

# BRONCHEKTAZĖS – PIRMINĖS SVEIKATOS PRIEŽIŪROS GRANDIES VAIDMUO

Vaida Averjanovaitė

Vilniaus universiteto Krūtinės ligų, imunologijos ir alergologijos klinika,  
VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centras

**Įvadas.** Bronchektazės – tai klinikinis sindromas, kuriam būdingas anomalus bronchų išsiplėtimas, jis ligoniams paprastai pasireiškia kosuliu ir skreplių iškosėjimu. Pacientams būdingi ne tik varginantys nuolatiniai simptomai, bet ir epizodiniai būklės pablogėjimai, vadinami bronchektazių paūmėjimais. Bronchektazės pastaraisiais metais sulaukia vis daugiau dėmesio pulmonologijos mokslinėje bendruomenėje: įsteigti kai kurių šalių nacionaliniai ir tarptautiniai bronchektazių ligonių registrai [1, 2], atliekama nemažai klinikinių atsitiktinių imčių tyrimų tiriant naujas bronchektazių gydymo galimybes [3–5], buvo sukurta ligai specifinių sveikatos būklės klausimynų [6, 7]. Apie bronchektazes buvo rašyta ir ankstesniuose šio leidinio numeriuose. Šiame straipsnyje bus bandoma išsamiau aptarti pirminės sveikatos priežiūros grandies vaidmenį diagnozuojant ir gydant šią ligą.

**Kada reikia įtarti bronchektazes?** Nuolatinis ilgalaikis arba dažnai pasikartojantis kosulys ir skreplių iškosėjimas yra pagrindiniai bronchektazių simptomai. Ligos paūmėjimai pasireiškia bendru savijautos pablogėjimu, dar intensyvesniu kosuliu, gausesniu skreplių iškosėjimu, skrepliai dažnai tampa tirštesni nei įprastai, gali pakisti jų spalva, papildomai gali atsirasti karščiavimas. Taigi, šeimos gydytojai turėtų įtarti bronchektazes tiems žmonėms, kuriems jie gydo dažnas kvėpavimo takų infekcijas, ypač kai jos sunkiai būna gydomos ir reikalingi ilgi antibakterinio gydymo kursai.

Jei žmogui jau diagnozuota kita kvėpavimo takų liga (pavyzdžiui, astma), o jis skundžiasi kosuliu bei skreplių iškosėjimu, gana lengva

suklysti ir neįvertinti šių simptomų kaip įtartinų dėl antros dar nediagnozuotos kvėpavimo takų patologijos – bronchektazių. Todėl, reikėtų atkreipti dėmesį į kai kurias gretutines ligas, kuriomis sergantys žmonės turi didesnę bronchektazių riziką: lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) [8], astma [9], reumatoidinis artritas [10], uždegiminė žarnų liga [11] ir lėtinis rinosinusitas [12].

Bronchektazės įtariamos, kai kvėpavimo takų ligomis (astma, LOPL) sergančių ligonių atsakas į standartinį gydymą būna nepakankamas. Taip pat, kai stabilios būklės žmogui skreplių pasėlyje yra randama patogeninių sukėlėjų. *Pseudomonas aeruginosa* yra dažnai bronchektazių ligonių kvėpavimo takuose randamas mikroorganizmas, kuris lemia reikšmingai blogesnę jų gyvenimo kokybę ir ligos prognozę [13]. Ligoniams, sergantiems astma, bronchektazės gali formuotis, kai pasireiškia specifinė imuninė reakcija į *Aspergillus* – alerginė bronchopulmoninė aspergiliozė (ABPA) [14].

**Ką daryti šeimos gydytojui įtarus pacientui bronchektazes?** Tiriant pacientą dėl bronchektazių, reikia atmesti ir kitas tuos pačius simptomus sukelti galinčias ligas: LOPL, gastroezofaginio reflukso ligą (GERL), plaučių vėžį, astmą (1 schema). Plaučių vaizdiniam įvertinimui atliekama krūtinės ląstos rentgenograma – tai pigus, lengvai prieinamas ir informatyvus tyrimas. Gaila, tačiau krūtinės ląstos rentgenograma nėra pakankama diagnozuoti arba atmesti bronchektazes, tačiau suteikia svarbios informacijos diferencijuojant kitas plaučių ligas. Kiekvienam nuolatiniu kosuliu ir skreplių iškosėjimu

besiskundžiančiam ligoniui privalu atlikti spirometriją. Bronhektazių atveju spirometrijos rezultatai gali būti įvairūs (obstrukcinio arba restrikcinio pobūdžio plaučių funkcijos sutrikimas arba normali spirometrija) [14], tačiau tyrimas svarbus LOPL bei astmai atmesti. Skreplių mikrobiologinis tyrimas padeda spręsti dėl antibakterinio gydymo, prasidėjus ligos paūmėjimui. Be to, kai kurių mikroorganizmų (*P. aeruginosa*, netuberkuliozės mikobakterijų (NTM)) aptikimas skreplių pasėlyje suteikia informacijos apie ligos prognozę ir leidžia spręsti dėl papildomo priešinfekcinio gydymo poreikio. Atlikus aukščiau minėtus tyrimus, išsamesniam tyrimui dėl bronhektazių ligonis siunčiamas konsultuoti gydytojui pulmonologui (2 schema).

**Bronhektazių diagnostika.** Krūtinės ąstos kompiuterinė tomografija (KT) yra labai jau-trus, specifiškas [15] ir (bent kol kas) nepakeičiamas tyrimas bronhektazių diagnostikoje (1–2 pav.). KT vaizduose matomi praplatėję bronchų spindžiai (platesni už bronchus lydinčių arterijų), jų sienelės sustorėjusios, kartais bronchų spindžiai būna užpildyti pūlių. Patvirtinus diagnozę, negalima nuleisti rankų – būtina toliau tirti ligonį dėl galimų bronhektazių priežasčių [16] (1 lentelė): ABPA, imuninio deficito, cistinės fibrozės, pirminės ciliarinės diskinezijos (PCD) ir NTM sukeltos plaučių ligos. Tokios priežastinės būklės randamos mažesnei daliai bronhektazių ligonių, tačiau jiems gali būti reikalingas specifinis gydymas arba papildoma stebėseną.

