusiu kosuliu, pakitusiu skreplių pobūdžiu (didesnis kiekis, pūlingi, tirštesni), su (be) intensyvesniu švokštimu, su (be) dusuliu, arba kraujo iškosėjimu ir bent vienu sisteminiu uždegimo požymiu (karščiavimas, silpnumas, nuovargis, padidėję uždegiminiai kraujo rodikliai). Pacientų, kuriems liga paūmėja dažnai, mirštamumas dukart didesnis, palyginus su tais, kurie nepatiria paūmėjimų. Ekspertų nuomone, bronhektazių paūmėjimo atvejais reko-

menduojama antibiotikų kurso trukmė yra 14 dienų. Lengvų paūmėjimų atvejais gali pakakti ir trumpesnių antibiotikų kursų, t.y. 10 dienų. Sunkūs bronhektazių paūmėjimai gydomi intraveniniais antibiotikais 14 dienų.

Neseniai atliktas koncepcijos įrodymo tyrimas, kuriame vertinta antibiotikų skyrimo trukmė bronhektazių paūmėjimui gydyti pagal vyraujančio mikoorganizmo kiekį (ang. *bacterial load*) ėminiuose. Tyrime dalyvavo 90 ligonių. Dalis ligonių buvo gydyti standartiškai, t.y. antibiotikai skirti 14 dienų, kitos dalies ligonių gydymo trukmė priklausė nuo bakterijų kiekio. 88 proc. pacientų, kurių antibiotikų kurso trukmė priklausė nuo bakterijų kiekio, gydymą galėjo nutraukti aštuntą dieną. Ligoniai, kuriems antibiotikai skirti 14 dienų, klinikinis pagerėjimas nebuvo statistiškai reikšmingas lyginant su eksperimentine grupe. Paradoksalu, tačiau eksperimentinės grupės ligonių laikas iki kito bronhektazių paūmėjimo buvo ilgesnis nei tų ligonių, kuriems gydymas antibiotikais buvo skirtas 14 dienų. Galimas tokio rezultato mechanizmas nežinomas ir gali būti atsitiktinis radinys. Visgi, siekiant išsiaiškinti optimalią bronhektazių paūmėjimo gydymo antibiotikais trukmę reikia atlikti daugiau tyrimų. Pripažįstama, kad ne visais paūmėjimų atvejais reikalingas gydymas antibiotikais, nes molekuliniais metodais ne visais atvejais randamos bakterijos. Kartais paūmėjimus galima suvaldyti be antibiotikų (t. y. sustiprinus kvėpavimo takų klirensą). Žvelgiant į ateitį, tai yra prioritetinga būsimų tyrimų sritis.

