

Novosti u dijagnostici i liječenju bronhiektazija

Lusavec, Tena

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:393304>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-20**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Tena Lusavec

**Novosti u dijagnostici i liječenju
bronhiektazija**

Diplomski rad



Zagreb, 2020.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za plućne bolesti Jordanovac Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom doc. dr. sc. Andree Vukić Dugac, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

POPIS KRATICA

A1AT	alfa-1 antitripsin
ABPA	alergijska bronhopulmonalna aspergiloza
AE	akutna egzacerbacija
anti-CCP	antitijela na ciklički citrulinirani peptid
CF	cistična fibroza
CFTR	regulator transmembranske provodljivosti za cističnu fibrozu, od engl. <i>cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i>
CT	kompjuterizirana tomografija
ERS	Europsko respiratorno društvo, od engl. <i>European Respiratory Society</i>
FEV₁	forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi
FVC	forsirani vitalni kapacitet, od engl. <i>forced vital capacity</i>
GERB	gastroezofagealna refluksna bolest
HRCT	kompjuterizirana tomografija visoke rezolucije, od engl. <i>high-resolution computed tomography</i>
IL-1β	interleukin 1 β
IL-8	interleukin 8
KOPB	kronična opstruktivna plućna bolest
MAC	<i>Mycobacterium avium complex</i>
NTM	netuberkulozne mikobakterije
PCD	primarna cilijarna diskinezija
PPM	potencijalno patogeni mikroorganizmi
RA	reumatoidni artritis
RF	reumatoidni faktor
TNF-α	faktor nekroze tumora α , od engl. <i>tumor necrosis factor α</i>

SADRŽAJ

Sažetak

Summary

1. Uvod	1
2. Epidemiologija	2
3. Patogeneza i patofiziologija	3
3.1. Upala dišnih puteva i disfunkcija imunog odgovora	4
3.2. Strukturno oštećenje pluća	5
3.3. Poremećaj mukocilijarnog aparata	5
3.4. Kronična infekcija dišnih puteva	5
4. Mikrobiota i mikrobiom	7
4.1. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8
4.2. Netuberkulozne mikobakterije	8
5. Etiologija	9
5.1. Postinfektivni uzroci	9
5.2. Imunodeficijencije	10
5.3. Upalna stanja	10
5.4. Poremećaj mukocilijarnog klirensa	11
5.5. Prirođene abnormalnosti stijenke bronha	12
5.6. GERB i aspiracija	13
5.7. Ostali rjeđi uzroci	13
6. Klinička manifestacija	14
7. Bronhiektazije kao komorbiditet drugim bolestima	15
7.1. Astma	15
7.2. KOPB	15
7.3. Reumatoidni artritis i druge sistemske bolesti vezivnog tkiva	16
7.4. Kronični rinosinusitis	16
7.5. Upalne bolesti crijeva	16
7.6. Manjak alfa-1 antitripsina	17

8. Komorbiditeti i njihov utjecaj	18
9. Dijagnostika	19
9.1. Laboratorijske pretrage	20
9.2. Radiološka obrada	20
9.3. Ostale pretrage	23
10. Liječenje	25
10.1. Etiološko liječenje	25
10.2. Respiratorna fizioterapija	26
10.3. Mukoaktivne tvari	28
10.4. Dugotrajna antibiotska terapija	29
10.5. Eradikacija <i>P. aeruginosa</i>	31
10.6. Kirurško liječenje	32
10.7. Nove terapijske opcije	33
11. Akutne egzacerbacije	34
12. Procjena težine i prognoze bolesti	35
13. Zaključak	37
14. Zahvale	38
15. Literatura	39
16. Životopis	55

SAŽETAK

Novosti u dijagnostici i liječenju bronhiektazija

Tena Lusavec

Bronhiektazije su kronična progresivna bolest donjeg respiratornog trakta koju karakterizira trajno, abnormalno proširenje bronha. Značajan su socioekonomski teret jer povećavaju troškove zdravstvene skrbi i nepovoljno utječu na kvalitetu života. Epidemiološki podaci o bronhiektazijama nisu dovoljno jasni, ali uočen je porast prevalencije i stope hospitalizacija.

Danas se puno više zna o patogenezi i etiologiji bronhiektazija. Mehanizam nastanka je složen, a objašnjava se hipotezom začaranog kruga koja se temelji na međusobnom podržavanju upale, strukturnog oštećenja, poremećaja mukocilijarnog aparata i kronične infekcije. Najčešći patogeni organizmi u nastanku infekcije su *H. influenzae* i *P. aeruginosa*. Kronična infekcija *P. aeruginosa* rizični je čimbenik za lošiji klinički ishod. Etiologija bronhiektazija je heterogena. Prepoznati su brojni mogući uzroci, iako je i dalje visok udio bronhiektazija nepoznatog uzroka. Podležeći uzroci mogu biti postinfektivni, imunodeficijentna stanja, alergijske i upalne bolesti, i dr.

Najčešća klinička prezentacija bolesti uključuje kronični kašalj s obilnim iskašljavanjem i ponavljajuće respiratorne infekcije. Nedavno izdane smjernice jasno definiraju dijagnostičke postupke. Dijagnoza se postavlja klinički, a potvrđuje radiološki HRCT uređajem. Zahvaljujući spoznajama o liječenju bronhiektazija u CF-u i studijama o bronhiektazijama bez CF-a, po prvi su puta izdane jasne i sistematizirane preporuke za liječenje. Cilj liječenja je zaustavljanje patogenetskog začaranog kruga i prevencija egzacerbacija. Također, važno je liječiti podležeći uzrok.

Za procjenu težine i prognoze bronhiektazija koriste se sustavi BSI, FACED i BACI.

Ključne riječi: bronhiektazije, dijagnostika, liječenje, makrolidi, inhalacijski antibiotici

SUMMARY

New developments in the diagnosis and treatment of bronchiectasis

Tena Lusavec

Bronchiectasis is a chronic progressive disease of the lower respiratory tract characterized by permanent, abnormal bronchial dilatation. It presents a large socioeconomic burden because it increases the cost of healthcare and has a negative impact on quality of life. Epidemiological data about bronchiectasis is unclear, but an increase in prevalence and rate of hospitalization has been observed.

Nowadays there is more knowledge about the pathogenesis and etiology of bronchiectasis. The mechanism of occurrence is complex and is explained using the vicious cycle hypothesis which is based on the mutual support of inflammation, structural damage, impaired mucociliary clearance and chronic infection. The most common pathogens that contribute to the infection are *H. influenzae* and *P. aeruginosa*. Chronic *P. aeruginosa* infection is a risk factor for a worse clinical outcome. The etiology of bronchiectasis is heterogeneous. Many potential causes have been identified, even though there is still a large percentage of bronchiectasis with an unknown cause. The underlying causes can be postinfectious, immunodeficient states, allergic and inflammatory diseases, etc.

The most common clinical presentation of the disease includes chronic cough with copious expectoration and recurrent respiratory infections. Recently published guidelines clearly define the diagnostic workup. The diagnosis is set clinically and confirmed radiologically using HRCT. Thanks to discoveries in treatment of bronchiectasis in CF and studies about bronchiectasis without CF, for the first time clear and systematized treatment guidelines have been published. The goal of treatment is to break the pathogenic vicious circle and to prevent exacerbations. Also, treatment of the underlying cause is important.

Bronchiectasis severity and prognosis is estimated using the BSI, FACED and BACI systems.

Keywords: bronchiectasis, diagnosis, treatment, macrolides, inhaled antibiotics

1. Uvod

Bronhiektazije su kronična respiratorna bolest progresivnog tijeka koju obilježavaju ireverzibilno prošireni bronhi srednje veličine. Najčešće se manifestiraju kroničnim kašljem s pretjeranim stvaranjem sekreta i čestim respiratornim infekcijama. Uobičajeno ih se u literaturi na engleskom jeziku može naći pod nazivom "*non-cystic fibrosis bronchiectasis*". Dakle, riječ je o bronhiektazijama koje nisu povezane s cističnom fibrozom (CF), odnosno javljaju se u bolesnika koji ne boluju od CF-a (1).

Bronhiektazije su dugi niz godina bile zanemarena i podcijenjena bolest, što zbog nedostupnosti dijagnostičkih metoda (kompjuterizirane tomografije (CT)), što zbog nepostojanja adekvatne terapije. Skrivale su se pod dijagnozom kronične opstruktivne plućne bolesti (KOPB), posttuberkuloznih promjena i sličnih stanja te su smatrane takozvanom "*orphan disease*" (2). To je naziv za bolest koja se javlja u vrlo malom broju slučajeva, bolest neznčajne prevalencije, stoga se ne smatra podobnom za razvoj lijekova koji bi se koristili u terapiji. Takve bolesti nisu dovoljno istražene, za njih ne postoji specifična terapija i ne predstavljaju područje interesa znanstvenicima i kliničarima. Međutim, ispostavilo se da je stvarna prevalencija bronhiektazija mnogo veća od onoga što se pretpostavljalo, štoviše, uočen je porast prevalencije (3).

Bolesnici s bronhiektazijama imaju lošiju kvalitetu života od opće populacije, a to se povezuje s kroničnom infekcijom *P. aeruginosa*, brojem egzacerbacija, slabijom plućnom funkcijom, većim strukturnim oštećenjem, većim stupnjem dispneje i pojavom zatajenja disanja. Kvaliteta života može se ispitati pomoću različitih upitnika. Najčešće su korišteni *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ), *Leicester Cough Questionnaire* (LCQ) i *Quality of Life-Bronchiectasis questionnaire* (QOL-B) (4).

Bronhiektazije su značajan uzrok morbiditeta i mortaliteta. Predstavljaju velik teret za društvo i za pojedinca. Bolesnici s bronhiektazijama zahtijevaju česte hospitalizacije i dulje bolničko liječenje (prosječnog trajanja 2–17 dana). Navedeno dovodi do porasta troškova zdravstvene skrbi, a troškovi dodatno rastu tijekom akutne egzacerbacije (AE) (5).

Posljednjih 10-ak godina bronhiektazije se ozbiljnije istražuju i razvijaju se preciznije dijagnostičke i terapijske metode. Stoga su odnedavno, po prvi puta, izdane preporuke kojima je jasno definirana dijagnostika i terapija (6).

2. Epidemiologija

U literaturi nema mnogo podataka o incidenciji i prevalenciji bronhiektazija i ne postoje sistematizirani podaci koji bi dali jasniju sliku o učestalosti i proširenosti bolesti u populaciji. Nadalje, bronhiektazije često ostaju neprepoznate ili krivo klasificirane pod dijagnozom drugih kroničnih plućnih bolesti (najčešće astme ili KOPB-a) što pridonosi podcjenjivanju prevalencije (7). Većina postojećih studija ukazuje na porast navedenih epidemioloških parametara. Incidencija u Ujedinjenom Kraljevstvu 2013. godine iznosila je 35/100000 u žena i 30/100000 u muškaraca, dok je prevalencija bila 566/100000 u žena i 486/100000 u muškaraca (8). U SAD-u zabilježen je godišnji porast bronhiektazija od 8,7% u osmogodišnjem razdoblju (3). Incidencija je 2013. godine iznosila 29/100000 (34/100000 u žena, 23/100000 u muškaraca), a prevalencija od 139/100000 do 213/100000 (9). Osim toga, uočen je rast stope hospitalizacija povezanih s bronhiektazijama od 3% godišnje (10, 11). Viša prevalencija zabilježena je u osoba ženskog spola i starijih osoba, odnosno postoji povećanje prevalencije s porastom životne dobi (8, 9, 10). Postavlja se pitanje radi li se o stvarnom povećanju prevalencije ili se mogući uzorci navedenih rezultata kriju u češćoj primjeni CT-a te sve većoj svijesti kliničara o bronhiektazijama kao zasebnom patološkom entitetu.

3. Patogeneza i patofiziologija

Mehanizam nastanka bronhiektazija kompleksan je i još uvijek nedovoljno istražen. Unatoč novijim studijama koje pokušavaju rasvijetliti podlogu bronhiektazija, u središtu razumijevanja nastanka i napredovanja bolesti još uvijek se nalazi općeprihvaćen Coleov model začaranog kruga (slika 3.1).



Slika 3.1: Coleov model začaranog kruga

Četiri su glavne sastavnice ciklusa: upala dišnih puteva, strukturno oštećenje, poremećaj mukocilijarnog aparata i kronična infekcija. Prema tom modelu organizam koji je podložan reagira snažnom upalom na infekciju ili ozljedu tkiva, odnosno noks iz unutarnje ili vanjske okoline. Snažna, neutrofilima posredovana, nekrotizirajuća upala djeluje razarajuće na bronhalno tkivo citokinima i neutrofilnim proteazama te nastaje strukturno oštećenje dišnih puteva. Navedeni medijatori upale oštećuju vlakna elastina i ostala potporna tkiva, mijenjajući strukturu i arhitekturu bronha. Neutrofili, odnosno neutrofilna elastaza (12, 13) djeluje i tako što usporava pokretanje cilija te potiče hipersekreciju sluzi. Upala i strukturne abnormalnosti pogoduju nastanku poremećaja mukocilijarnog aparata i zadržavanju sluzi, koja je u takvim uvjetima dobra podloga za razmnožavanje bakterija, tj. njihovu kolonizaciju. Bakterijski produkti (toksini) dodatno oštećuju dišne puteve. Nastaje kronična infekcija koja podržava kroničnu upalu i krug se

zatvara. Nastavlja se progresivno oštećenje dišnih puteva uz ponavljajuće infekcije (14).

Bolesnik može „ući” u krug na bilo kojoj razini, ovisno o podležućem stanju (etiologiji). Taj je model ujedno i okosnica terapijskih ciljeva i djelovanja. Postojećom terapijom pokušava se zaustaviti pojedina sastavnica i tako prekinuti začarani krug.

3.1. Upala dišnih puteva i disfunkcija imunog odgovora

Dišni putevi bolesnika s bronhiektazijama ispunjeni su upalnim stanicama, što je posebno uočljivo kod bolesnika s težom kliničkom slikom (15). Upalni infiltrat rezultat je proupalnih aktivnosti i neadekvatnog protuupalnog odgovora (16). Neutrofili dominiraju u upalnom infiltratu, iako je u do 30 % bolesnika moguć nalaz eozinofilije (17). Brojni oslobođeni citokini, kemokini i medijatori upale (interleukin 8 (IL-8), leukotrien B₄ (LTB₄), faktor nekroze tumora α , od engl. *tumor necrosis factor* α (TNF- α), interleukin 1 β (IL-1 β)) privlače neutrofile u dišne puteve. U sputumu i bronhoalveolarnom lavatu pronađene su visoke vrijednosti neutrofilne elastaze, matriks metaloproteinaze i mijeloperoksidaze – neutrofilnih proteaza sa snažnim antimikrobnim djelovanjem (18, 19, 20). Navedeni enzimi ujedno djeluju destruktivno na zdrava tkiva – hrskavicu, mišićna te poglavito elastična vlakna. Tako dolazi do slabljenja potpornih struktura i dilatacije bronha.