**1 lentelė.** Priežastinės ir (ar) susijusios su bronhektazėmis būklės

Priežastinės ir (ar) susijusios būklės	Dažnis (proc.)
Būklė po kvėpavimo takų infekcijos	29
Imuninis deficitas	8
ABPA	7
Aspiracija ar GERL	4
Reumatoidinis artritas	3
Young'o sindromas	3
Cistinė fibrozė	3
Virpamųjų plaukelių defektas	1,5
Opinis kolitas	<1
Įgimtas defektas	<1
Panbronchiolitas	<1

**Santrumpos:** ABPA – alerginė bronchopulmoninė aspergiliozė, GERL – gastroezofaginio reflukso liga. Šaltinis: M. C. Pasteur et al. An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis, *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 162, no. 4 Pt 1, pp. 1277–1284, Oct. 2000.

**Ligos sunkumas ir prognozė.** Ligos sunkumas priklauso nuo simptomų intensyvumo, paūmėjimų dažnio, kvėpavimo takų bakterinės kolonizacijos, plaučių funkcijos, ligonio mitybos būklės bei gretutinių ligų. Yra sukurtas bronhektazių sunkumo indeksas (angl. *bronchiectasis severity index* – BSI) [17], padedantis įvertinti ligos prognozę.

Sunkesne ligos forma sergantiems žmonėms gali būti reikalinga nuolatinė ilgalaikė pulmonologo priežiūra (2 lentelė). Vis dėlto daugelio lengvesne liga sergančių pacientų priežiūra gali rūpintis šeimos gydytojas, prieš tai pulmonologui sudarius ilgalaikį bronhektazių gydymo ir stebėsenos planą [18] (3 lentelė).

**2 lentelė.** Pacientai, kuriems tikslinga nuolatinė pulmonologo priežiūra

Pacientai, kuriems tikslinga nuolatinė pulmonologo priežiūra
Trys arba daugiau bronhektazių paūmėjimai per metus
Skrepliuose yra <i>P. aeruginosa</i> , NTM ar MRSA kolonizacija
Bronhektazės progresuoja ir blogėja plaučių funkcija
Gretutinės ligos: reumatoidinis artritas, uždegiminė žarnų liga, PCD, imunodeficitas, ABPA
Dėl pažengusios plaučių ligos svarstoma plaučių transplantacijos galimybė

**Santrumpos:** ABPA – alerginė bronchopulmoninė aspergiliozė, MRSA – meticilinui atsparus *Staphylococcus aureus*, NTM – netuberkuliozės mikobakterijos, PCD – pirminė ciliarinė diskinezija.

**3 lentelė.** Bronhektazių ligonių stebėseną pirminėje sveikatos priežiūros grandyje

Bronhektazių ligonių stebėseną pirminėje sveikatos priežiūros grandyje
Simptomai ir jų poveikis ligonio gyvenimo kokybei
Paūmėjimų dažnis
Kūno masės indeksas
Pulsoksimetrija
Spirometrija
Skreplių mikrobiologiniai tyrimai – jie turėtų būti atliekami ir tada, kai ligoniai yra stabilios būklės, ir prasidėjus paūmėjimui (prieš pradėdant antibakterinį gydymą)
Kvėpavimo takų sekreto pašalinimo technikos ir tolesnis ilgalaikio gydymo planas (rekomenduotas pulmonologo)

**Bronhektazių gydymo tikslai.** Pagrindiniai ligos gydymo tikslai: bronhektazių progresavimo prevencija, kvėpavimo funkcijos ir gyvenimo kokybės gerinimas, ligos paūmėjimų prevencija ir kuo anksčiau pradėtas gydymas [19]. Bronhektazėms būdingi negrįžtamieji struktūriniai kvėpavimo takų pokyčiai, todėl reikalingas ilgalaikis multimodalinis ligos gydymas ir stebėseną (3, 4 schemas).

**Nemedikamentinis gydymas ir bendrosios priežiūros priemonės.** Visose pastaraisiais metais nacionalinių ir tarptautinių pulmonologijos organizacijų išleistose bronhektazių diagnostikos ir gydymo gairėse besąlygiškai rekomenduojamos individualizuotos kvė-

pavimo takų klirenso gerinimo priemonės [20–23]. Taigi, pirmiausia ligoniai turi būti siunčiami konsultuoti fizioterapeutui dėl kvėpavimo takų sekreto šalinimo technikų apmokymo ir fizinio aktyvumo skatinimo. Europoje populiarus kvėpavimo takų klirenso gerinimo metodas yra aktyvaus ciklinio kvėpavimo technika (angl. *active cycle of breathing technique* (ACBT)) [24], kurią reguliariai naudojant iškosėjimų skreplių kiekis reikšmingai sumažėja. Kai kuriems ligoniams gali labiau tikti oscilaciniai teigiamo iškvėpimo slėgio prietaisai (angl. *oscillatory positive expiratory pressure devices*), padedantys lengviau iškosėti sekretą iš kvėpavimo takų [25]. Jei pacientai jaučia varginantį ir fizinį krūvį ribojan-

tį dusulį, jiems gali būti tikslinga pulmoninė reabilitacija [26]. Pernelyg mažas kūno svoris turi tiesioginę įtaką didesnei mirties rizikai sergant bronhektazėmis [27], taigi pacientai, turintys mitybos nepakankamumą (KMI <20 kg/m<sup>2</sup>), siunčiami dietologui dėl mitybos būklės korekcijos. Ligoniams, kurie serga GERL, pasireiškia sunkesnė bronhektazių ligos eiga [28], todėl reikia pacientų pasiteirauti dėl GERL simptomų ir, jų esant, nedelsiant pradėti šios ligos gydymą. Rekomenduojama ligonius, sergančius bronhektazėmis, kasmet skiepyti nuo gripo. Taip pat siūloma ir polisacharidinė vakcina nuo pneumokoko, nors kol kas stinga patikimų duomenų iš klinikinių tyrimų dėl šios vakcinės naudos būtent šiai ligonių grupei [29].