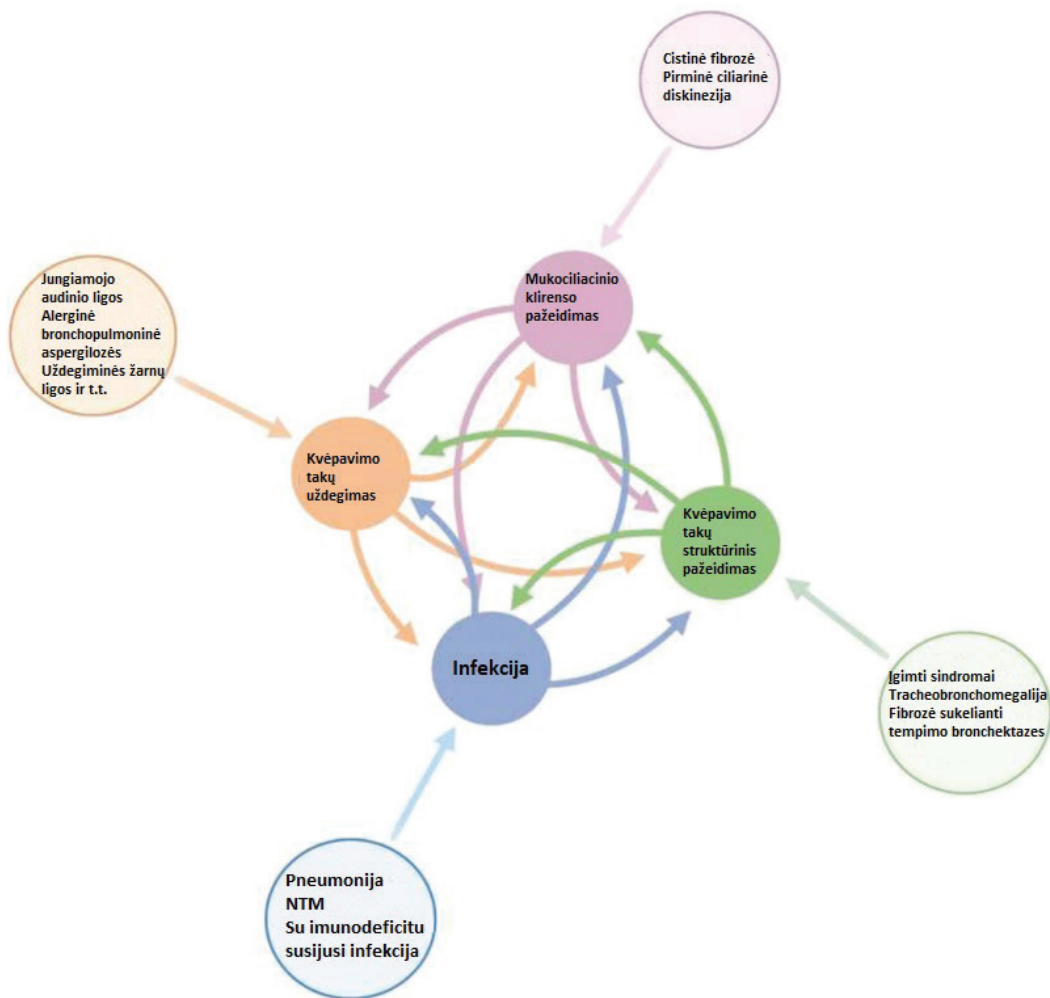
Žvilgsnis į ateitį. Sukurta nauja vaistų klasė, tiesiogiai nukreipta į neutrofilinį bronhektazių uždegimą. Neutrofilų elastazė ir kitos neutrofilų serino proteazės yra suaktyvinamos katepsino C/DPP1 neutrofilų brendimo metu kaulų čiulpuose. Būtent šio fermento inhibitoriai yra tiriami klinikiniuose tyrimuose. Vienas iš tokių tiriamų vaistinių preparatų yra brensokatibas, šiuo metu vykdomas III fazės klinikinis tyrimas (*ClinicalTrials.gov: NCT04594369*). Taip pat vykdomi klinikiniai tyrimai, kuriuose tiriamas biologinės terapijos veiksmingumas eozinofilinių

(*ClinicalTrials.gov*: NCT05006573) ir ne eozinofilinių (*ClinicalTrials.gov*: NCT0628039) bronhektazių atvejais.

Strategija „vienodas gydymas visiems atvejams“ nebepasiteisina. Įvykdytų klinikinių tyrimų tolesnė „*post hoc*“ analizė atskleidė kliniškai svarbius pacientų pogrupius. Pavyzdžiui, nors tiek inhaliuojamojo manitolio, tiek inhaliuojamojo aztreonamo (AIR-BX) tyrimuose pirminės vertinamosios baigtys nepasiektos, kiekvieno tyrimo vadinamoji „*post hoc*“ analizė atskleidė pacientų pogrupius, kuriems tiriamasis vaistinis preparatas visgi