Unatoč brojnim neutrofilima, nema adekvatnog odgovora na bakterijsku infekciju. Smatra se da djelovanjem neutrofilne elastaze na komplement i IgG ili na njihove receptore nastaje poremećaj u fagocitozi neutrofila (21).

Aktivnost neutrofilne elastaze u sputumu pokazuje međusobnu povezanost s težinom bolesti, vrijednošću forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi (FEV₁), odnosno plućnom funkcijom, obilnošću sputuma i radiološkim nalazom. Pretjerana neutrofilima posredovana upala povezuje se i s većom učestalošću egzacerbacija te ubrzanim slabljenjem plućne funkcije (22).

O ulozi makrofaga u bronhiektazijama ne zna se mnogo, ali i njihov broj raste razmjerno težini bolesti. Makrofagi utječu na broj neutrofila otpuštanjem neutrofilnih kemoatraktanata. Osim njih, u području upale u dišnim putevima nakupljaju se i limfociti (23).

3.2. Strukturno oštećenje pluća

Promjene u strukturi i arhitekturi bronha uključuju proširenje i zadebljanje stijenke bronha, kao posljedicu kronične nekrotizirajuće upale.

Bronhi su u promjeru veći, lumen je ispunjen gustim mukopurulentnim sadržajem. Ulcerirana mukoza prožeta je kroničnim upalnim infiltratom i limfocitima, a ponekad je moguće uočiti promjene kao što su pločasta metaplazija i pseudostratifikacija. Stanice respiratornog epitela oštećene su i djelomično nedostaju. Stijenka je zadebljana uslijed edema, upale i neovaskularizacije, a u slučaju kronične bolesti u okolnom intersticiju moguć je nalaz peribronhalne fibroze i emfizema (24).

3.3. Poremećaj mukocilijarnog aparata

Mukocilijarni aparat svojim mehaničkim djelovanjem jedno je od primarnih oružja u borbi protiv mikroorganizama. Ako zakaže, olakšana je kolonizacija patogenih organizama i nastanak infekcije. U bolesnika s bronhiektazijama često postoji poremećaj rada tog važnog mehanizma. On se ogleda u disfunkciji cilija te pojačanom stvaranju i povećanoj viskoznosti sluzi. Disfunkcija cilija jednim dijelom može biti genetski uvjetovana (kao kod primarne cilijarne diskinezije (PCD)), ali smatra se da može nastati i sekundarno kao posljedica kronične infekcije i upale (25). Bakterijska infekcija zajedno s neutrofilnom elastazom i ostalim produktima neutrofila djeluje razarajuće na stanice s cilijama, onemogućujući učinkovito čišćenje dišnih puteva (12).

Razvojem molekularne biologije i tehnologije sekvenciranja genoma sve se više istražuju geni, odnosno mutacije gena koje bi mogle imati ulogu u podložnosti bronhiektazijama i njihovom nastanku. Primjerice, u nekim je istraživanjima pronađena veća učestalost mutacije gena za regulator transmembranske provodljivosti za cističnu fibrozu (CFTR) u bolesnika s bronhiektazijama koji ne boluju od CF-a, dok druga istraživanja ne ukazuju na postojanje poveznice između bronhiektazija bez CF-a i mutacije CFTR gena (26, 27). U potonjim istraživanjima učestalost mutacije u bolesnika nije se mnogo razlikovala od učestalosti u općoj populaciji.

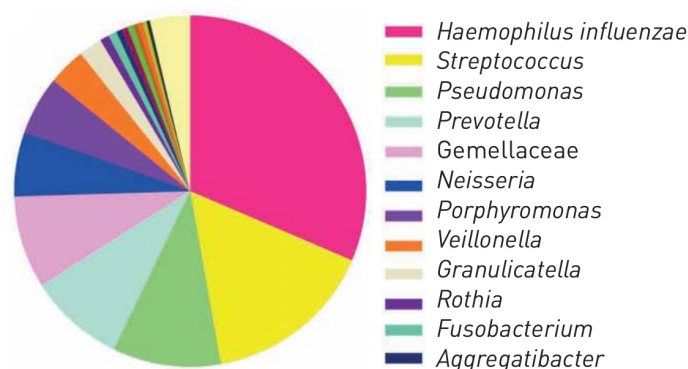
3.4. Kronična infekcija dišnih puteva

Kronična infekcija glavni je pokretač neutrofilne upale u dišnim putevima. Najčešće se radi o bakterijskoj infekciji, ali uzročnici infekcije mogu biti i drugi patogeni organizmi – netuberkulozne mikobakterije (NTM) (koje mogu sudjelovati i etiološki u nastanku

bronhiektazija), virusi i gljivice, iako se o njihovoj ulozi u bronhiektazijama trenutno ne zna mnogo (28, 29). Patogene bakterije prilagođavaju se uvjetima u dišnim putevima i perzistiraju na razne načine izbjegavajući antimikrobni imuni odgovor organizma domaćina, primjerice stvaranjem biofilma ili gubitkom faktora virulencije. Bakterije koje češće uzrokuju kroničnu infekciju su *Haemophilus influenzae* i *Pseudomonas aeruginosa*. Ostale bakterije koje je moguće izolirati su *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* i enterobakterije. U bronhiektatičnim plućima infekciju uzrokuju netipabilni sojevi *H. influenzae*, koji su čest i važan patogeni mikroorganizam u KOPB-u (30). Klinički je najznačajniji patogen *P. aeruginosa*, čija se prisutnost u dišnim putevima oboljelih vezuje uz lošiju prognozu, tj. veću učestalost egzacerbacija, lošiju kvalitetu života i porast mortaliteta (31).

4. Mikrobiota i mikrobiom

Novije molekularne metode mikrobiološke analize poput sekvenciranja 16S ribosomske RNA i metagenomskog sekvenciranja omogućile su bolji i precizniji uvid u mikrobiomsku zajednicu koja nastanjuje pluća. Bakterije koje većinom nastanjuju pluća zdravih individualaca su iz rodova *Streptococcus*, *Prevotella* i *Veillonella*, a u manjoj su mjeri zastupljeni rodovi *Haemophilus* i *Neisseria* (32). Strukturna oštećenja i bolesti pluća kao što su bronhiektazije mijenjaju uvjete za rast bakterija te tako pospješuju promjene u plućnoj mikrobioti. U bolesnika s bronhiektazijama pronađeno je 140 različitih bakterija (slika 4.1), a one koje su prisutne češće i u većem broju su ujedno bakterije koje uzrokuju kroničnu infekciju – *P. aeruginosa*, *H. influenzae* i *S. pneumoniae* (33).



Slika 4.1: Profil mikrobioma u bronhiektatičnim plućima; slika iz (34), korištena prema CC-BY-NC^a licenci, izrezana iz originala

^a<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

U bronhiektatičnim plućima prisutna je disbioza i gubitak raznolikosti. Disbiozi, odnosno abnormalnoj mikrobioti pogoduju razni čimbenici. Bolesti gornjeg dijela respiratornog trakta, gastroezofagealna refluksna bolest (GERB), poremećaj gutanja, virulencija i epitelijalna adherencija bakterija pridonose imigraciji bakterija u dišne puteve, a smanjenju eliminacije bakterija pogoduju cilijarna disfunkcija, mukozni čepovi i zadržavanje sluzi, stvaranje biofilma i neadekvatan imuni odgovor domaćina. Gubitak raznolikosti može se očitovati kao gubitak bogatstva različitih bakterijskih rodova ili kao gubitak jednakosti u kojem postoji predominacija jednih nad drugim bakterijskim zajednicama. Dominacija *H. influenzae* i *P. aeruginosa* u mikrobiomu povezuje se s većim brojem egzacerbacija i težim oblicima bolesti (34).

4.1. *Pseudomonas aeruginosa*

Pseudomonas aeruginosa glavni je i najznačajniji patogeni mikroorganizam koji se može naći u većine bolesnika s bronhiektazijama. Učestalost ovog patogena u kroničnoj infekciji dišnih puteva u bronhiektazijama je 15% (35). Kako bi se zadržao i kolonizirao dišne puteve, prilagođuje se uvjetima domaćina i izbjegava imuni odgovor stvaranjem biofilma, mutacijama gena („loss-of-function” mutacije) i modulacijama faktora virulencije (36). Stvaranjem biofilma bakterijska je zajednica zaštićena od obrambenih mehanizama domaćina i rezistentnija na antibiotike. U bolesnika s učestalijim egzacerbacijama, ozbiljnijim radiološkim nalazom, značajnijom dispnejom i prijašnjom izloženošću antibioticima nerijetko se izoliraju rezistentni sojevi *P. aeruginosa* (37). Kronična infekcija *Pseudomonasom* u usporedbi s infekcijom drugim potencijalno patogenim mikroorganizmima (PPM) pokazala se kao rizični čimbenik za lošiji klinički ishod. Infekcija *Pseudomonasom* utječe na nalaz spirometrije (niži FEV₁ i forsirani vitalni kapacitet (FVC)), a u toj je skupini bolesnika uočeno i brže slabljenje plućne funkcije (38). *P. aeruginosa* povezuje se s porastom broja egzacerbacija i hospitalizacija te lošijom kvalitetom života. Nadalje, kombinacija kronične infekcije i učestalih egzacerbacija dovodi do porasta stope mortaliteta (35).

4.2. Netuberkulozne mikobakterije

Netuberkulozne mikobakterije mogu biti uzrok, ali i posljedica bronhiektazija. Sveprisutne su u okolišu, nalaze se u vodi i tlu, a obično koloniziraju i izazivaju infekciju u bolesnika s kroničnim plućnim bolestima. Oštećenje epitela i poremećaj mukocilijarnog aparata koji omogućuju adherenciju te poremećen prirođeni i stečeni imuni odgovor domaćina mogući su patogenetski mehanizmi u podlozi NTM infekcije u bolesnika s bronhiektazijama. Najčešće izolirana NTM u bronhiektazijama je *Mycobacterium avium complex*, a bronhiektatična pluća mogu biti kolonizirana brojnim različitim sojevima *Mycobacterium avium complex*-a (MAC). Osim izolirane NTM infekcije česta je i koinfekcija s drugim bakterijama ili mikobakterijama. U većine bolesnika s NTM infekcijom pridruženi je patogen *P. aeruginosa* (39).

5. Etiologija

U prošlosti bronhiektazije su najčešće bile posljedica infektivnih bolesti, primjerice tuberkuloze ili dječjih bolesti (hripavac, ospice). Danas su infekcije sve rjeđi uzročni čimbenik, s obzirom na preventivne programe cijepljenja od najranije dobi. Cistična fibroza sve donedavno bila je vodeći uzrok bronhiektazija diljem svijeta (40), međutim napretkom dijagnostike i terapije sve se više prepoznaju bronhiektazije koje nisu povezane s CF-om.

Do danas su prepoznata brojna podležuća stanja koja mogu dovesti do nastanka bronhiektazija i bolesti koje češće koegzistiraju s bronhiektazijama. Unatoč tome, u oko polovice bolesnika ne zna se točan uzrok, dakle radi se o idiopatskim bronhiektazijama (41). Bronhiektazije se označavaju idiopatskima ako su svi testovi za druge poznate uzroke negativni. Od poznatih uzroka najčešći su postinfektivni uzroci, a slijede ih imunodeficijencije, alergijska bronhopulmonalna aspergiloza (ABPA), PCD te ostali manje česti uzroci. Sve etiologije imaju svoju ulogu u narušavanju obrane domaćina i može ih se podijeliti prema djelovanju na pojedinu sastavnicu patogenetskog začaranog kruga. Primjerice, u PCD-u postoji strukturni defekt cilija, a u CF-u zbog dehidracije epitelijalne površine promijenjena je konzistencija sluzi. Oboje dovodi do poremećaja mukocilijarnog aparata. Razna upalna stanja kao što je ABPA ili sistemske bolesti vezivnog tkiva (reumatoidni artritis (RA)) djeluju proupalno na dišne puteve. Kongenitalne anatomske anomalije, intersticijske bolesti pluća i plućna fibroza bolesti su koje dovode do strukturnih oštećenja dišnih puteva. Tumori, strana tijela i limfadenopatija dovode do mehaničke opstrukcije i nastanka fokalnih bronhiektazija (42). Otkrivanje uzroka bronhiektazija može uvelike biti korisno jer poznavanje uzroka utječe i mijenja tijek obrade i terapijski pristup bolesniku.

5.1. Postinfektivni uzroci

Postinfektivne bronhiektazije definiraju se postojanjem teže respiratorne infekcije (teža bakterijska pneumonija s komplikacijama, hripavac, ospice) u anamnezi bolesnika i pojavom simptoma bronhiektazija nakon infekcije. Udio bolesnika s postinfektivnom etiologijom je oko 30 %, a učestalost je još veća u zemljama u razvoju. Najviše je bolesnika s posttuberkuloznim bronhiektatičnim promjenama. Udio postinfektivnih bronhiektazija smanjuje se cijepljenjem protiv ospica, hripavca i pneumokoka u dječjoj dobi te pravodobnom i pravilnom primjenom antibiotske terapije (43, 44, 45). NTM,

kako što je ranije spomenuto, također je mogući uzročnik bronhiektazija. Dijagnoza NTM infekcije postavlja se na temelju kliničke verifikacije respiratornih simptoma, karakterističnog radiološkog nalaza na kompjuteriziranoj tomografiji visoke rezolucije (HRCT) (tubularne bronhiektazije u području srednjeg režnja ili lingule) i pozitivnih mikobakterioloških kultura sputuma (46).