**Ilgalaikis medikamentinis gydymas.** Hipertoninis druskos tirpalas bei manitolis gali padėti gerinti kvėpavimo takų klirensą, nors patikimų duomenų iš klinikinių tyrimų apie tokių priemonių veiksmingumą bronhektazių gydymui nėra daug [30]. Rekombinantinė žmogaus DN-azė yra veiksminga cistinės fibrozės sukeltoms bronhektazėmis gydyti, tačiau vaistas netinkamas kitos kilmės bronhektazių atveju, nes didina paūmėjimų riziką ir blogina jų plaučių funkciją [31]. Pacientams, sergantiems bronhektazėmis, gydymas inhaliuojamaisiais gliukokortikosteroidais (IKS) taip pat netikslingas [32]. Išimtis – tie ligoniai, kurie kartu serga ir astma arba LOPL, kai jiems IKS reikalingi šioms gretutinėms ligoms gydyti. Pacientams, kurie serga obstrukcine plaučių liga, rekomenduojama skirti gydymą inhaliuojamaisiais bronchus plečiamaisiais vaistais (ilgai veikiančiais betaagonistais arba antimuskarininiais vaistais). Netgi be gretutinės LOPL bronhektazėmis sergančius ligonius, kurie skundžiasi dusuliu, galima bandyti gydyti bronchus plečiamaisiais vaistais [33], nors duomenys apie jų veiksmingumą bronhektazių atveju yra prieštaringi [34, 35].

Bronhektazių medikamentinio gydymo pagrindas – antibiotikai. Jie visada reikalingi bronhektazių paūmėjimų gydymui, tačiau

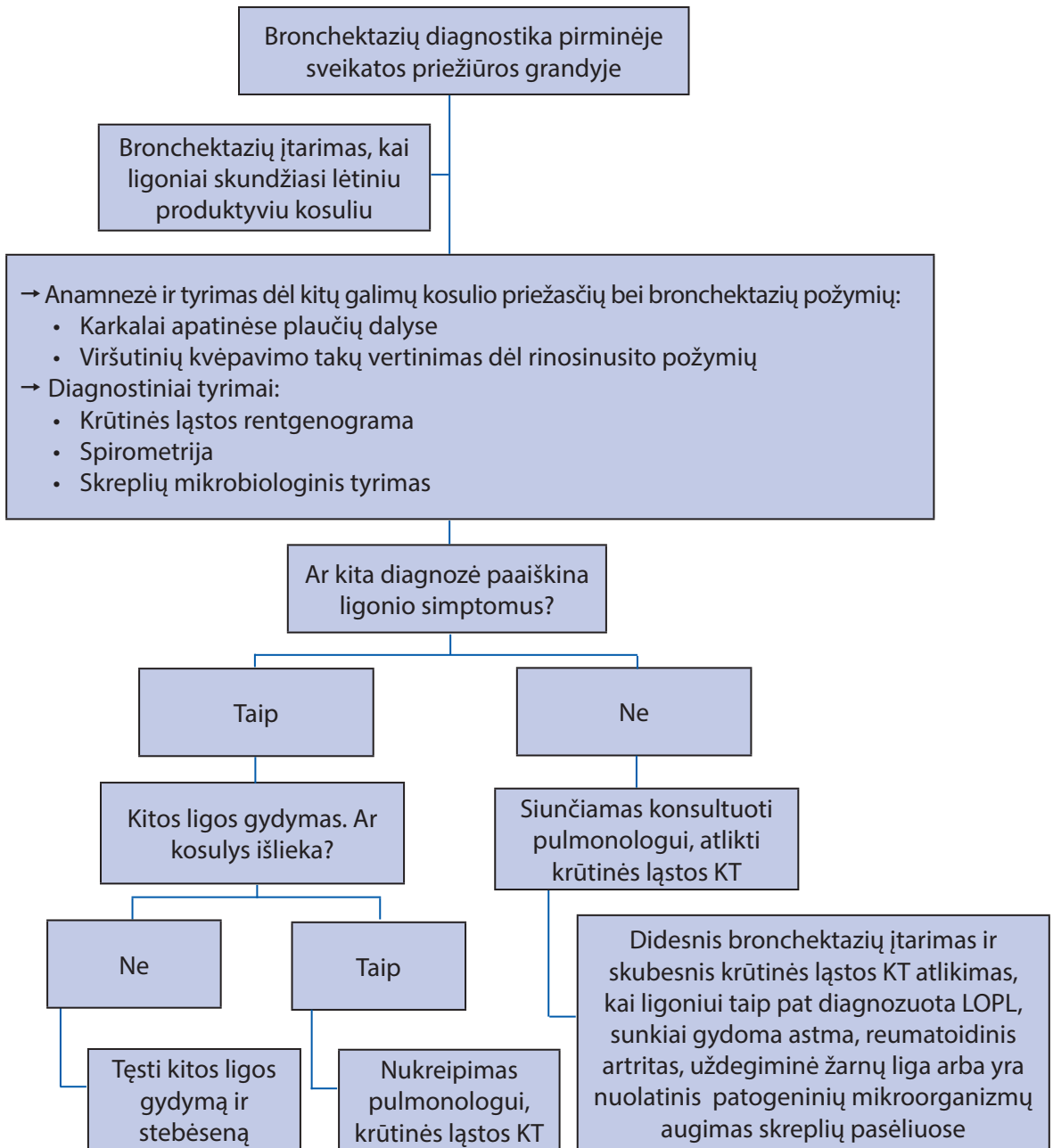
kartais skiriami ir stabilios ligos metu. Ilgalaikis profilaktinis antibakterinis gydymas (trukmė – bent 3 mėn.) skiriamas tiems ligoniams, kuriems per metus pasireiškia trys arba daugiau bronhektazių paūmėjimai. Ilgalaikį antibakterinį gydymą skiria pulmonologas. Pastaraisiais metais profilaktiniam antibakteriniam gydymui vis dažniau vartojami inhaliuojamieji antibiotikai, kurie turi mažiau sisteminių šalutinių poveikių. Ligoniams, kuriems nustatyta *P. aeruginosa* kolonizacija, kaip pirmojo pasirinkimo antibiotikas ilgalaikiam gydymui, Britų krūtinės draugijos rekomendacijose siūlomas inhaliuojamasis kolistinas [20], tačiau paūmėjimų rizikai mažinti gali būti veiksmingi ir kiti inhaliuojamieji antibiotikai [36, 37, 4]. Jau seniai klinikinėje praktikoje taikomas ilgalaikis profilaktinis gydymas makrolidais, kurie veiksmingai mažina paūmėjimų riziką [38–40]. Panašu, kad makrolidų veiksmingumą lemia ne tik jų antibakterinis, bet ir priešuždegiminis poveikis. Makrolidai slopina uždegiminių ląstelių migraciją, citokinų sekreciją, turi antioksidacinį veikimą [41, 42]. Vis dėlto nerimą kelia bakterijų atsparumo makrolidams vystymasis [43].