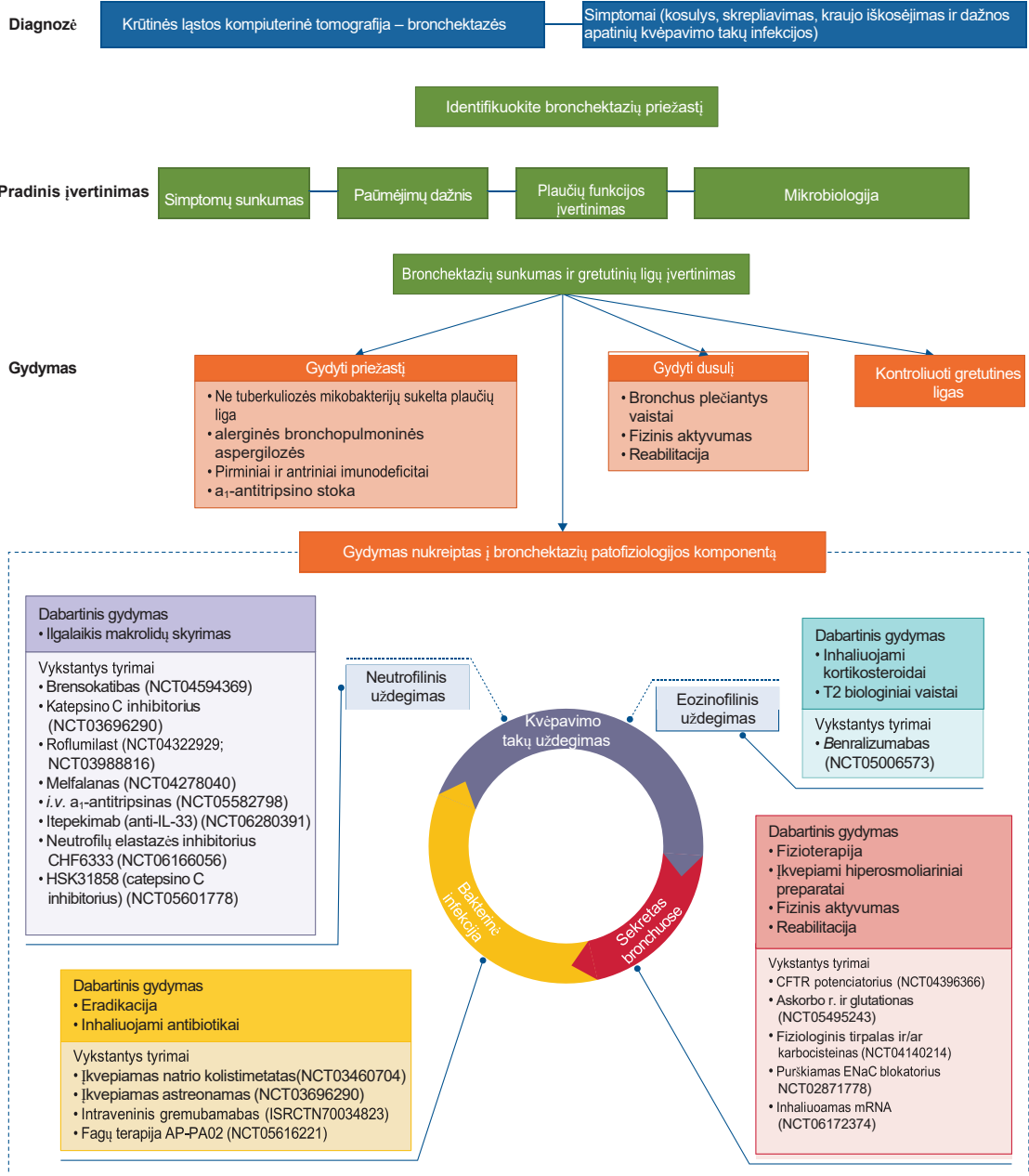
buvo veiksmingas. Šių pogrupių papildomi tyrimai galėtų atskleisti daugiau informacijos. Bronhektazių srityje lieka dar daug neatsakytų klausimų.