5.2. Imunodeficijencije

Primarne i sekundarne imunodeficijencije pojavljuju se u oko 5% bolesnika (45). U slučaju primarne imunodeficijencije najčešće se radi o poremećajima stvaranja protutijela – hipogamaglobulinemijama. Osim obične varijabilne imunodeficijencije (CVID, od engl. *common variable immune deficiency*) kojoj je obilježje niska razina imunoglobulina, moguće su i izolirane hipogamaglobulinemije u kojima manjka pojedine klase imunoglobulina – IgG, IgA ili IgM (47). Imunodeficijencija može nastati i sekundarno kao posljedica HIV ili HTLV-1 infekcije, imunosupresivne terapije ili hematološke maligne bolesti, primjerice limfoma, multiplog mijeloma ili kronične limfocitne leukemije (48). U postavljanju dijagnoze imunodeficijencije kao uzroka bronhiektazija može poslužiti određivanje razine serumskih imunoglobulina i mjerenje razine specifičnih protutijela na kapsularne polisaharide *S. pneumoniae*, točnije test imunizacije 23-valentnim pneumokoknim polisaharidnim cjepivom. Kako bi se odredilo postoji li neadekvatno stvaranje protutijela, potrebno je izmjeriti razinu protutijela na pneumokok. Ako je razina niska, bolesnik prima pneumokokno polisaharidno cjepivo. Nakon nekoliko tjedana ponovno se izmjeri razina specifičnih protutijela. Postvaccinalno izmjerene razine protutijela koje su niže od graničnih vrijednosti očekivanih u zdravih osoba, odnosno neodgovarajuća razina titra specifičnih IgG protutijela može ukazivati na imunodeficijenciju kao što je CVID ili deficijencija specifičnih polisaharidnih protutijela (SPAD) (41, 48).

5.3. Upalna stanja

ABPA

Učestalost ABPA-e među uzrocima bronhiektazija je oko 3% (45). ABPA je alergijska plućna bolest koja nastaje uslijed preosjetljivosti na plijesan *Aspergillus fumigatus* u oboljelih od astme ili CF-a. Snažan imuni odgovor izaziva bronhospazam i stvaranje mukoznih čepova unutar bronha. To u konačnici može potaknuti nastanak bronhiektazija

u proksimalnim bronhima (49). Dijagnoza ABPA-e, osim simptoma astme u anamnezi, može se postaviti na temelju kriterija prikazanih u tablici 5.1.

Tablica 5.1: Dijagnostički kriteriji za ABPA-u (prilagođeno prema (50))

predisponirajuće bolesti	astma, CF
obligatorni kriteriji	pozitivan kožni test na <i>Aspergillus</i> ili povišen specifični IgE visok ukupni IgE >1000 IU/ml
ostali kriteriji (potrebna barem 2)	pozitivan test na precipitine ^a rendgenski nalaz periferna eozinofilija

^aIgG protutijela specifična za *A. fumigatus*

Reumatoidni artritis

Reumatoidni artritis među rjeđim je etiološkim čimbenicima bronhiektazija. Česta ekstraartikularna manifestacija RA-a je intersticijska bolest pluća u sklopu koje nastaju trakcijske bronhiektazije kao posljedica promjena u intersticiju (51). U slučaju sumnje na ovu etiologiju mogu se odrediti reumatoidni faktor (RF) i antitijela na ciklički citrulinirani peptid (anti-CCP). Naime, u bolesnika s bronhiektazijama češći je nalaz RF-a nego u populaciji zdravih osoba, a uz pozitivan nalaz RF-a moguć je i pozitivan nalaz anti-CCP protutijela (52).

5.4. Poremećaj mukocilijarnog klirensa

Primarna cilijarna diskinezija

PCD je genetska bolest koja se najčešće nasljeđuje autosomno recesivno, a u osnovi se nalazi poremećaj u građi cilija. S obzirom na to da je time narušena cilijarna funkcija, slaba pokretljivost dovodi do zastoja sluzi, poremećaja mukocilijarnog aparata i kronične upale gornjih i donjih dišnih puteva (kronična rinoreja, sinusitis, bronhitis, pneumonije, upale srednjeg uha). Nerijetko uz kroničnu upalu respiratornog trakta (kronični sinusitis) i posljedične bronhiektazije postoji neplodnost u muškaraca i situs viscerum inversus. Navedeni trijas obilježje je Kartagenerovog sindroma (53). Učestalost PCD-a među uzrocima bronhiektazija je oko 3% (45). Testovi kojima je moguće postaviti dijagnozu PCD-a su gensko testiranje, mjerenje nazalnog dušičnog oksida (nNO), čije su razine

niske u PCD-u, te analiza videomikroskopijom velike brzine (HSVMA) i transmisijski elektronski mikroskop (TEM), koji se koriste za uvid u strukturu i funkciju cilija (54).

Cistična fibroza

Iako je ovdje riječ o bronhiektazijama koje nisu povezane s CF-om, ipak postoji mogućnost da je CF podležeći uzrok. Dio bolesnika prezentirat će se klasičnom slikom bolesti u ranoj dobi koja će se lako dijagnosticirati kliničkim i laboratorijskim nalazom, a drugi dio bolesnika razvit će blaži oblik bolesti kasnije u životu, što nije neobično jer je pronađeno više od 2000 različitih mutacija CFTR gena. Također, ponekad su bronhiektazije jedini nalaz CF-a u odraslih. Bronhiektazije u CF-u najčešće su lokalizirane u gornjim režnjevima, a u kulturi iskašljaja često se izolira *S. aureus* u dječjoj dobi, a *P. aeruginosa* u odraslih. U bolesnika u kojih se sumnja na CF kao uzrok bronhiektazija u odraslih može se izmjeriti koncentracija klorida u znoju (pilokarpinski ili znojni test) i zatražiti genska analiza CFTR lokusa (1).

Youngov sindrom

Youngov sindrom karakteriziraju bronhiektazije s kroničnim rinosinusitisom i opstruktivnom azoospermijom. Za nastanak bronhiektazija odgovoran je poremećaj mukocilijarnog aparata, ali nije pronađena abnormalnost u građi ili funkciji cilija. Smatra se kako je Youngov sindrom posljedica izloženosti živi u dječjoj dobi. U današnje vrijeme ovaj sindrom sve manje nalazi svoje mjesto među uzrocima bronhiektazija jer mu je s vremenom prevalencija postala sporadična, a pretpostavlja se da je to povezano sa smanjenjem uporabe žive zbog svoje toksičnosti u ljudskoj svakodnevici (41, 55).

5.5. Prirodene abnormalnosti stijenke bronha

Kongenitalni anomalni sindromi kao što su Williams-Campbellov sindrom (traheobronhomalacija, tj. prirodni nedostatak bronhalnih hrskavica), Mounier-Kuhnov sindrom (traheobronhomegalija) i plućna sekvestracija rijetki su uzročni čimbenici bronhiektazija u odraslih. Dijagnoza se postavlja na temelju karakterističnog nalaza na CT-u (1).

5.6. GERB i aspiracija

GERB i disfagija povezuju se s ponavljajućim aspiracijama, što je jedan od mogućih uzroka bronhiektazija. Disfagija i posljedična aspiracija mogu postojati u osoba promijenjenog mentalnog statusa (različiti neurološki/psihički poremećaji), ali isto tako mogu biti posljedica anatomskih abnormalnosti (traheoezofagealna fistula, posljedice zračenja u području glave i vrata i sl.). Izraženi simptomi GERB-a povezuju se s pogoršanjem težine bronhiektazija, odnosno slabijom plućnom funkcijom i opsežnijim radiološkim nalazom (56). Postojanje refluksa ili disfagije može se utvrditi videofluoroskopskom i fiberoptičkom endoskopskom procjenom akta gutanja, ezofagogastroduodenoskopijom te pH manometrijom (1).

5.7. Ostali rjeđi uzroci

Manjak alfa-1 antitripsina (A1AT) još je jedan genski poremećaj koji se vezuje uz bronhiektazije, međutim, zabilježen je kao etiološki čimbenik u <1 % bolesnika (41).

U bolesnika s policističnom bolešću bubrega radiološki je zabilježena veća pojavnost bronhiektazija, a uzrok bi mogla biti mutacija gena za protein policistin-1, koji se normalno eksprimira u pokretnim cilijama epitela dišnih puteva (57).

Intersticijske bolesti pluća i fibroza mogu dovesti do nastanka traksijskih bronhiektazija.

Bronhalna opstrukcija nakon aspiracije stranog tijela, uslijed tumora ili limfadenopatije može uzrokovati pojavu žarišnih postopstruktivnih bronhiektazija.

Sindrom žutih noktiju obilježavaju žuti, zadebljani nokti uz limfedem i pleuralni izljev, a iznimno je rijedak uzročni čimbenik bronhiektazija.

Inhalacija toksičnih tvari (klora, amonijaka) također može uzrokovati bronhiektazije izravno oštećujući bronhalnu stijenku (58).

6. Klinička manifestacija

Bronhiektazije se u većine bolesnika prezentiraju kroničnim produktivnim kašljem (98 % bolesnika) s iskašljavanjem obilne, guste sluzi svakodnevno (76 %) ili više puta tjedno (87 %). Produktivan kašalj može biti prisutan mjesecima ili godinama. Iskašljaj je u stabilnoj fazi bolesti obično sluzave konzistencije i bez specifičnog mirisa, no tijekom AE-a zbog bakterijske infekcije postaje mukopurulentan i neugodnog mirisa. Povremeno se uz mukozni sadržaj u iskašljaju mogu nalaziti primjese krvi (hemoptiza). Hemoptiza je posljedica neovaskularizacije arterija u oštećenoj bronhalnoj stijenci i najčešće nije opsežna. Ipak, prisutnost krvi u iskašljaju izaziva strah i zabrinutost u bolesnika i nerijedak je razlog javljanja liječniku.

Također, česte su ponavljajuće respiratorne infekcije. Bolesnici se mogu žaliti i na nedostatak zraka i zviždanje u plućima (engl. *wheezing*), pleuritičnu bol u prsima te na simptome kroničnog rinosinuitisa (70 % bolesnika) i umor (74 %).

Dispneja je kasni simptom koji se javlja u teškom obliku bolesti, u fazi fibroze i redukcije krvnih žila, a prisutna je u 62 % bolesnika.

Za razliku od KOPB-a koji se povezuje s dugogodišnjom izloženošću pušenju, bolesnici s bronhiektazijama uglavnom su nepušači ili imaju kratak „pušački staž” za koji nije vjerojatno da korelira s težinom i opsegom bolesti.

Fizikalni nalaz

Nalaz fizikalnog pregleda nije specifičan. Auskultacijski najčešće su čujni inspiratorni i ekspiratorni hropci (engl. *rhonchi*), krepitacije, ranije spomenuto zviždanje te lokalizirani bronhitički šumovi. Gubitak na tjelesnoj masi, pojava plućne hipertenzije i batićastih prstiju znak su kroniciteta i teške ili progredirajuće bolesti (59, 60).

7. Bronhiektazije kao komorbiditet drugim bolestima

Brojna istraživanja pokazuju povezanost učestalijeg pojavljivanja bronhiektazija u sklopu drugih patoloških entiteta. Poznavajući ovu činjenicu, pri pojavi kliničkih obilježja karakterističnih za bronhiektazije u bolesnika s takvom podležećom bolešću, može se postaviti sumnja i provesti dijagnostička obrada u svrhu potvrde bronhiektatičnih promjena na plućima. Bronhiektazije nisu rijetkost uz KOPB i astmu, pogotovo kada je riječ o teškoj bolesti, stoga se govori o sindromima preklapanja bronhiektazije/KOPB i bronhiektazije/astma (61). Također, uz sistemske bolesti vezivnog tkiva, kronični rinosinuitis, upalne bolesti crijeva i manjak A1AT-a zabilježeno je češće javljanje bronhiektazija.

7.1. Astma

U jednoj studiji u bolesnika s teškom astmom bronhiektazije su pronađene na nalazu CT-a u njih 24,8% (62). U drugoj je studiji prevalencija bronhiektazija u ispitivanoj skupini bolesnika s astmom neovisno o težini bolesti bila 3%. Međutim, u bolesnika s astmom i bronhiektazijama prevladavao je teži oblik bolesti, a porastao je i godišnji broj egzacerbacija astme te uporaba kortikosteroida i broj hospitalizacija zbog egzacerbacija (63, 64).

7.2. KOPB

Učestalost bronhiektazija na temelju nalaza HRCT-a u bolesnika s KOPB-om jako se razlikuje u dostupnoj literaturi, od 4% do 69%, a raste s težinom KOPB-a (65, 66). U bolesnika s KOPB-om i bronhiektazijama u odnosu na bolesnike samo s KOPB-om veći je dnevni volumen iskašljaja i više su vrijednosti upalnih parametara. Osim toga, u navedenoj skupini bolesnika češća je kolonizacija dišnih puteva PPM-om i izolacija *P. aeruginosa*. Bronhiektazije kao komorbidna bolest u KOPB-u povezuju se s povećanim brojem egzacerbacija, pogoršanjem opstrukcije dišnih puteva i plućne funkcije te posljedično svemu tome višim stopama mortaliteta (67).

7.3. Reumatoidni artritis i druge sistemske bolesti vezivnog tkiva

U gotovo identičnom rasponu variraju i brojke koje govore u prilog prevalenciji bronhiektazija na radiološkom nalazu u reumatoidnom artritisu (68, 69). Osim što se mogu pojaviti u bilo kojem stadiju RA-a, bronhiektazije čak mogu i prethoditi početku promjena karakterističnih za RA. Uspoređujući skupinu bolesnika s RA-om i koegzistirajućim bronhiektazijama i skupinu samo s RA-om, u prvoj je skupini zabilježeno više bolesnika s erozivnim promjenama na zglobovima šake i stopala te više vrijednosti RF-a i anti-CCP protutijela (70).

I u mnogim drugim bolestima veziva zabilježeno je pojavljivanje bronhiektazija. Od 60 bolesnika sa Sjögrenovim sindromom u njih 23 (38 %) pronađene su bronhiektazije na HRCT-u (71). Ankilozantni spondilitis može imati brojne ekstraartikularne manifestacije, uključujući zahvaćanje pluća. Bronhiektazije su zabilježene u 7 % bolesnika u studiji koja je obuhvaćala 55 ispitanika s ankilozantnim spondilitisom (72). Na nalazu HRCT-a prsnog koša oboljelih od sistemskog eritemskog lupusa moguće su različite abnormalnosti, među kojima i bronhiektazije u dijelu bolesnika (73). U bolesnika s Marfanovim sindromom nađene su blaže bronhiektatične (28 %) i bronhiektatične promjene (13 %), uglavnom ograničene na jedan plućni režanj (74).

7.4. Kronični rinosinitis

Iako je kronični sinusitis čest u bolesnika s bronhiektazijama i povezuje se s težim oblicima bolesti, opsežnijim radiološkim nalazom i lošijom kvalitetom života, u obrnutom slučaju nije tako. Naime, u svega 5,5 % onih koji boluju od kroničnog rinosinitisa pronađene su bronhiektazije (75, 76).