**Paūmėjimo gydymas.** Bronhektazėms paūmėjus, vertinami ligonio gyvybiniai rodikliai (deguonies saturacija, kvėpavimo dažnis, širdies susitraukimų dažnis, kraujospūdis, temperatūra), gretutinės ligos ir psichosocialiniai veiksniai, o tada sprendžiama, ar ligonis gali būti gydomas ambulatoriškai. Kai yra sepsio arba kvėpavimo nepakankamumo požymių, ligoniui tikslingas gydymas stacionare. Jei įmanoma, prieš pradėdant antibakterinį gydymą, paimamas skreplių mėginys mikrobiologiniam tyrimui. Empirinis antibakterinis gydymas pradėdamas nedelsiant ir paprastai skiriamas mažiausiai 7–10 dienų. *P. aeruginosa* infekcijos atveju dažniausiai reikalingas ilgesnis antibakterinio gydymo kursas (apie 14 dienų).

**Apibendrinimas.** Bronhektazės įtariamoms ligoniams, kuriuos vargina ilgalaikis kosulys ir skreplių iškosėjimas. Pirminis paciento tyrimas pradėdamas pirminėje sveikatos prie-

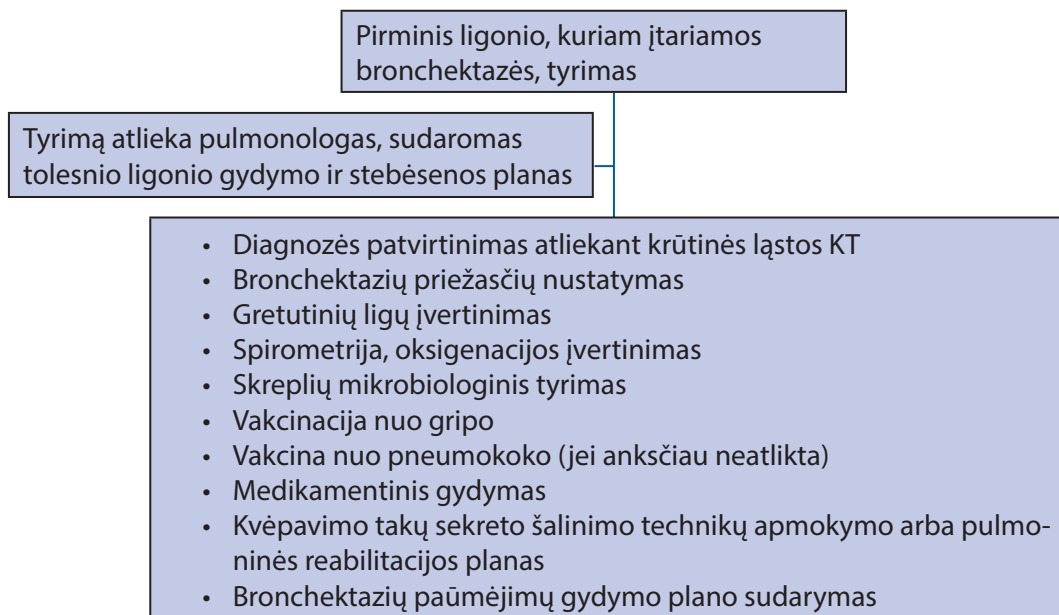
žiūros grandyje. Bronhektazių diagnozę patvirtina pulmonologas pagal krūtinės ląstos KT rezultatus, jis atlieka išsamų ligonio tyrimą dėl galimų priežastinių būklių ir sudaro ilgalaikio gydymo bei stebėsenos planą. Didžioji

dalis lengva ligos forma sergančių ligonių toliau gali būti sėkmingai gydomi ir prižiūrimi šeimos gydytojų. Sėkmingą ligonio gydymą užtikrina šeimos gydytojo, pulmonologo ir fizioterapeuto komandos bendradarbiavimas.