Apibendrinimas. Bronhektazių gydymo tikslas – sumažinti simptomų našą, pagerinti gyvenimo kokybę, sumažinti paūmėjimų dažnį bei užkirsti kelią ligos progresavimui. Didėjant supratimui apie ligą, bronhektazių tema pagaliau susilaukia didesnio dėmesio. Moksliniai tyrimų dėka, atsiranda daugiau duomenų apie patofiziologinius mechanizmus, vykdoma daugiau klinikinių tyrimų.

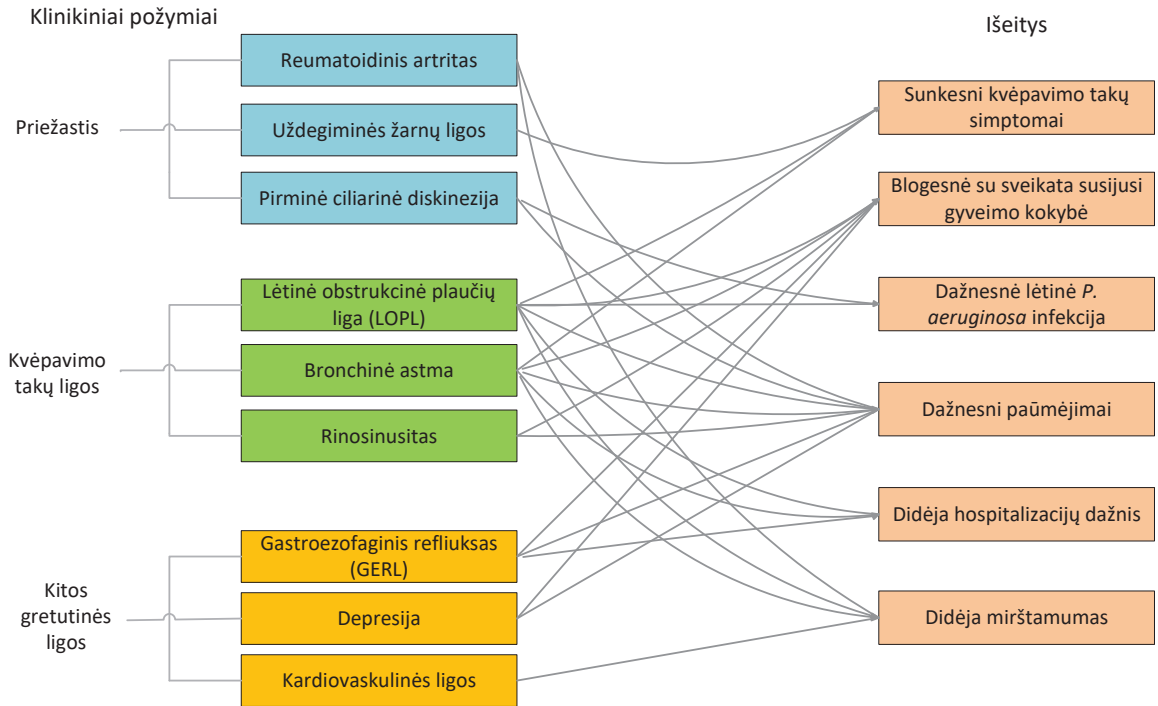


1 pav. Bronhektazių „ydingo sūkurio“ patogenezė

Paaiškinimai. NTM – ne tuberkuliozės mikobakterijos.



2 pav. Bronhektazių gydymo ir vykdomų tyrimų santrauka.



3 pav. Ligos susijusios su blogesnėmis bronhektazėmis sergančių ligonių baigtimis.

Literatūra

1. Hayoung Choi, Pamela J. McShane, Stefano Alberti and James D. Chalmers. Bronchiectasis management in adults: state of the art and future directions. *Eur Respir J* 2024; 63: 2400518: 120.
2. Holly R. Keir, James D. Chalmers. Pathophysiology of Bronchiectasis. *Semin Respir Crit Care Med* 2021; 42: 499–512.
3. <https://www.bronchiectasisseverity.com/15-2/>
4. <https://www.mdapp.co/e-faced-score-calculator-630/>