7.5. Upalne bolesti crijeva

U oboljelih od upalnih bolesti crijeva (ulceroznog kolitisa i Chronove bolesti) najčešća ekstraintestinalna respiratorna manifestacija su bronhiektazije (77). Dio studija sugerira učestalost bronhiektazija u manje od 10 % bolesnika (78, 79, 80). Nije rijetkost da se bronhiektazije simptomatski prezentiraju ubrzo nakon kirurškog liječenja upalnih bolesti crijeva, a smatra se da je mogući okidač prestanak imunosupresivne terapije (77, 81).

7.6. Manjak alfa-1 antitripsina

U skupini od 26 bolesnika s manjkom A1AT-a u njih 14 (svi s PiZZ fenotipom) radiološki su zabilježene bronhiektazije, uglavnom u gornjim plućnim režnjevima (82).

8. Komorbiditeti i njihov utjecaj

Istovremena komorbidna stanja česta su u bolesnika s bronhiektazijama i mogu negativno utjecati na kvalitetu života i preživljenje. Komorbiditeti pridonose progresiji bolesti i mortalitetu pogoršavanjem simptoma i radiološkog nalaza, povećavanjem broja egzacerbacija i hospitalizacija te slabljenjem plućne funkcije. Poznavajući stanja koja su visokorizična za porast stope mortaliteta, moguće je izvršiti probir onih bolesnika kojima je potrebno češće i detaljnije praćenje.

Pronađen je 81 različit komorbiditet, a među njima je 26 ukazivalo na značajnu razliku između preživjelih i preminulih bolesnika. U prosjeku svaki bolesnik ima četiri komorbiditeta. Neki od najčešćih komorbiditeta su GERB, arterijska hipertenzija, povišen kolesterol, KOPB, osteoporoza i astma. Česte su i bolesti srca i krvnih žila te maligne bolesti i poremećaji raspoloženja (83).

GERB je relativno česta bolest koja se javlja uz bronhiektazije u 26 % do 75 % bolesnika. Klinički se može različito prezentirati – bilo tipičnim ezofagealnim simptomima, bilo ekstraefagealnim simptomima. Povezuje se s progresijom bolesti i višim mortalitetom (84). S GERB-om se često povezuje i hijatalna hernija koja može dovesti do kliničkog pogoršanja bronhiektazija u vidu proširenja i pogoršanja radiološkog nalaza te lošije plućne funkcije (85).

Primijećeno je da se poremećaji raspoloženja, preciznije depresija i anksioznost, uz bronhiektazije javljaju u većem broju nego u općoj populaciji. Depresija i anksioznost mogu koegzistirati u bolesnika ili se javljati zasebno. Ovi mentalni poremećaji mogu negativno utjecati na kvalitetu života povezanu sa zdravljem, a anksioznost se povezuje i s češćim egzacerbacijama (86, 87).

Niža kognitivna sposobnost uočena je u bolesnika s bronhiektazijama u odnosu na zdrave kontrole, a povezuje se s lošijom plućnom funkcijom i posljedičnom nižom saturacijom krvi kisikom (hipoksijom mozga) te značajnijom depresijom (88).

U usporedbi s općom populacijom kardiovaskularne bolesti (koronarna bolest srca i moždani udar) češće se javljaju u bolesnika s bronhiektazijama. Umjereni i teški oblik bronhiektazija pokazao se kao rizični čimbenik za cerebrovaskularne bolesti, ishemijsku bolest srca, perifernu vaskularnu bolest i fibrilaciju atrijsa (89, 90).

U bolesnika s bronhiektazijama veći je rizik obolijevanja od maligniteta. Maligne bolesti kao što je karcinom pluća i jednjaka te hematološki maligniteti povezuju se s povećanim mortalitetom u bolesnika s bronhiektazijama (83, 91).

9. Dijagnostika

Glavni cilj dijagnostičke obrade je potvrda dijagnoze i otkrivanje mogućeg uzroka.

Na dijagnozu bronhiektazija treba posumnjati u bolesnika koji se javljaju s dugotrajnim produktivnim kašljem i stvaranjem mukopurulentnog sputuma te čestim ponavljanjima respiratornih infekcija, pogotovo u nepušača. Također, sumnju na bronhiektazije stvara bolesnik s RA-om koji ima karakteristične respiratorne simptome, bolesnik s KOPB-om s čestim (dvije ili više godišnje) egzacerbacijama i pozitivnom kulturom iskašljaja na *P. aeruginosa* tijekom stabilne faze te bolesnik s teškom astmom ili astmom koja ne odgovara na liječenje. Bolesnici s anamnezom HIV infekcije, transplantacije ili imunosupresivne terapije, bolesnici s kroničnim rinosinusitisom, bolesnici sa sistemskim bolestima veziva i upalnom bolešću crijeva koji kronično produktivno kašlju ili imaju ponavljajuće pneumonije, također bi trebali biti podvrgnuti daljnjoj obradi (1). Uzimanjem povijesti bolesti i pregledom bolesnika moguće je identificirati komorbiditete ili patološka stanja povezana s uzrokovanjem bronhiektazija. Nakon podrobno uzete anamneze i fizikalnog pregleda, potrebna je laboratorijska i radiološka obrada. Kada je dijagnoza potvrđena, u pojedinih bolesnika mogu se provesti dodatne pretrage kako bi se utvrdio potencijalni podležeci uzrok. O tim je dijagnostičkim pretragama bilo riječi u prethodnim poglavljima uz bolesti u svrhu kojih se provode (vidjeti poglavlje 5). Pregled dijagnostičkih postupaka može se vidjeti u tablici 9.1.

Tablica 9.1: Dijagnostički postupci u bolesnika s bronhiektazijama prema (6)

Inicijalna obrada	Dodatne pretrage
– anamneza i fizikalni pregled – HRCT	– CF: gensko testiranje, kloridi u znoju – PCD: nNO, gensko testiranje, TEM
1. diferencijalna krvna slika 2. serumski imunoglobulini (IgG, IgA, IgM) 3. ukupni IgE, specifični IgG i specifični IgE ili kožni test za <i>A. fumigatus</i> (ABPA)	– manjak A1AT-a: serumski A1AT, gensko testiranje – RA: ANA, RF i anti-CCP – GERB dijagnostika
– kultura iskašljaja – mikobakteriološka kultura	– bronhoskopija

9.1. Laboratorijske pretrage

U svih je bolesnika potrebno analizirati kompletnu i diferencijalnu krvnu sliku, odrediti upalne parametre, izmjeriti serumske imunoglobuline (IgG, IgA i IgM) te razinu ukupnog IgE-a uz specifični IgE ili „prick” test za *A. fumigatus*.

Kompletna krvna slika često je nespecifično narušena. Moguć je nalaz anemije i povišenih leukocita, odnosno porasta udjela neutrofila. Eozinofilija pak može ukazivati na ABPA-u.

Analiza iskašljaja suportivna je pretraga u dijagnosticiranju bronhiektazija, a može pomoći i u identifikaciji uzroka. Bojenje po Gramu i kultura iskašljaja na bakterije, mikobakterije i gljivice mogu otkriti patogene mikroorganizme, a nalaz eozinofila i hifa indikativan je za prisutnost *Aspergillus*.

Mjerenje razine pojedinih klasa imunoglobulina i subklasa IgG-a može pomoći pri sumnji na imunodeficijencije. Dodatno je moguće provjeriti dostatnost stvaranja imunoglobulina mjerenjem imunog odgovora nakon primitka pneumokoknog cjepiva. Ako su pak pronađeni povišeni imunoglobulini, tu može koristiti elektroforeza proteina kako bi se utvrdilo radi li se o poliklonalnom ili monoklonalnom povišenju.

Dijagnozu CF-a bilo bi uputno istražiti pomoću pilokarpinskog testa i analize CFTR gena u mlađih bolesnika s anamnezom ranog nastanka bronhiektazija, malapsorpcije, pankreatitisa i muške neplodnosti. Manjak A1AT-a može se dijagnosticirati pomoću genskog testiranja, mjerenja serumskog A1AT-a i radiološkog nalaza bazalnog emfizema pluća. Bolesnike s bronhiektazijama koji u anamnezi imaju neonatalni respiratorni distress sindrom (RDS), respiratorne simptome od djetinjstva, česte upale srednjeg uha, rinosinuitis ili neplodnost potrebno je podvrgnuti dijagnostičkim testovima za PCD.

Određivanje C-reaktivnog proteina (CRP), antinuklearnih protutijela (ANA), antineutrofilnih citoplazmatskih protutijela (ANCA), RF-a i anti-CCP protutijela može biti korisno u slučaju sumnje na podležću autoimunu bolest, tj. RA i druge sistemske bolesti vezivnog tkiva (1, 92).

9.2. Radiološka obrada

Rendgen prsnog koša

U svih bolesnika u kojih se sumnja na bronhiektazije može se napraviti standardni rendgen pluća, međutim nalaz može biti nespecifičan ili ne prikazati nikakve abnormalnosti. Rendgenska slika može biti raznolika, a nalazi koji se viđaju u bolesnika

s bronhiektazijama su nepravilne sjene od mukoznih čepova, cistične formacije, sačasta pluća, a prošireni i zadebljani bronhi vide se kao prstenasta ili usporedna linearna zasjenjenja ovisno o smjeru snopa rendgenskih zraka (40). Iako ga niža osjetljivost i specifičnost ne čine optimalnom pretragom za blaže oblike bolesti, ipak se pokazalo da rendgen dobro korelira s HRCT-om u prikazu težine bolesti (93).

Kompjuterizirana tomografija

Zlatni standard u postavljanju i potvrdi dijagnoze bronhiektazija je HRCT. Korištenje HRCT-a u dijagnostici bronhiektazija vjerojatno je pridonijelo porastu prevalencije bronhiektazija u populaciji, kao i boljoj klasifikaciji prema uzrocima i težini bolesti. CT ima vrlo visoku osjetljivost i specifičnost što ovu metodu čini glavnim izborom dijagnoze i prikaza rasprostranjenosti bronhiektazija, a također se pokazalo da opsežnost bronhiektazija na nalazu CT-a dobro korelira s kliničkom težinom bolesti (94, 95). Glavni kriteriji za postavljanje dijagnoze (prikazani na slici 9.1) su (96):

- omjer unutarnjeg promjera bronha i promjera prateće plućne arterije >1
- nedostatnost i nemogućnost sužavanja bronha
- povećana vidljivost bronha u vanjskim plućnim poljima od 1 cm do 2 cm subpleuralno ili uz medijastinum

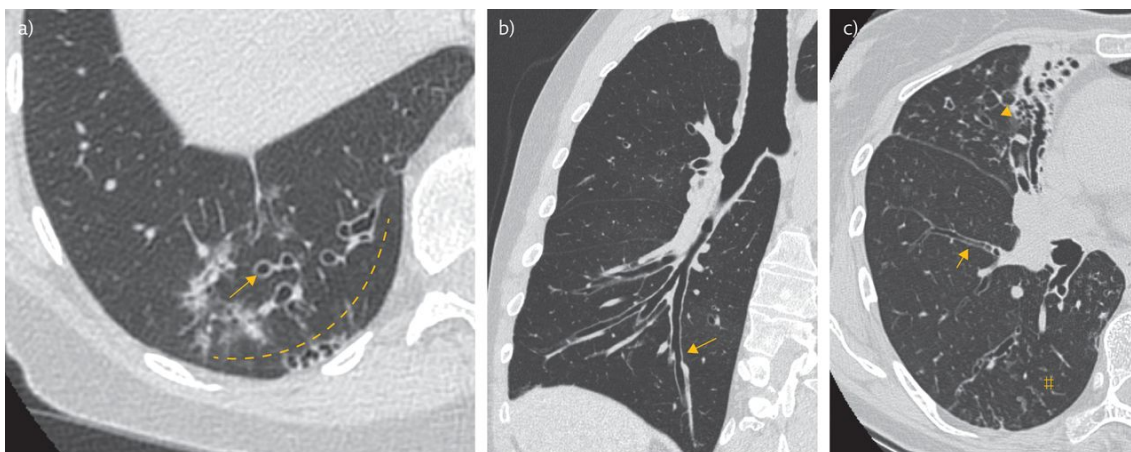
Dodatni parametri koji potvrđuju dijagnozu su sljedeći znakovi:

- zadebljanje stijenke bronha
- mukoidne impakcije
- nalaz „zarobljenog” zraka
- gubitak volumena ili hiperinflacija

HRCT obično prikazuje bronhalna proširenja ili cistične formacije te nepravilno razasute mukozne čepove. Zahvaćeno može biti jedno ili oba plućna krila. Tijek bronha srednje veličine ponekad se može pratiti sve do pleure i stvarati tzv. „tree-in-bud” uzorak (97). Smanjena vaskularizacija pluća, emfizem, atelektaza i konsolidacija nespecifični su nalazi u bronhiektatičnim plućima (40).

Lynne Reid je davne 1950. godine morfološki klasificirao bronhiektazije na cilindrične (tubularne), varikozne i cistične (sakularne) (98). Navedene oblike bronhiektazija moguće je uočiti na HRCT-u (slika 9.2).

Cilindrične su bronhiektazije najčešći oblik, a karakterizira ih proširenje bronha koje je jednoliko cijelom dužinom (znak „tračnica”), a u poprečnom presjeku zbog suodnosa



Slika 9.1: CT prikaz bronhiektazija; slika iz (97), korištena prema CC-BY-NC^a licenci; A: znak „pečatnjaka” (strelica), vidljivi bronhi subpleuralno (demarkacijska linija); B: nemogućnost sužavanja bronha; C: cilindrične (strelica) i varikozne bronhiektazije (vrh strelice), „tree-in-bud” uzorak (ljestve)

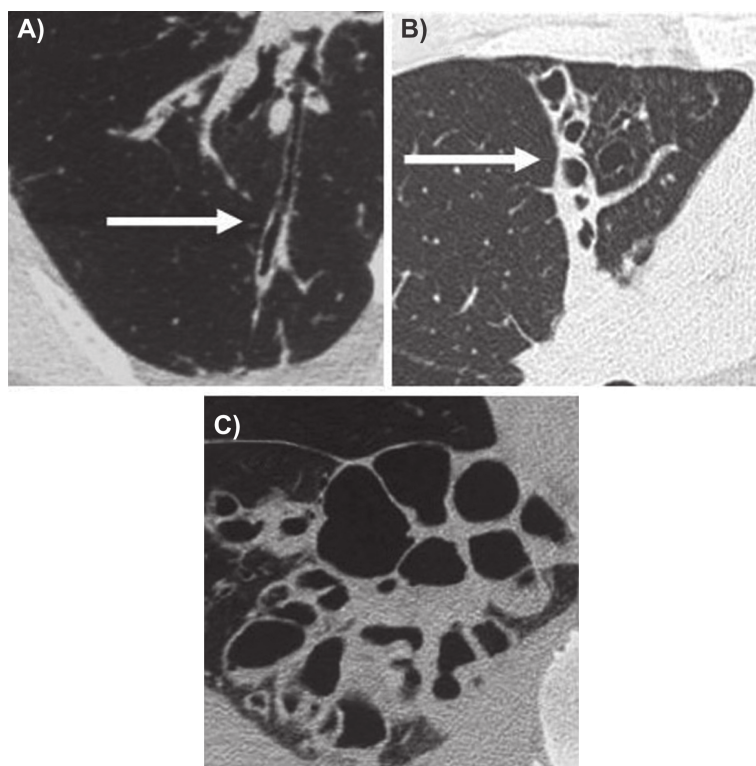
^a<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

bronha i prateće krvne žile uočljiv je znak „pečatnjaka”. Varikozne bronhiektazije podsjećaju na varikozitete vena. Bronhi su nepravilnog oblika i veličine, s izmjenjivanjem proširenja i suženja. Cistične bronhiektazije prikazuju se kao niz ili grozdasta nakupina cisti, a ponekad mogu biti ispunjene tekućinom.