**1 schema.** Šeimos gydytojams parengtas diagnostikos algoritmas bronhektazėms tirti

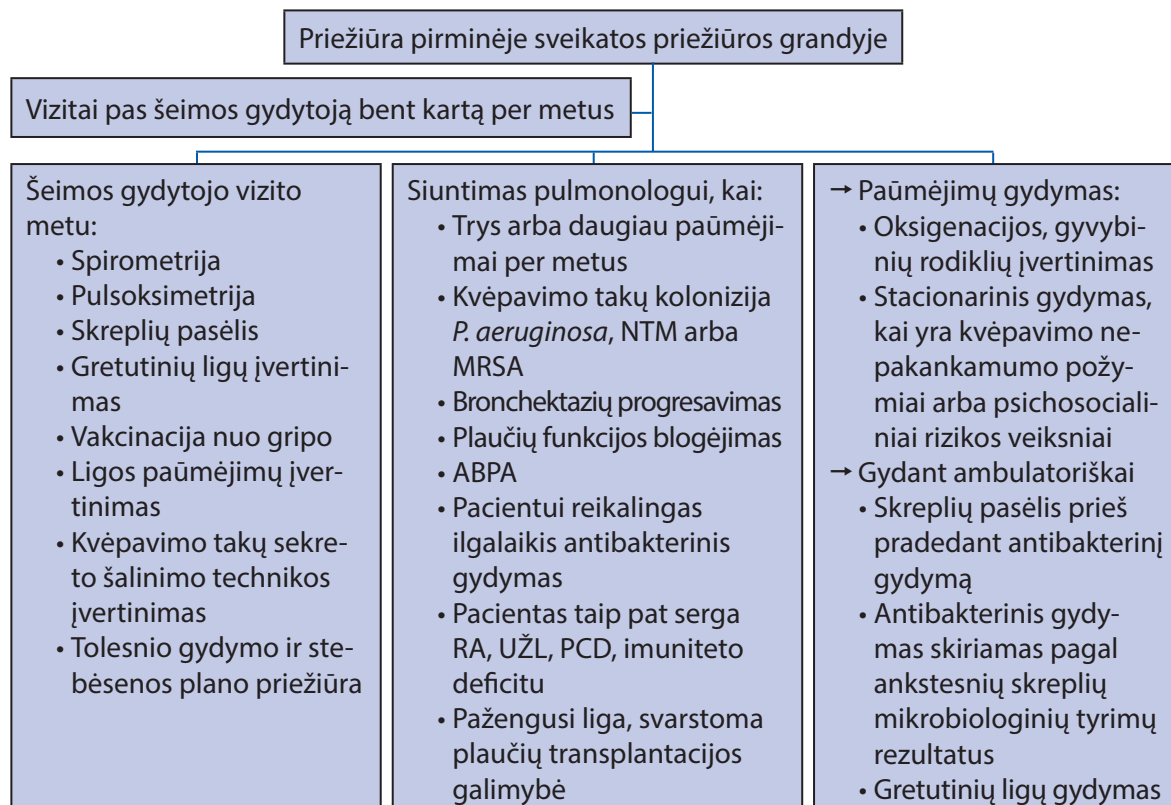
**Santrumpos:** KT – kompiuterinė tomografija, LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga. Šaltinis: K. Gruffydd-Jones et al. Primary care implications of the British Thoracic Society Guidelines for bronchiectasis in adults 2019, NPJ Prim Care Respir Med, vol. 29, no. 1, p. 24, Jun. 2019.



**2 schema.** Specialistui (pulmonologui) parengtas bronchektazių pirminio tyrimo algoritmas

**Santrumpos:** KT – kompiuterinė tomografija.

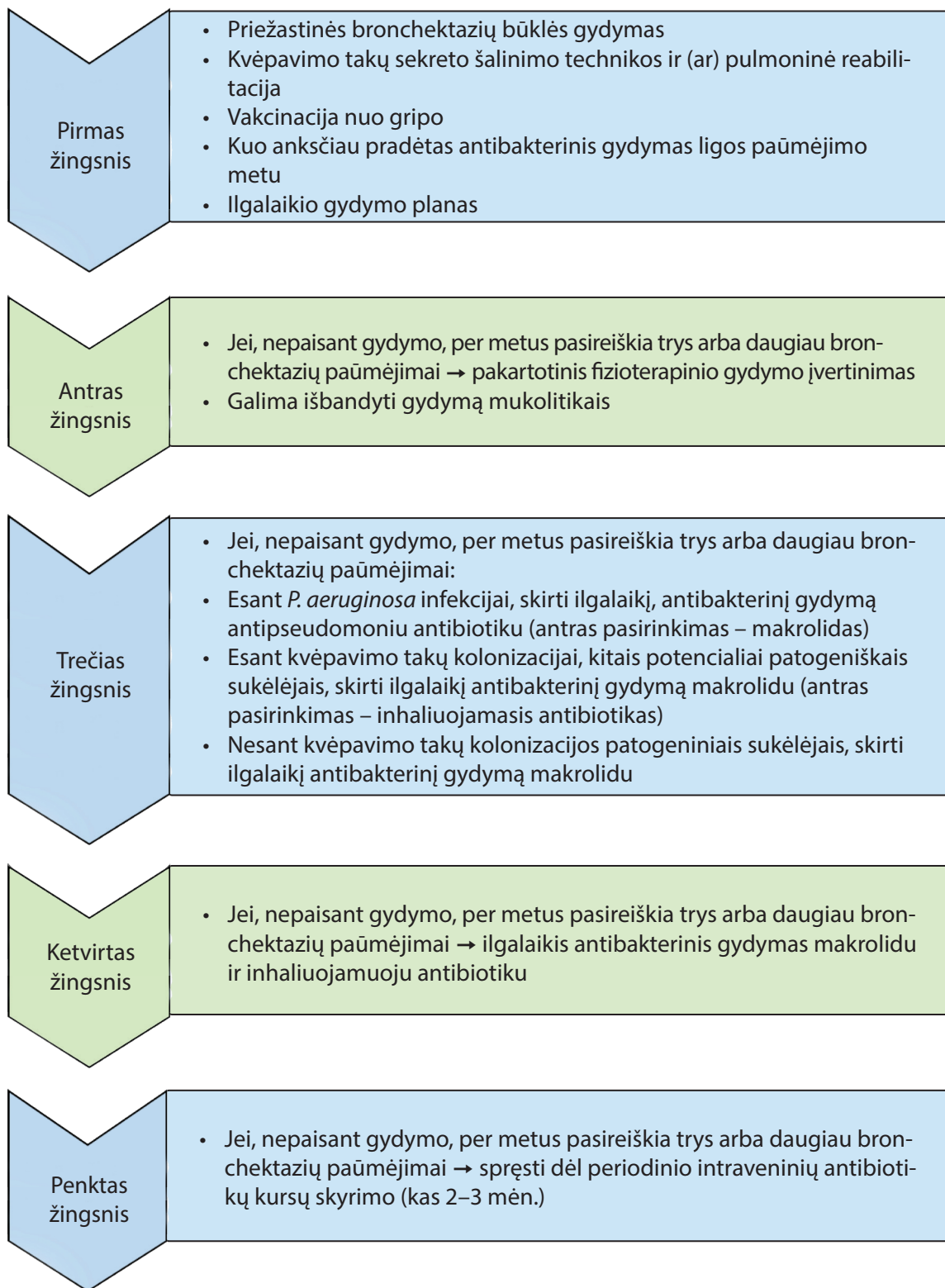
Šaltinis: K. Gruffydd-Jones et al. Primary care implications of the British Thoracic Society Guidelines for bronchiectasis in adults 2019, NPJ Prim Care Respir Med, vol. 29, no. 1, p. 24, Jun. 2019.