Pomoću HRCT-a moguće je odrediti podležeći uzrok na temelju karakteristične distribucije i obilježja nalaza.

Prema distribuciji bronhiektazije mogu biti fokalne ili difuzne. Fokalne su uglavnom posljedica mehaničke opstrukcije koju može uzrokovati strano tijelo ili endobronhalni tumor, a obično su lokalizirane u posteriornim segmentima donjih režnjeva desnog pluća. Difuzne bronhiektazije nalaze se u gornjim, srednjim ili donjim režnjevima. Vrlo su rijetko zahvaćeni gornji režnjevi zbog dobre drenaže, ali su karakteristični za neke bolesti kao što je CF ili tuberkuloza. Srednji režnjevi pluća češće su zahvaćeni bronhiektazijama u ABPA-i i Mounier-Kuhnovom sindromu. Idiopatske bronhiektazije najčešće su lokalizirane u donjim režnjevima, kao i one koje su posljedica imunodeficijencija ili aspiracije. Bronhiektatične promjene u srednjim režnjevima i linguli karakteristične su za PCD i NTM infekciju, koju također obilježavaju mnogobrojni centrilobularni noduli uz cilindrične bronhiektazije (100).

CT metoda se unaprjeđuje i postaje još senzitivnija razvojem novih inačica, kao što su niskodozni volumetrijski CT i multidetektorski CT (MDCT). Navedene metode spiralnog snimanja pokazuju određene prednosti u odnosu na HRCT koji snima tanke presjeke (101,



Slika 9.2: Morfološka klasifikacija bronhiektazija; slika iz (99), korištena prema CC-BY-NC^{ab} licenci; A: cilindrične bronhiektazije; B: varikozne bronhiektazije; C: cistične bronhiektazije

^a<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>

^b<https://www.dovepress.com/terms.php>

102). Magnetska rezonanca (MR) pokazuje dobru korelaciju s HRCT-om i mogla bi biti njegova alternativa u pojedinim situacijama. Iako lošije prostorne rezolucije, MR djeluje kao potencijalno dobra i pouzdana metoda za praćenje bolesnika, pogotovo ako se radi o djeci, mlađim odraslima ili ženama generativne dobi (103).

9.3. Ostale pretrage

Fiberbronhoskopija nije indicirana u rutinskoj dijagnostici, ali može koristiti u bolesnika koji ne iskašljavaju i u kojih se ne može inducirati iskašljaj, kako bi se prikupio uzorak za mikrobiološku obradu. Također, bronhoskopija je korisna kada se sumnja na strano tijelo, tumor ili drugu endobronhalnu leziju koja uzrokuje žarišne bronhiektazije.

Bronhografija, kontrastna rendgenska metoda ranije često korištena u dijagnostici bolesti pluća i traheobronhalnog stabla, danas je opsoletna zbog složenosti izvođenja i znatno većeg rizika nastanka komplikacija i gotovo u potpunosti zamijenjena HRCT-om koji je i preciznija metoda (104).

Testovi plućne funkcije korisni su za procjenu prohodnosti dišnih puteva i objektivizaciju pogoršanja plućne funkcije. Nalaz spirometrije u bronhiektazijama može znatno varirati, ali ipak se najčešće nađu blage ili umjerene opstruktivne smetnje. Pokazalo se da tijekom vremena i kako bolest progredira postupno pada vrijednost FEV₁-a. Difuzni kapacitet pluća za ugljikov monoksid (DLCO) također može biti snižen ako su zahvaćena četiri i više režnjeva (105).

10. Liječenje

Zahvaljujući dosadašnjim istraživanjima i dijelu lijekova za CF, terapijske mogućnosti za bronhiektazije mnogo su bolje, a izdane su i jasno sistematizirane preporuke za liječenje (6). Glavna meta liječenja bronhiektazija je začarani krug patogeneze. Primjerice, u rješavanju poremećaja mukocilijarnog aparata mogu pomoći metode respiratorne fizioterapije ili upotreba mukoaktivnih tvari. Za ograničavanje upale korisna je terapija makrolidima i inhalacijskim kortikosteroidima. Kronična kolonizacija bakterijama sprječava se makrolidima, inhalacijskim antibioticima, a poseban značaj ima eradikacija *P. aeruginosa*. Naposljetku, na strukturna oštećenja pluća i opstrukciju protoku zraka može se djelovati liječenjem komorbiditeta, korištenjem bronhodilatatora i plućnom rehabilitacijom (106). Jedan od terapijskih ciljeva i načina prekidanja kruga je liječenje podležće bolesti koja je mogući uzrok nastanka bronhiektazija. Osim toga, liječenjem se pokušava prevenirati pojava i učestalost egzacerbacija te smanjiti broj i težina simptoma. Svakako je poželjno liječenjem zaustaviti ili usporiti progresiju bolesti te maksimalno poboljšati kvalitetu života bolesnika (6).

Kao i za druge respiratorne bolesti, bolesnicima je preporučljiv prestanak pušenja i redovito preventivno cijepljenje protiv gripe i pneumokoka koje se povezuje s redukcijom egzacerbacija (107).

Pristup liječenju u kliničkoj praksi je stupnjeviti – prema težini bolesti. Polazišna terapija su metode čišćenja dišnih puteva na koje se nadograđuje dugotrajna antibiotska terapija i protuupalna terapija, a u najtežim slučajevima s komplikacijama (kronično zatajenje disanja, masivne hemoptize, plućna hipertenzija) terapijske su opcije dugotrajna terapija kisikom (LTOT), kirurško liječenje i transplantacija pluća u konačnici (106).

10.1. Etiološko liječenje

Poznavanje patološkog stanja koje je dovelo do nastanka bronhiektazija važno je jer može utjecati na promjenu terapijskog pristupa i na prognozu. Promjena terapijskog pristupa nakon identificiranja etioloških čimbenika zabilježena je u 18 % bolesnika (45).

Liječenje NTM infekcije, točnije MAC infekcije uključuje primjenu nekoliko antibiotika istovremeno. Standardna terapija sastoji se od makrolida (klaritromicina ili azitromicina), rifampicina i etambutola, tri puta tjedno. U slučaju teže ili ranije tretirane bolesti navedena terapija provodi se svakodnevno uz dodatak aminoglikozida (streptomicina ili amikacina) tri puta tjedno. Liječenje traje do negativnog nalaza kulture

na terapiju tijekom 12 mjeseci (46).

U bolesnika s ABPA-om primarna su terapija oralni kortikosteroidi (OCS), a kao dodatna terapija u bolesnika ovisnih o kortikosteroidima i onih koji su imali relaps nakon završetka terapije daju se antifungici (itraconazol). Pokazalo se da itraconazol smanjuje potrebu za kortikosteroidima tako što smanjuje kolonizaciju gljivice i tako smiruje upalni odgovor. Ukupni IgE dobar je pokazatelj odgovora na terapiju, a smatra se da su bolesnici u remisiji ako tijekom šest mjeseci nakon prestanka kortikosteroidne terapije nemaju znakova plućne infiltracije ili eozinofilije (108, 109).

Terapija intravenskim imunoglobulinima (IVIG) može se provoditi u bolesnika s imunodeficijencijama jer smanjuje incidenciju ozbiljnih respiratornih infekcija kao što je pneumonija, međutim primijećen je porast prevalencije bronhiektazija u bolesnika koji su primali terapiju (110).

Ostale etiološke ili komorbidne bolesti kao što su KOPB, astma, GERB, kronični rinosinitis, upalne bolesti crijeva i RA također je potrebno liječiti prema trenutnim smjernicama za svaku pojedinu bolest.

10.2. Respiratorna fizioterapija

Respiratorna fizioterapija podrazumijeva razne tehnike kojima je cilj poboljšati čišćenje dišnih puteva pokretanjem i uklanjanjem stvorenog sputuma te olakšati iskašljavanje. Također, metode respiratorne fizioterapije mogu pomoći bolesnicima koji teže podnose fizičku aktivnost ili osjećaju umor zbog utrošene energije prilikom disanja i iskašljavanja. Osim za bronhiektazije, respiratorna fizioterapija jedan je od oblika liječenja i drugih respiratornih bolesti (KOPB, CF) te neuromuskularnih bolesti (111).

Tehnike čišćenja dišnih puteva

Danas postoji velik broj tehnika čišćenja dišnih puteva. Preporuka je da se sve bolesnike, a pogotovo one koji otežano iskašljavaju ili kronično produktivno kašlju, podučiti nekoj od tehnika čišćenja dišnih puteva, a terapija bi se trebala provoditi jednom do dvaput na dan (1, 6).

Tehnika aktivnog ciklusa disanja (ACBT, od engl. *active cycle of breathing technique*) često je podučavana metoda, a obično se kombinira s drugim tehnikama kao što je posturalna drenaža ili manualne tehnike. Radi se o ponavljajućem ciklusu vježbi disanja koji se sastoji od 3 koraka – kontrole disanja, dubokog disanja i tehnike forsiranog ekspirija (tzv. „huffing”). Kontrola disanja izvodi se polaganim i opuštenim disanjem na

nos, duboko disanje polaganim i dubokim udahom na nos, zadržavanjem daha tijekom par sekundi i zatim polaganim izdahom na usta, a „huffing” izdahom kroz otvoreno ždrijelo i usta (radnja slična zamagljivanju ogledala dahom) (112).

Autogena drenaža (AD) tehnika je kojom se mijenjanjem brzine, dubine i lokacije plućnog volumena tijekom disanja pokušava premjestiti sekret iz manjih u veće dišne puteve. Slično kao ACBT, ima tri faze:

- faza mobilizacije (izdisanje zraka iz pluća što je više moguće, izbjegavajući kašljanje)
- faza prikupljanja (što je više sekreta, mijenja se brzina i dubina udaha, a izdah postaje brži)
- faza čišćenja (polagani, duboki udah kojeg slijedi brzi izdah, zatim 3 udisaja pa „huffing”)

Posturalna drenaža (PD) ili modificirana posturalna drenaža (mPD) tehnike su koje uključuju postavljanje tijela u položaj u kojem gravitacija potpomaže drenažu srednjih i donjih režnjeva. To u slučaju PD-a podrazumijeva nagnjanje glave prema dolje, a u mPD-u glava je u neutralnom položaju. Navedena se metoda uglavnom kombinira s drugim tehnikama kako bi ishod terapije bio što bolji (112).

Manualne tehnike (MT) pripadaju tradicionalnim načinima čišćenja dišnih puteva, a uključuju perkusiju (lupkanje), vibraciju i protresanje te stvaranje nadtlaka. Fizioterapeut svojim rukama djeluje vanjskom silom na prsni koš u svrhu mobilizacije sekreta. Ovim se tehnikama povećava učinkovitost drugih metoda (113).

Pozitivan ekspiratorni tlak (PEP, od engl. *positive expiratory pressure*) tehnika je čišćenja dišnih puteva koja se temelji na otporu protoku zraka u izdisaju. Izvodi se pomoću piska ili maske, a pomaže održati otvorene dišne puteve tijekom aktivnog ekspiriraja te stvorenim gradijentom tlaka potaknuti pomicanje sekreta u veće dišne puteve. Ova se metoda može prakticirati s ACBT-om (112).

Oscilirajući PEP (OPEP) metoda je koja se izvodi pomoću uređaja. Najpoznatiji primjeri OPEP uređaja su Flutter i Acapella, a koriste se također u kombinaciji s ACBT-om. Svojom primjenom stvaraju oscilirajući otpor protoku zraka u ekspiriraju kojim mogu smanjiti viskoelastičnost sekreta (112).

Visokofrekventne oscilacije zida prsnog koša (HFCWO, od engl. *high-frequency chest wall oscillation*) tehnika je slična OPEP-u, ali se oscilirajući pozitivan tlak primjenjuje ekstratorakalno. Bolesnici nose napuhujući prsluk spojen na uređaj putem kojeg stižu zračni impulsi pozitivnog tlaka, a nastale vibracije prenose se preko stijenke prsnog koša do dišnih puteva (113).

Intrapulmonalna perkusivna ventilacija (IPV) izvodi se uređajem koji isporučuje zrak u naletima tijekom inspirija, što stvara vibracije unutar dišnih puteva (1).

Intermitentno disanje pozitivnim tlakom (IPPB, od engl. *intermittent positive pressure breathing*) instrumentalna je metoda kojom se osigurava pozitivan tlak tijekom inspirija, a stvara negativan tlak tijekom ekspirija kako bi kašalj bio učinkovitiji. Također se koristi u kombinaciji s drugim metodama, a moguća je istovremena primjena nebulizatora (112, 113).

Plućna rehabilitacija

Plućna rehabilitacija (PR) program je koji uključuje vježbanje, edukaciju i promjenu ponašanja u korist zdravlja kako bi se poboljšalo fizičko i psihičko stanje oboljelih od kroničnih plućnih bolesti. Pristup je individualan i temelji se na cjelovitoj procjeni bolesnika (114). Cilj PR-a je povećati kapacitet vježbanja i poboljšati kvalitetu života povezanu sa zdravljem, a postoje i naznake da smanjuje učestalost egzacerbacija, dispneju i umor (115, 116). Kapacitet vježbanja može se procijeniti prije i nakon PR-a 6-minutnim testom hodanja (6MWT) ili ISWT-om (engl. *incremental shuttle walking test*) (117). S PR-om može se kombinirati trening inspiratornih mišića (IMT, od engl. *inspiratory muscle training*) koji produljuje učinke programa plućne rehabilitacije (118). Bolesnicima s bronhiektazijama koji ne podnose napor ili osjećaju zaduhu preporučeno je uključivanje u individualizirani program plućne rehabilitacije (6).

10.3. Mukoaktivne tvari

Osim metoda respiratorne fizioterapije postoje i farmakološke metode kojima se pokušava djelovati na mukocilijarni aparat. Mukoaktivne tvari adjuvantna su terapija tehnikama čišćenja dišnih puteva i preporučuju se u bolesnika koji otežano iskašljavaju.

Inhalacija hipertonične otopine NaCl smanjuje viskoznost, a povećava obujam sputuma i olakšava iskašljavanje. Uspoređujući primjenu izotonične otopine (0,9 %) i hipertonične otopine NaCl (7 %), plućna funkcija (FEV₁ i FVC) i kvaliteta života poboljšale su se, a korištenje zdravstvene skrbi smanjilo u bolesnika koji su koristili hipertoničnu otopinu (119).

Manitol je šećerni alkohol koji ima osmotsko djelovanje. Udiše se pomoću inhalatora u obliku suhog praha. Djeluje tako što povećava hidraciju i mijenja površinska svojstva sekreta čineći ga podatnijim za iskašljavanje (120). Čini se da utječe na produljenje vremena do pojave prve egzacerbacije i kvalitetu života (121).

Mukolitici mogu biti inhalacijski (dornaza-alfa) ili sistemski (bromheksin, erdostein i N-acetilcistein). Dornaza-alfa je rekombinantna humana DNaza koja djeluje razarajuće na ekstracelularnu DNA iz neutrofila. DNA se nalazi u velikoj koncentraciji u sputumu i čini ga viskoznijim i težim za iskašljavanje. Dornaza-alfa u bolesnika s CF-om pokazala se izuzetno učinkovitom, međutim u bolesnika s bronhiektazijama bez CF-a njena je primjena dovela do porasta učestalosti egzacerbacija i negativnog učinka na FEV₁, stoga nije preporučljiva (122).

Nema puno studija o djelovanju oralnih (sistemskih) mukolitika u bronhiektazijama, ali čini se da bromheksin smanjuje stvaranje sekreta i olakšava iskašljavanje (123). Erdostein i N-acetilcistein mogli bi koristiti bolesnicima, ali u potrazi za čvršćim dokazima potrebno je provesti randomizirane kontrolirane studije (124).

10.4. Dugotrajna antibiotska terapija

Kronična infekcija PPM-om jedan je od značajnijih pokretača patogenetskog mehanizma i AE-a. Stoga je važno djelovati na kroničnu infekciju i pokušati je kontrolirati dugotrajnom peroralnom antimikrobnom terapijom, inhalacijskim antibioticima ili imunomodulatornom terapijom. S obzirom na to da kronična infekcija dovodi do nastanka AE-a, i njih je potrebno tretirati prema postojećim preporukama (vidjeti poglavlje 11).

Jedan način djelovanja na kroničnu infekciju je eradikacija patogenog mikroorganizma (prvenstveno *P. aeruginosa*) koji dovodi do kronične infekcije. Drugo, u rješavanju kronične infekcije mogu se koristiti oralni makrolidi koji imaju antimikrobno, protuupalno i imunomodulatorno djelovanje te inhalacijski antibiotici.

Postoje dokazi da dugotrajna antibiotska terapija može reducirati purulenciju iskašljaja i nedostatak zraka u bolesnika s bronhiektazijama. Osim toga, smanjuje broj egzacerbacija i produljuje period do prve egzacerbacije.

Prema smjernicama Europskog respiratornog društva (ERS) iz 2017. godine terapija antibioticima u trajanju tri mjeseca i dulje preporučuje se bolesnicima koji imaju tri i više egzacerbacija godišnje. Dugotrajna terapija inhalacijskim antibioticima preporučljiva je bolesnicima s dokazanom kroničnom infekcijom *P. aeruginosa* (dvije ili više pozitivnih kultura u razdoblju od šest mjeseci). Ako su inhalacijski antibiotici kontraindicirani ili ih bolesnici iz nekog razloga ne mogu podnositi, oni se mogu zamijeniti oralnim makrolidima. U slučaju bolesnika u kojih nije dokazana infekcija *Pseudomonasom* preporučena je profilaksa makrolidima ili drugim oralnim antibioticima, a ako se oni ne toleriraju, nisu učinkoviti ili su kontraindicirani, moguća je zamjena inhalacijskim antibioticima. Osobama koje imaju fenotip čestog egzacerbatora i kroničnu infekciju

Pseudomonasom uz inhalacijske antibiotike mogu se dodati makrolidi (6).

Makrolidi

Makrolidi su skupina lijekova koja se relativno često koristi u liječenju respiratornih infekcija, a uz antimikrobni učinak imaju protuupalno i imunomodulatorno djelovanje. Imunomodulatorni učinak makrolida ima veliku važnost u liječenju bronhiektazija. Makrolidi smanjuju sekreciju i viskoznost sluzi, smanjuju broja neutrofila i koncentraciju neutrofilne elastaze, proupalnih citokina i modulatora upale – interleukina (IL-8, IL-6, IL-1 β), TNF- α i matriks metaloproteinaze 9 (MMP-9) (125, 126).

Prema ERS smjernicama terapija makrolidima preporučuje se u bolesnika koji imaju tri i više egzacerbacija godišnje i nemaju dokazanu infekciju *Pseudomonasom*. Mogu se koristiti i kao dodatna terapija inhalacijskim antibioticima u bolesnika s kroničnom infekcijom *P. aeruginosa* i čestim egzacerbacijama. Također, mogu biti zamjena inhalacijskim antibioticima kada su oni kontraindicirani ili ih bolesnik ne tolerira (6).

Tri velike randomizirane studije (EMBRACE, BLESS i BAT) pokazale su da dugotrajna terapija azitromicinom i/ili eritromicinom smanjuje učestalost egzacerbacija, a u potonje dvije popravila se plućna funkcija i kvaliteta života (127, 128, 129). Studije su se razlikovale po dozama i trajanju terapije. U EMBRACE studiji ispitanici su uzimali 500 mg azitromicina tri puta tjedno tijekom 6 mjeseci, u BLESS studiji 400 mg eritromicina dvaput dnevno tijekom 12 mjeseci, a u studiji BAT 250 mg azitromicina jednom dnevno tijekom 12 mjeseci. Optimalna doza, režim i trajanje makrolidne terapije nisu jasno definirani. U kliničkoj praksi često se prepisuje azitromicin u dozi od 250 mg ili 500 mg tri puta tjedno tijekom 6–12 mjeseci (6). Unatoč pozitivnim učincima makrolida, zabilježene su i neke nuspojave liječenja poput gastrointestinalnih tegoba (dijareja) (130), a za ostale nuspojave makrolida (tinitus/gubitak sluha, produljenje QT intervala) još uvijek nije poznata učestalost u bronhiektazijama, ali bi na njih svakako trebalo misliti (124). Veliki je problem i rastuća bakterijska rezistencija na makrolide, a također je primijećena promjena u mikrobiomu – manja brojnost *H. influenzae*, a porast brojnosti *P. aeruginosa* (128).

Inhalacijski antibiotici

Inhalacijski antibiotici terapija su izbora za liječenje kronične infekcije *P. aeruginosa* u bronhiektazijama jer se tako postižu visoke koncentracije lijeka u dišnim putevima, a smanjuje rizik sistemskih nuspojava. Najpoznatiji predstavnici su inhalacijski kolistin, gentamicin, aztreonam, tobramicin i ciprofloksacin.

Inhalacija kolistina povezuje se s produljenjem vremena do prve egzacerbacije, redukcijom brojnosti bakterije *P. aeruginosa* i poboljšanjem kvalitete života, a stopa nuspojava je niska (131).

Identična poboljšanja povezuju se s uporabom inhalacijskog gentamicina uz manju učestalost egzacerbacija, manju purulenciju iskašljaja i povećanje kapaciteta vježbanja. Međutim, u nekih bolesnika može izazvati bronhospazam, stoga je preporučljivo prije inhalacije gentamicina primijeniti bronhodilatator (132).

Inhalacijski aztreonam ne pokazuje značajnije poboljšanje u kvaliteti života povezanoj s respiratornim simptomima, štoviše, u dijelu bolesnika javljaju se nuspojave (najčešće kašalj, obilniji iskašljaj i dispneja) (133).

Inhalacijski tobramicin, čini se, smanjuje brojnost *P. aeruginosa* u sputumu te broj i trajanje hospitalizacija, ali nije uočeno poboljšanje plućne funkcije i kvalitete života. Također može izazvati bronhospazam (134).

U posljednje vrijeme istražuju se novi inhalacijski antibiotici i nove formulacije lijekova kao što su amikacin, levofloksacin i ciprofloksacin. Inhalacijski ciprofloksacin postoji u dvije formulacije – u obliku suhog praha (DPI) i u obliku liposomalne otopine. Pokazalo se da ciprofloksacin produljuje vrijeme do prve egzacerbacije i smanjuje učestalost egzacerbacija (135, 136).

10.5. Eradikacija *P. aeruginosa*

Eradikacija označava primjenu antibiotske terapije u svrhu potpunog uklanjanja patogenog mikroorganizma. Preporučuje se u slučaju prve ili nove izolacije *P. aeruginosa*, ali ne i u slučaju nove izolacije drugih patogena. Cilj je sprječavanje kronične kolonizacije koja se povezuje s lošijim kliničkim ishodom. Kronična kolonizacija definira se kao dva ili više izolata istoga patogena tijekom barem tri mjeseca unutar jedne godine (31).

Prema ERS smjernicama (6) u kliničkoj se praksi viđa nekoliko pristupa eradikaciji, ali ne postoje jasni dokazi koja bi strategija eradikacije bila superiornija u odnosu na druge. Jedna uključuje primjenu oralnog fluorokinolona (ciprofloksacin 750 mg BID) tijekom dva tjedna. Ako je kultura i dalje pozitivna, druga linija su intravenski antibiotici (beta-laktam + aminoglikozid) tijekom dva tjedna nakon kojih slijedi primjena inhalacijskih antibiotika (kolistin/tobramicin/gentamicin) tijekom tri mjeseca. Druga strategija predlaže intravenske antibiotike tijekom dva tjedna kao prvu liniju, a zatim inhalacijske antibiotike tijekom 3 mjeseca. Naposljetku, treći pristup počinje s dvotjednom primjenom oralnog fluorokinolona ili intravenskih antibiotika, a oboje se kombinira s inhalacijskim antibioticima (npr. ciprofloksacin 750 mg BID + inhalacijski

kolistin). Ako je kultura nakon provedene terapije ostala pozitivna, terapija se nastavlja inhalacijskim antibioticima tijekom tri mjeseca. Nakon svakog terapijskog koraka trebalo bi uzorkovati iskašljaj za kulturu. Ako je pozitivan, prelazi se na idući terapijski korak.

Istraživanja su pokazala da je tijekom praćenja bolesnika nakon eradikacijskog postupka polovica njih ostala negativna na *Pseudomonas* te je zabilježeno dulje vrijeme do ponovne pojave pozitivnog izolata. Također se smanjio broj egzacerbacija i hospitalizacija (137, 138).

Dugotrajna terapija inhalacijskim kortikosteroidima i bronhodilatatorima

Inhalacijski kortikosteroidi nisu preporučljivi u rutinskoj primjeni u bolesnika s bronhiektazijama, osim u slučaju postojanja bronhalne hiperreaktivnosti ili koegzistencije bronhiektazija s astmom ili KOPB-om. Ne pokazuju poboljšanje plućne funkcije ili kvalitete života niti redukciju broja egzacerbacija, a mogu izazvati neke štetne učinke (139, 140). U bolesnika su moguće lokalne nuspojave koje uključuju orofaringealnu kandidijazu ili disfoniju, ali i ozbiljnije sistemske nuspojave poput supresije nadbubrežne žlijezde (141, 142).

Slično, ni dugodjelujući bronhodilatatori ne preporučuju se u rutinskoj primjeni, ali mogu koristiti u bolesnika koji osjećaju značajan nedostatak zraka te u bolesnika s istovremenom astmom ili KOPB-om. Također, mogu se koristiti prije fizioterapije ili inhalacije mukoaktivnih tvari kako bi primjena terapije bila uspješnija te prije inhalacijskih antibiotika kako bi prevenirali bronhospazam (6).

10.6. Kirurško liječenje

Kirurško liječenje krajnji je pristup i ne bi se trebalo razmatrati dok nije postignut maksimum s ranije navedenim terapijskim opcijama. Ono nije preporučeno u bolesnika s bronhiektazijama, osim u slučaju lokalizirane bolesti i velike učestalosti egzacerbacija ili trajanja simptoma koji ne odgovaraju na sve ostale oblike liječenja. Također, moguća indikacija za operativni pristup je i masivna hemoptiza refraktorna na embolizaciju (6). Videoasistirana torakoskopska kirurgija (VATS) češće se primjenjuje od klasične torakotomije zbog manje stope komplikacija i kraćeg trajanja bolničkog liječenja, a resekcira se zahvaćeni režanj (lobektomija), rjeđe segment ili cijelo plućno krilo (143).

10.7. Nove terapijske opcije

Istraživanja u posljednjih nekoliko godina i ona koja se trenutno provode tragaju za novim ili unapređenjem postojećih terapijskih mogućnosti. Sve do nekoliko godina unazad manjkalo je studija koje se bave lijekovima koji se koriste u bronhiektazijama i njihovim učincima. Situacija se umnogome popravila, a većina novijih studija usredotočena je na neutrofilnu upalu kao jednu od glavnih sastavnica patogenetskog začaranog kruga.

Inhibitori neutrofilne elastaze za sada nisu pokazali utjecaj na količinu neutrofila u iskašljaju, ali zabilježeno je poboljšanje FEV₁-a i smanjenje proupalnih biljega u iskašljaju (144).

CXCR2 molekula je koja se normalno eksprimira na površini neutrofila, a čini se da inhibitori CXCR2-a smanjuju regrutaciju neutrofila. Osim toga, smanjuju broj i udio neutrofila u iskašljaju. Međutim, zabilježen je porast proupalnih biljega u iskašljaju (145).

Statini bi također mogli imati protuupalno djelovanje jer se pokazalo da smanjuju kašljanje i razinu proupalnih biljega te poboljšavaju kvalitetu života, a postoje i naznake smanjenja sistemske upale (146, 147). Ipak, imaju i svoje neželjene učinke (porast alanin-aminotransferaze, glavobolja, dijareja) koji utječu na suradljivost bolesnika.