**3 schema.** Šeimos gydytojams parengtas bronchektazių gydymo ir stebėsenos algoritmas

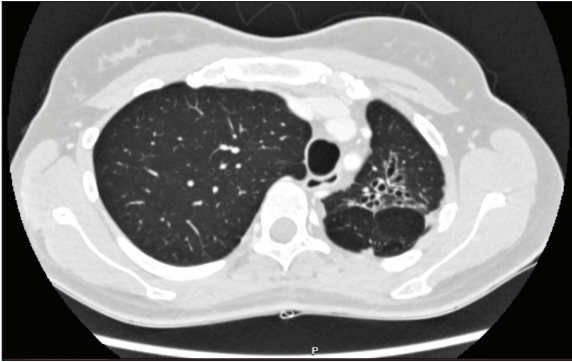
**Santrumpos:** ABPA – alerginė bronchopulmoninė aspergiliozė, MRSA – meticilinui atsparus *Staphylococcus aureus*, NTM – netuberkuliozės mikobakterijos, PCD – pirminė ciliarinė diskinezija, RA – reumatoidinis artritas, UŽL – uždegiminė žarnyno liga. Šaltinis: K. Gruffydd-Jones et al. Primary care implications of the British Thoracic Society Guidelines for bronchiectasis in adults 2019, NPJ Prim Care Respir Med, vol. 29, no. 1, p. 24, Jun. 2019.



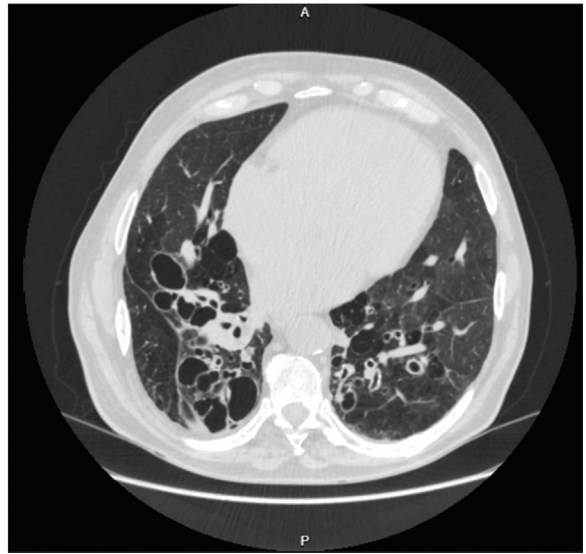


**4 schema.** Gydymo taktika, kai ligoniams būdingi dažni bronchektazių paūmėjimai

Šaltinis: K. Gruffydd-Jones et al. Primary care implications of the British Thoracic Society Guidelines for bronchiectasis in adults 2019, NPJ Prim Care Respir Med, vol. 29, no. 1, p. 24, Jun. 2019.



**1 pav.** Krūtinės ląstos kompiuterinė tomograma. Bronhektazės, įgimta kairiojo plaučio hipoplazija. Kairysis plautis yra sumažėjusios apimties, tarpuplautis dislokavęs į kairę. Kairiajame plautyje bronchų spindžiai prasiplėtę, sienelės sustorėjusios, pavieniai subpleuriniai židiniai (Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų medžiaga)



**2 pav.** Krūtinės ląstos kompiuterinė tomograma. Abiejų plaučių cistinės bronhektazės ir sunki lėtinė obstrukcinė plaučių liga. Abiejų plaučių oringumas netolygus ir sumažėjęs, panlobulinė emfizema, abiejų plaučių dauginės cistinės bronhektazės, matomos sustorėjusios bronchų sienelės ir peribronchinė infiltracija. (Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų medžiaga).