S obzirom na rastuću rezistenciju, istražuju se i novi antipseudomonasni lijekovi – antibiotici koji se temelje na antimikrobnom peptidu protegrinu i neantibiotski lijekovi (rekombinantna protutijela na virulentne bakterijske proteine) (148, 149).

Svakako treba obratiti pažnju i na istraživanja novih terapija za CF (novi inhalacijski antibiotici, CFTR-specifična terapija), koje će možda naći svoju ulogu u bronhiektazijama koje nisu povezane s CF-om (150, 151).

11. Akutne egzacerbacije

AE označava akutno pogoršanje triju ili više simptoma (kašlja, obujma i/ili konzistencije iskašljaja, purulencije iskašljaja, nedostatka zraka i/ili toleriranja napora, umora, hemoptize), a obično traje nekoliko dana (najmanje dva dana) (152). Tijekom egzacerbacije obično dolazi do umnažanja bakterija te porasta upalnih parametara (CRP-a) kao znaka sistemskog upalnog odgovora (153).

Mehanizam nastanka egzacerbacija u bronhiektazijama nije razjašnjen i vjerojatno je multifaktorijalan. Najznačajniji rizični faktor, odnosno prediktor AE-a je anamneza prijašnjih egzacerbacija (154). Učestale AE u bronhiektazijama povezuju se s nižim vrijednostima FEV₁-a, opsežnijim nalazom na HRCT-u te kroničnom infekcijom *Haemophilusom* i *Pseudomonasom* (153).

Liječenje

Važno je rano i snažno terapijski odgovoriti na nastalu AE jer se učestalost i težina egzacerbacija povezuju s progresivnim pogoršanjem plućne funkcije, slabijom kvalitetom života i manjom stopom preživljenja (155). U ERS smjernicama preporučeno trajanje liječenja je 14 dana, uz odabir antibiotika na temelju bakteriološke kulture iskašljaja i antibiograma (6). Dok nije poznat nalaz kulture iskašljaja, terapija se može dati na temelju prethodnih izolata. Nakon izolacije patogena, antibiotik se može promijeniti ako empirijska terapija ne pokazuje kliničko poboljšanje (1). Ako nema podataka o prijašnjim izolatima, može se dati fluorokinolon (ciprofloksacin) koji djeluje na *P. aeruginosa* (156).

Većina AE-a uspješno se liječi oralnom antibiotskom terapijom. Amoksisilin sam ili uz klavulansku kiselinu preporučena je prva linija za *S. pneumoniae*, *H. influenzae* i *M. catarrhalis*. U slučaju izolacije *S. aureus* izbor je flukloksacilin. Ako je izolirana MRSA, doksiciklin/rifampicin/trimetoprim su oralne terapijske opcije, a intravenski se može primijeniti vankomicin/teikoplanin. *P. aeruginosa* liječi se ciprofloksacinom, a u slučaju teške egzacerbacije, rezistentnog izolata te nedostatka odgovora na oralnu terapiju preporučuje se intravenska antibiotska terapija. Može se provoditi kao monoterapija ceftazidimom/piperacilinom s tazobaktamom/aztreonamom/meropenomom. Osim monoterapije, predložena je i dualna terapija (kombinacija jednog od prethodno navedenih antibiotika s gentamicinom/tobramicinom ili kolistinom) kojom bi se izbjegla pojava rezistencije (1).

12. Procjena težine i prognoze bolesti

Bronhiektazije su bolest koja se može manifestirati velikim rasponom težine, od blage bolesti s povremenim simptomima i rijetkim egzacerbacijama, do upornih simptoma koji ne odgovaraju na primijenjenu terapiju te učestalih i teških egzacerbacija s komplikacijama, što na koncu zahtijeva transplantaciju pluća (106). Težina bolesti u korelaciji je s brojem hospitalizacija, egzacerbacija, kvalitetom života i mortalitetom. Stoga je poznavanje težine bolesti i rizika nastanka komplikacija koristan alat u kliničkoj praksi jer omogućuje bolju procjenu i odabir terapijskog pristupa svakom pojedinom bolesniku.

Osmišljeni su i konstruirani sustavi klasifikacije težine bolesti koji predviđaju mortalitet bolesnika s bronhiektazijama.

Bronchiectasis Severity Index (BSI) jedan je od najčešće korištenih indeksa za procjenu težine bolesti, a pomaže otkriti bolesnike s najvećim rizikom zdravstvenih komplikacija. Osim mortaliteta pruža uvid u morbiditet, hospitalizaciju i egzacerbacije, a to su važni čimbenici u donošenju kliničkih odluka. Parametri koji se boduju prikazani su u tablici 12.1. 0–4 boda označava nizak rizik, 5–8 bodova umjereni rizik, a 9 i više bodova visok rizik za hospitalizaciju i mortalitet, koji se određuju nakon jedne i nakon četiri godine praćenja (155).

FACED sustav (tablica 12.1) sličan je BSI-ju, a stupnjevi bolesti prema bodovima su sljedeći: 0–2 boda je blaga bolest, 3–4 boda umjereni bolest, a 5–7 bodova teška bolest. Stupanj bronhiektazija korelira s petogodišnjim mortalitetom – u blagoj bolesti mortalitet u petogodišnjem razdoblju iznosi 4 %, u umjerenoj 25 %, a u teškoj 56 % (157).

FACED ne uključuje egzacerbacije, što mu je ograničavajući faktor s obzirom na važnost egzacerbacija u težini bolesti. Stoga postoji modificirana verzija koja uzima u obzir broj i težinu egzacerbacija u prethodnoj godini – E-FACED. Pogodan je za inicijalnu procjenu bolesnika nakon postavljanja dijagnoze. 0–3 boda označuju blagu bolest, 4–6 bodova umjereni, a teške bronhiektazije su u intervalu 7–9 bodova (158).

BSI i FACED sustavi ne uključuju komorbiditete, a njihov utjecaj na prognozu bolesti nije zanemariv. *Bronchiectasis Aetiology Comorbidity Index* (BACI) dobro korelira s BSI-jem i FACED-om, a uzima u obzir i komorbiditete. Uključuje 13 različitih komorbiditeta koji se povezuju s najvećim rizikom mortaliteta, među kojima su astma, KOPB, sistemske bolesti vezivnog tkiva i upalne bolesti crijeva. Prediktor je budućih egzacerbacija, hospitalizacija i kolonizacije *Pseudomonasom* (83).

Tablica 12.1: Parametri uključeni u izračun BSI i FACED sustav procjene težine bronhiektazije

BSI	FACED
dob (godine)	dob (godine)
FEV ₁ (% predviđenog)	FEV ₁ (% predviđenog)
mMRC skala dispneje	mMRC skala dispneje
kolonizacija <i>P. aeruginosa</i>	kolonizacija <i>P. aeruginosa</i>
kolonizacija drugim mikroorganizmima	radiološka proširenost
radiološka proširenost	
hospitalizacija u posljednje dvije godine	
broj egzacerbacija u posljednjih godinu dana	
indeks tjelesne mase (kg/m ²)	

FACED: **F**orced (FEV₁), **A**ge, **C**olonization, **E**xtension, **D**yspnea; mMRC: modified Medical Research Council

Mortalitet u bolesnika s bronhiektazijama praćenih tijekom pet godina je 20,4 %, a bolesnici koji uz bronhiektazije boluju i od KOPB-a imaju najgoru prognozu. Najčešći uzrok smrti je zatajenje disanja, a najčešći okidač infekcija, odnosno AE (159). Čimbenici koji se povezuju s lošijim ishodom su starija životna dob, niža vrijednost FEV₁-a, niži indeks tjelesne mase, prethodne hospitalizacije, česte i teške egzacerbacije te kronična kolonizacija *P. aeruginosa* (155, 160).

13. Zaključak

Tijekom nekoliko prethodnih desetljeća zabilježena je rastuća incidencija i prevalencija bronhiektazija koje nisu povezane s CF-om, čemu je vjerojatno pridonijela veća osviještenost kliničara te široka uporaba i dostupnost CT uređaja.

Upravo je CT (HRCT) prsnog koša zlatni standard u potvrđivanju dijagnoze bronhiektazija koji uz to daje podatke o radiološkoj proširenosti i težini bolesti, a može pomoći i u otkrivanju podležeg uzroka. Nakon postavljanja dijagnoze potrebno je dijagnostičkom obradom pokušati identificirati podležći uzrok, s obzirom na to da poznavanje uzroka utječe na terapijske odluke i prognozu bolesti. Također, u bolesnika s drugim bolestima i stanjima uz koja se češće javljaju bronhiektazije, a u slučaju postojanja kliničke indicije, važno je provesti dijagnostičku obradu u svrhu otkrivanja bronhiektazija.

S obzirom na kompleksnost nastanka i brojne moguće uzroke bolesti, bolesnicima s bronhiektazijama potreban je individualizirani, cjeloviti i multimodalni pristup terapiji koji u obzir uzima etiologiju, stupanj i težinu bolesti, broj i težinu simptoma, egzacerbacija i komorbiditeta te kvalitetu života povezanu sa zdravljem. Znanje o liječenju bronhiektazija u CF-u i provedene studije o bronhiektazijama koje nisu povezane s CF-om pridonijeli su izradi smjernica za liječenje bronhiektazija. Glavni ciljevi terapijskog pristupa su poboljšanje mukocilijarnog čišćenja, smanjenje kronične upale, suzbijanje bakterijske kolonizacije/infekcije te prevencija i pravodobno liječenje AE-a. Djelovanjem različitih terapijskih modaliteta u svrhu postizanja navedenih ciljeva u konačnici se nastoji zaustaviti progresija bolesti i poboljšati kvaliteta života bolesnika.

Bronhiektazije su područje istraživanja koje se brzo razvija, što se vidi po eksponencijalnom rastu broja objavljenih članaka na PubMed-u¹ u posljednjih 10 godina. Svakako nedostaje randomiziranih kliničkih pokusa, multicentričnih istraživanja i sustavnih pregleda koji bi dali bolji uvid u gotovo svako razmatrano područje bolesti – od epidemiologije, patofiziologije i etiologije do terapije i prognoze. S obzirom na to da postoje nejasnoće i preklapanja među podležćim uzrocima i komorbiditetima bronhiektazija, buduća bi istraživanja mogla otkriti njihovu stvarnu biologiju i karakter. Novije znanstvene metode i tehnologije mogle bi razjasniti ulogu različitih molekula koje sudjeluju u patogenezi bronhiektazija, kao i ulogu mikrobioma.

¹<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=bronchiectasis&filter=years.2010-2020>

14. Zahvale

Ponajprije želim zahvaliti docentici Vukić Dugac što je pristala na mentorstvo i što je svojim materijalima, savjetima i prijedlozima pomogla u izradi ovog rada. Hvala joj na susretljivosti i pristupačnosti u ovom nepoznatom i zahtjevnom vremenu pandemije koja nas je snašla.

Veliko hvala i mojoj obitelji, prvenstveno mojim roditeljima, koji su bili snažna podrška i oslonac tijekom studija, bodreći me i omogućujući mi bezbrižne životne uvjete studiranja u Zagrebu.

Hvala i mojim dragim prijateljima koje sam stekla tijekom proteklih šest godina. Bili su sjajna poticajna okolina za rad i napredovanje, ali i društvo za poželjeti u zajednički provedenom slobodnom vremenu. Svojom predivnom osobnošću obogatili su dane studija i postavili temelje za dugoročno prijateljstvo.

Na kraju, najveća zahvala mome Mateju koji me motivirao na rad i učenje sve ove godine, bezuvjetno podržavao i bio pun razumijevanja te svojim stručnim znanjem tehnički pomogao u izradi rada.

15. Literatura

- [1] Hill AT, Sullivan AL, Chalmers JD, De Soyza A, Elborn SJ, Floto AR, i sur. British Thoracic Society Guideline for bronchiectasis in adults. *Thorax*. 2019 Jan;74(Suppl 1):1–69.
- [2] Barker AF, Bardana EJ. Bronchiectasis: update of an orphan disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988 Apr;137(4):969–978.
- [3] Seitz AE, Olivier KN, Adjemian J, Holland SM, Prevots DR. Trends in bronchiectasis among medicare beneficiaries in the United States, 2000 to 2007. *Chest*. 2012 Aug;142(2):432–439.
- [4] Martínez-García MÁ, Máiz L, Oliveira C, Girón RM, de la Rosa D, Blanco M, i sur. Spanish Guidelines on the Evaluation and Diagnosis of Bronchiectasis in Adults. *Arch. Bronconeumol.* 2018 Feb;54(2):79–87.
- [5] Goeminne PC, Hernandez F, Diel R, Filonenko A, Hughes R, Juelich F, i sur. The economic burden of bronchiectasis - known and unknown: a systematic review. *BMC Pulm Med.* 2019 Feb;19(1):54.
- [6] Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, Aliberti S, Marshall SE, Loebinger MR, i sur. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur. Respir. J.* 2017 Sep;50(3).
- [7] McDonnell MJ, Ward C, Lordan JL, Rutherford RM. Non-cystic fibrosis bronchiectasis. *QJM.* 2013 Aug;106(8):709–715.
- [8] Quint JK, Millett ER, Joshi M, Navaratnam V, Thomas SL, Hurst JR, i sur. Changes in the incidence, prevalence and mortality of bronchiectasis in the UK from 2004 to 2013: a population-based cohort study. *Eur. Respir. J.* 2016 Jan;47(1):186–193.
- [9] Weycker D, Hansen GL, Seifer FD. Prevalence and incidence of noncystic fibrosis bronchiectasis among US adults in 2013. *Chron Respir Dis.* 2017 Nov;14(4):377–384.
- [10] Seitz AE, Olivier KN, Steiner CA, Montes de Oca R, Holland SM, Prevots DR. Trends and burden of bronchiectasis-associated hospitalizations in the United States, 1993-2006. *Chest*. 2010 Oct;138(4):944–949.