## Literatūra

1. J. D. Chalmers et al., "The EMBARC European Bronchiectasis Registry: protocol for an international observational study," *ERJ Open Res.*, vol. 2, no. 1, Jan. 2016, doi: 10.1183/23120541.00081-2015.
2. S. K. Visser et al., "Australian adults with bronchiectasis: The first report from the Australian Bronchiectasis Registry," *Respir. Med.*, vol. 155, pp. 97–103, Aug. 2019, doi: 10.1016/j.rmed.2019.07.016.
3. C. S. Haworth et al., "Inhaled liposomal ciprofloxacin in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis and chronic lung infection with *Pseudomonas aeruginosa* (ORBIT-3 and ORBIT-4): two phase 3, randomised controlled trials," *Lancet Respir. Med.*, vol. 7, no. 3, pp. 213–226, Mar. 2019, doi: 10.1016/S2213-2600(18)30427-2.
4. A. De Soyza et al., "RESPIRE 1: a phase III placebo-controlled randomised trial of ciprofloxacin dry powder for inhalation in non-cystic fibrosis bronchiectasis," *Eur. Respir. J.*, vol. 51, no. 1, 2018, doi: 10.1183/13993003.02052-2017.
5. T. Aksamit et al., "RESPIRE 2: a phase III placebo-controlled randomised trial of ciprofloxacin dry powder for inhalation in non-cystic fibrosis bronchiectasis," *Eur. Respir. J.*, vol. 51, no. 1, 2018, doi: 10.1183/13993003.02053-2017.
6. A. Spinou et al., "The development and validation of the Bronchiectasis Health Questionnaire," *Eur. Respir. J.*, vol. 49, no. 5, 2017, doi: 10.1183/13993003.01532-2016.
7. A. L. Quittner et al., "A preliminary quality of life questionnaire-bronchiectasis: a patient-reported outcome measure for bronchiectasis," *Chest*, vol. 146, no. 2, pp. 437–448, Aug. 2014, doi: 10.1378/chest.13-1891.
8. Y. Ni, G. Shi, Y. Yu, J. Hao, T. Chen, and H. Song, "Clinical characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease with comorbid bronchiectasis: a systemic review and meta-analysis," *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, vol. 10, pp. 1465–1475, 2015, doi: 10.2147/COPD.S83910.
9. A. Padilla-Galo et al., "Factors associated with bronchiectasis in patients with uncontrolled asthma; the NOPES score: a study in 398 patients," *Respir. Res.*, vol. 19, no. 1, p. 43, 16 2018, doi: 10.1186/s12931-018-0746-7.



10. A. Chatzidionisyrou and A. I. Catrina, "The lung in rheumatoid arthritis, cause or consequence?" *Curr. Opin. Rheumatol.*, vol. 28, no. 1, pp. 76–82, Jan. 2016, doi: 10.1097/BOR.0000000000000238.
11. D. Cozzi et al., "Radiological Patterns of Lung Involvement in Inflammatory Bowel Disease," *Gastroenterol. Res. Pract.*, vol. 2018, p. 5697846, 2018, doi: 10.1155/2018/5697846.
12. E. Handley, C. H. Nicolson, M. Hew, and A. L. Lee, "Prevalence and Clinical Implications of Chronic Rhinosinusitis in People with Bronchiectasis: A Systematic Review," *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, vol. 7, no. 6, pp. 2004–2012.e1, Aug. 2019, doi: 10.1016/j.jaip.2019.02.026.
13. S. Finch, M. J. McDonnell, H. Abo-Leyah, S. Aliberti, and J. D. Chalmers, "A Comprehensive Analysis of the Impact of *Pseudomonas aeruginosa* Colonization on Prognosis in Adult Bronchiectasis," *Ann. Am. Thorac. Soc.*, vol. 12, no. 11, pp. 1602–1611, Nov. 2015, doi: 10.1513/AnnalsATS.201506-333OC.
14. D. Radovanovic et al., "A comprehensive approach to lung function in bronchiectasis," *Respir. Med.*, vol. 145, pp. 120–129, 2018, doi: 10.1016/j.rmed.2018.10.031.
15. K. Young, F. Aspestrand, and A. Kolbenstvedt, "High resolution CT and bronchography in the assessment of bronchiectasis," *Acta Radiol. Stockh. Swed.* 1987, vol. 32, no. 6, pp. 439–441, Nov. 1991.
16. M. C. Pasteur et al., "An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis," *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 162, no. 4 Pt 1, pp. 1277–1284, Oct. 2000, doi: 10.1164/ajrccm.162.4.9906120.
17. J. D. Chalmers et al., "The bronchiectasis severity index. An international derivation and validation study," *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 189, no. 5, pp. 576–585, Mar. 2014, doi: 10.1164/rccm.201309-1575OC.
18. K. Gruffydd-Jones et al., "Primary care implications of the British Thoracic Society Guidelines for bronchiectasis in adults 2019," *NPJ Prim. Care Respir. Med.*, vol. 29, no. 1, p. 24, Jun. 2019, doi: 10.1038/s41533-019-0136-8.
19. J. D. Chalmers, S. Aliberti, and F. Blasi, "Management of bronchiectasis in adults," *Eur. Respir. J.*, vol. 45, no. 5, pp. 1446–1462, May 2015, doi: 10.1183/09031936.00119114.
20. A. T. Hill et al., "British Thoracic Society Guideline for bronchiectasis in adults," *Thorax*, vol. 74, no. Suppl 1, pp. 1–69, 2019, doi: 10.1136/thoraxjnl-2018-212463.
21. E. Polverino et al., "European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis," *Eur. Respir. J.*, vol. 50, no. 3, 2017, doi: 10.1183/13993003.00629-2017.
22. A. B. Chang et al., "Chronic suppurative lung disease and bronchiectasis in children and adults in Australia and New Zealand Thoracic Society of Australia and New Zealand guidelines," *Med. J. Aust.*, vol. 202, no. 3, p. 130, Feb. 2015, doi: 10.5694/mjac14.00287.
23. M. Á. Martínez-García et al., "Spanish Guidelines on Treatment of Bronchiectasis in Adults," *Arch. Bronconeumol.*, vol. 54, no. 2, pp. 88–98, Feb. 2018, doi: 10.1016/j.arbres.2017.07.016.
24. L. K. Lewis, M. T. Williams, and T. S. Olds, "The active cycle of breathing technique: a systematic review and meta-analysis," *Respir. Med.*, vol. 106, no. 2, pp. 155–172, Feb. 2012, doi: 10.1016/j.rmed.2011.10.014.
25. L. J. Franks, J. R. Walsh, K. Hall, G. Jacuinde, S. Yerkovich, and N. R. Morris, "Comparing the Performance Characteristics of Different Positive Expiratory Pressure Devices," *Respir. Care*, vol. 64, no. 4, pp. 434–444, Apr. 2019, doi: 10.4187/respcare.06410.
26. A. L. Lee, C. J. Hill, C. F. McDonald, and A. E. Holland, "Pulmonary Rehabilitation in Individuals With Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis: A Systematic Review," *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, vol. 98, no. 4, pp. 774–782.e1, 2017, doi: 10.1016/j.apmr.2016.05.017.
27. Q. Qi, T. Li, J. C. Li, and Y. Li, "Association of body mass index with disease severity and prognosis in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis," *Braz. J. Med. Biol. Res. Rev. Bras. Pesqui. Medicas E Biol.*, vol. 48, no. 8, pp. 715–724, Aug. 2015, doi: 10.1590/1414-431X20154135.
28. M. J. McDonnell et al., "A qualitative synthesis of gastro-oesophageal reflux in bronchiectasis: Current understanding and future risk," *Respir. Med.*, vol. 141, pp. 132–143, 2018, doi: 10.1016/j.rmed.2018.06.031.
29. K.-A. F. O'Grady, A. W. Cripps, and K. Grimwood, "Paediatric and adult bronchiectasis: Vaccination in prevention and management," *Respirol. Carlton Vic*, vol. 24, no. 2, pp. 107–114, Feb. 2019, doi: 10.1111/resp.13446.
30. B. J. Tarrant et al., "Mucoactive agents for chronic, non-cystic fibrosis lung disease: A systematic review and meta-analysis," *Respirol. Carlton Vic*, vol. 22, no. 6, pp. 1084–1092, 2017, doi: 10.1111/resp.13047.
31. A. E. O'Donnell, A. F. Barker, J. S. Ilowite, and R. B. Fick, "Treatment of idiopathic bronchiectasis with aerosolized recombinant human DNase I. rhDNase Study Group," *Chest*, vol. 113, no. 5, pp. 1329–1334, May 1998, doi: 10.1378/chest.113.5.1329.
32. N. Kapur, H. L. Petsky, S. Bell, J. Kolbe, and A. B. Chang, "Inhaled corticosteroids for bronchiectasis," *Cochrane Database Syst. Rev.*, vol. 5, p. CD000996, 16 2018, doi: 10.1002/14651858.CD000996.pub3.

33. H. J. Jeong et al., "Effects of long-term bronchodilators in bronchiectasis patients with airflow limitation based on bronchodilator response at baseline," *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, vol. 11, pp. 2757–2764, 2016, doi: 10.2147/COPD.S115581.
34. A. Sheikh, D. Nolan, and M. Greenstone, "Long-acting beta-2-agonists for bronchiectasis," *Cochrane Database Syst. Rev.*, no. 4, p. CD002155, 2001, doi: 10.1002/14651858.CD002155.
35. T. Lasserson, K. Holt, D. Evans, and M. Greenstone, "Anticholinergic therapy for bronchiectasis," *Cochrane Database Syst. Rev.*, no. 4, p. CD002163, 2001, doi: 10.1002/14651858.CD002163.
36. D. J. Serisier et al., "Inhaled, dual release liposomal ciprofloxacin in non-cystic fibrosis bronchiectasis (ORBIT-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial," *Thorax*, vol. 68, no. 9, pp. 812–817, Sep. 2013, doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-203207.
37. M. P. Murray et al., "A randomized controlled trial of nebulized gentamicin in non-cystic fibrosis bronchiectasis," *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 183, no. 4, pp. 491–499, Feb. 2011, doi: 10.1164/rccm.201005-0756OC.
38. C. Wong et al., "Azithromycin for prevention of exacerbations in non-cystic fibrosis bronchiectasis (EMBRACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial," *Lancet Lond. Engl.*, vol. 380, no. 9842, pp. 660–667, Aug. 2012, doi: 10.1016/S0140-6736(12)60953-2.
39. J. Altenburg et al., "Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BAT randomized controlled trial," *JAMA*, vol. 309, no. 12, pp. 1251–1259, Mar. 2013, doi: 10.1001/jama.2013.1937.
40. D. J. Serisier et al., "Effect of long-term, low-dose erythromycin on pulmonary exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BLESS randomized controlled trial," *JAMA*, vol. 309, no. 12, pp. 1260–1267, Mar. 2013, doi: 10.1001/jama.2013.2290.
41. J. Altenburg, C. S. de Graaff, T. S. van der Werf, and W. G. Boersma, "Immunomodulatory effects of macrolide antibiotics - part 1: biological mechanisms," *Respir. Int. Rev. Thorac. Dis.*, vol. 81, no. 1, pp. 67–74, 2011, doi: 10.1159/000320319.
42. H. Levert et al., "Azithromycin impact on neutrophil oxidative metabolism depends on exposure time," *Inflammation*, vol. 22, no. 2, pp. 191–201, Apr. 1998, doi: 10.1023/a:1022340107017.
43. G. B. Rogers, K. D. Bruce, M. L. Martin, L. D. Burr, and D. J. Serisier, "The effect of long-term macrolide treatment on respiratory microbiota composition in non-cystic fibrosis bronchiectasis: an analysis from the randomised, double-blind, placebo-controlled BLESS trial," *Lancet Respir. Med.*, vol. 2, no. 12, pp. 988–996, Dec. 2014, doi: 10.1016/S2213-2600(14)70213-9.