- [11] Ringshausen FC, de Roux A, Pletz MW, Hämäläinen N, Welte T, Rademacher J. Bronchiectasis-associated hospitalizations in Germany, 2005-2011: a population-based study of disease burden and trends. *PLoS ONE*. 2013;8(8):e71109.
- [12] Amitani R, Wilson R, Rutman A, Read R, Ward C, Burnett D, i sur. Effects of human neutrophil elastase and *Pseudomonas aeruginosa* proteinases on human respiratory epithelium. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1991 Jan;4(1):26–32.
- [13] Voynow JA, Young LR, Wang Y, Horger T, Rose MC, Fischer BM. Neutrophil elastase increases MUC5AC mRNA and protein expression in respiratory epithelial cells. *Am. J. Physiol.* 1999 May;276(5):L835–843.
- [14] Bronchiectasis Toolbox [Internet]. Pathophysiology. [pristupljeno 12.07.2020.]. Dostupno na: <https://bronchiectasis.com.au/bronchiectasis/bronchiectasis/pathophysiology>.
- [15] Chalmers JD, Hill AT. Mechanisms of immune dysfunction and bacterial persistence in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Mol. Immunol.* 2013 Aug;55(1):27–34.
- [16] Watt AP, Brown V, Courtney J, Kelly M, Garske L, Elborn JS, i sur. Neutrophil apoptosis, proinflammatory mediators and cell counts in bronchiectasis. *Thorax*. 2004 Mar;59(3):231–236.
- [17] Tsikrika S, Dimakou K, Papaioannou AI, Hillas G, Thanos L, Kostikas K, i sur. The role of non-invasive modalities for assessing inflammation in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Cytokine*. 2017 Nov;99:281–286.
- [18] Mikami M, Llewellyn-Jones CG, Bayley D, Hill SL, Stockley RA. The chemotactic activity of sputum from patients with bronchiectasis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998 Mar;157(3 Pt 1):723–728.
- [19] Garratt LW, Sutanto EN, Ling KM, Looi K, Iosifidis T, Martinovich KM, i sur. Matrix metalloproteinase activation by free neutrophil elastase contributes to bronchiectasis progression in early cystic fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2015 Aug;46(2):384–394.
- [20] Aliberti S, Lonni S, Dore S, McDonnell MJ, Goeminne PC, Dimakou K, i sur. Clinical phenotypes in adult patients with bronchiectasis. *Eur. Respir. J.* 2016 Apr;47(4):1113–1122.

- [21] Keir HR, Fong CJ, Dicker AJ, Chalmers JD. Profile of the ProAxis active neutrophil elastase immunoassay for precision medicine in chronic respiratory disease. *Expert Rev. Mol. Diagn.* 2017 Oct;17(10):875–884.
- [22] Chalmers JD, Moffitt KL, Suarez-Cuartin G, Sibila O, Finch S, Furrie E, i sur. Neutrophil Elastase Activity Is Associated with Exacerbations and Lung Function Decline in Bronchiectasis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017 May;195(10):1384–1393.
- [23] Gaga M, Bentley AM, Humbert M, Barkans J, O'Brien F, Wathen CG, i sur. Increases in CD4+ T lymphocytes, macrophages, neutrophils and interleukin 8 positive cells in the airways of patients with bronchiectasis. *Thorax.* 1998 Aug;53(8):685–691.
- [24] Whitwell F. A study of the pathology and pathogenesis of bronchiectasis. *Thorax.* 1952 Sep;7(3):213–239.
- [25] Shah A, Shoemark A, MacNeill SJ, Bhaludin B, Rogers A, Bilton D, i sur. A longitudinal study characterising a large adult primary ciliary dyskinesia population. *Eur. Respir. J.* 2016 Aug;48(2):441–450.
- [26] Bienvenu T, Sermet-Gaudelus I, Burgel PR, Hubert D, Crestani B, Bassinet L, i sur. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator channel dysfunction in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010 May;181(10):1078–1084.
- [27] Bergounoux A, Viart V, Miro J, Bommart S, Molinari N, des Georges M, i sur. Should diffuse bronchiectasis still be considered a CFTR-related disorder? *J. Cyst. Fibros.* 2015 Sep;14(5):646–653.
- [28] 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;18(1):84.
- [29] Kosmidis C, Denning DW. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Thorax.* 2015 Mar;70(3):270–277.
- [30] King PT, Sharma R. The Lung Immune Response to Nontypeable *Haemophilus influenzae* (Lung Immunity to NTHi). *J Immunol Res.* 2015;2015:706376.

- [31] 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):1602–1611.
- [32] Hilty M, Burke C, Pedro H, Cardenas P, Bush A, Bossley C, i sur. Disordered microbial communities in asthmatic airways. *PLoS ONE*. 2010 Jan;5(1):e8578.
- [33] Rogers GB, van der Gast CJ, Cuthbertson L, Thomson SK, Bruce KD, Martin ML, i sur. Clinical measures of disease in adult non-CF bronchiectasis correlate with airway microbiota composition. *Thorax*. 2013 Aug;68(8):731–737.
- [34] Richardson H, Dicker AJ, Barclay H, Chalmers JD. The microbiome in bronchiectasis. *Eur Respir Rev*. 2019 Sep;28(153). Dostupno na: <https://err.ersjournals.com/content/28/153/190048.long>.
- [35] Araújo D, Shteinberg M, Aliberti S, Goeminne PC, Hill AT, Fardon TC, i sur. The independent contribution of *Pseudomonas aeruginosa* infection to long-term clinical outcomes in bronchiectasis. *Eur. Respir. J*. 2018 Feb;51(2).
- [36] Hilliam Y, Moore MP, Lamont IL, Bilton D, Haworth CS, Foweraker J, i sur. *Pseudomonas aeruginosa* adaptation and diversification in the non-cystic fibrosis bronchiectasis lung. *Eur. Respir. J*. 2017 Apr;49(4).
- [37] Gao YH, Guan WJ, Zhu YN, Chen RC, Zhang GJ. Antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with bronchiectasis: prevalence, risk factors and prognostic implications. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:237–246.
- [38] Evans SA, Turner SM, Bosch BJ, Hardy CC, Woodhead MA. Lung function in bronchiectasis: the influence of *Pseudomonas aeruginosa*. *Eur. Respir. J*. 1996 Aug;9(8):1601–1604.
- [39] Bonaiti G, Pesci A, Marruchella A, Lapadula G, Gori A, Aliberti S. Nontuberculous Mycobacteria in Noncystic Fibrosis Bronchiectasis. *Biomed Res Int*. 2015;2015:197950.
- [40] MSD priručnik dijagnostike i terapije [Internet]. Bronhiektazije. [pristupljeno 10.08.2020.]. Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/pulmologija/bronhiektazije>.

- [41] Pasteur MC, Helliwell SM, Houghton SJ, Webb SC, Foweraker JE, Coulters RA, i sur. An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000 Oct;162(4 Pt 1):1277–1284.
- [42] Tješić-Drinković D. Cistična fibroza i bronhiektazije. *Medicus* [Internet]. 2013;22(2):103–110. [pristupljeno 05.08.2020.]. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/111751>.
- [43] Anwar GA, McDonnell MJ, Worthy SA, Bourke SC, Afolabi G, Lordan J, i sur. Phenotyping adults with non-cystic fibrosis bronchiectasis: a prospective observational cohort study. *Respir Med.* 2013 Jul;107(7):1001–1007.
- [44] Oliveira C, Padilla A, Martínez-García MÁ, de la Rosa D, Girón RM, Vendrell M, i sur. Etiology of Bronchiectasis in a Cohort of 2047 Patients. An Analysis of the Spanish Historical Bronchiectasis Registry. *Arch. Bronconeumol.* 2017 Jul;53(7):366–374.
- [45] Gao YH, Guan WJ, Liu SX, Wang L, Cui JJ, Chen RC, i sur. Aetiology of bronchiectasis in adults: A systematic literature review. *Respirology.* 2016 Nov;21(8):1376–1383.
- [46] Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, i sur. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007 Feb;175(4):367–416.
- [47] Terpstra LC, Biesenbeek S, Altenburg J, Boersma WG. Aetiology and disease severity are among the determinants of quality of life in bronchiectasis. *Clin Respir J.* 2019 Aug;13(8):521–529.
- [48] Shoemark A, Ozerovitch L, Wilson R. Aetiology in adult patients with bronchiectasis. *Respir Med.* 2007 Jun;101(6):1163–1170.
- [49] MSD priručnik dijagnostike i terapije [Internet]. Alergijska bronhopulmonalna aspergiloza. [pristupljeno 10.08.2020.]. Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/pulmologija/astma/alergijska-bronhopulmonalna-aspergiloza>.
- [50] Agarwal R, Chakrabarti A, Shah A, Gupta D, Meis JF, Guleria R, i sur. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. *Clin. Exp. Allergy.* 2013 Aug;43(8):850–873.

- [51] Assayag D, Elicker BM, Urbania TH, Colby TV, Kang BH, Ryu JH, i sur. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: radiologic identification of usual interstitial pneumonia pattern. *Radiology*. 2014 Feb;270(2):583–588.
- [52] Perry E, Stenton C, Kelly C, Eggleton P, Hutchinson D, De Soya A. RA autoantibodies as predictors of rheumatoid arthritis in non-cystic fibrosis bronchiectasis patients. *Eur. Respir. J.* 2014 Oct;44(4):1082–1085.
- [53] Tilley AE, Walters MS, Shaykhiev R, Crystal RG. Cilia dysfunction in lung disease. *Annu. Rev. Physiol.* 2015;77:379–406.
- [54] Lucas JS, Barbato A, Collins SA, Goutaki M, Behan L, Caudri D, i sur. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Eur. Respir. J.* 2017 Jan;49(1).
- [55] Arya AK, Beer HL, Benton J, Lewis-Jones I, Swift AC. Does Young’s syndrome exist? *J Laryngol Otol.* 2009 May;123(5):477–481.
- [56] Mandal P, Morice AH, Chalmers JD, Hill AT. Symptoms of airway reflux predict exacerbations and quality of life in bronchiectasis. *Respir Med.* 2013 Jul;107(7):1008–1013.
- [57] Driscoll JA, Bhalla S, Liapis H, Ibricevic A, Brody SL. Autosomal dominant polycystic kidney disease is associated with an increased prevalence of radiographic bronchiectasis. *Chest.* 2008 May;133(5):1181–1188.
- [58] E. Emmons E [Internet]. Etiology. [pristupljeno 31.08.2020.]. Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/296961-overview#a4>.
- [59] E. Emmons E [Internet]. Bronchiectasis Clinical Presentation. [pristupljeno 07.08.2020.]. Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/296961-clinical#showall>.
- [60] King PT, Holdsworth SR, Freezer NJ, Villanueva E, Holmes PW. Characterisation of the onset and presenting clinical features of adult bronchiectasis. *Respir Med.* 2006 Dec;100(12):2183–2189.
- [61] Polverino E, Dimakou K, Hurst J, Martinez-Garcia MA, Miravittles M, Paggiaro P, i sur. The overlap between bronchiectasis and chronic airway diseases: state of the art and future directions. *Eur. Respir. J.* 2018 Sep;52(3).

- [62] Bisaccioni C, Aun MV, Cajuela E, Kalil J, Agondi RC, Giavina-Bianchi P. Comorbidities in severe asthma: frequency of rhinitis, nasal polyposis, gastroesophageal reflux disease, vocal cord dysfunction and bronchiectasis. *Clinics (Sao Paulo)*. 2009;64(8):769–773.
- [63] Oguzulgen IK, Kervan F, Ozis T, Turktas H. The impact of bronchiectasis in clinical presentation of asthma. *South. Med. J.* 2007 May;100(5):468–471.
- [64] Kang HR, Choi GS, Park SJ, Song YK, Kim JM, Ha J, i sur. The effects of bronchiectasis on asthma exacerbation. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2014 Nov;77(5):209–214.
- [65] Agusti A, Calverley PM, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, Lomas DA, i sur. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir. Res.* 2010 Sep;11:122.
- [66] Gatheral T, Kumar N, Sansom B, Lai D, Nair A, Vlahos I, i sur. COPD-related bronchiectasis; independent impact on disease course and outcomes. *COPD*. 2014 Dec;11(6):605–614.
- [67] Ni Y, Shi G, Yu Y, Hao J, Chen T, Song H. Clinical characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease with comorbid bronchiectasis: a systemic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:1465–1475.
- [68] Leonel D, Lucia C, A M, Martha-Alicia H, Blanca M. Pulmonary function test: its correlation with pulmonary high-resolution computed tomography in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol. Int.* 2012 Jul;32(7):2111–2116.
- [69] Metafratzi ZM, Georgiadis AN, Ioannidou CV, Alamanos Y, Vassiliou MP, Zikou AK, i sur. Pulmonary involvement in patients with early rheumatoid arthritis. *Scand. J. Rheumatol.* 2007;36(5):338–344.
- [70] Perry E, Eggleton P, De Soyza A, Hutchinson D, Kelly C. Increased disease activity, severity and autoantibody positivity in rheumatoid arthritis patients with co-existent bronchiectasis. *Int J Rheum Dis*. 2017 Dec;20(12):2003–2011.
- [71] Koyama M, Johkoh T, Honda O, Mihara N, Kozuka T, Tomiyama N, i sur. Pulmonary involvement in primary Sjögren's syndrome: spectrum of pulmonary abnormalities and computed tomography findings in 60 patients. *J Thorac Imaging*. 2001 Oct;16(4):290–296.

- [72] El Maghraoui A, Chaouir S, Abid A, Bezza A, Tabache F, Achemlal L, i sur. Lung findings on thoracic high-resolution computed tomography in patients with ankylosing spondylitis. Correlations with disease duration, clinical findings and pulmonary function testing. *Clin. Rheumatol.* 2004 Apr;23(2):123–128.
- [73] Fenlon HM, Doran M, Sant SM, Breatnach E. High-resolution chest CT in systemic lupus erythematosus. *AJR Am J Roentgenol.* 1996 Feb;166(2):301–307.
- [74] Hwang HS, Yi CA, Yoo H, Yang JH, Kim DK, Koh WJ. The prevalence of bronchiectasis in patients with Marfan syndrome. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2014 Aug;18(8):995–997.
- [75] Handley E, Nicolson CH, Hew M, Lee AL. Prevalence and Clinical Implications of Chronic Rhinosinusitis in People with Bronchiectasis: A Systematic Review. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(6):2004–2012.
- [76] Kim HY, So YK, Dhong HJ, Chung SK, Choi DC, Kwon NH, i sur. Prevalence of lower airway diseases in patients with chronic rhinosinusitis. *Acta Otolaryngol Suppl.* 2007 Oct;(558):110–114.
- [77] Black H, Mendoza M, Murin S. Thoracic manifestations of inflammatory bowel disease. *Chest.* 2007 Feb;131(2):524–532.
- [78] Yilmaz A, Yilmaz Demirci N, Hoşgün D, Uner E, Erdoğan Y, Gökçek A, i sur. Pulmonary involvement in inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.* 2010 Oct;16(39):4952–4957.
- [79] Songür N, Songür Y, Tüzün M, Doğan I, Tüzün D, Ensari A, i sur. Pulmonary function tests and high-resolution CT in the detection of pulmonary involvement in inflammatory bowel disease. *J. Clin. Gastroenterol.* 2003 Oct;37(4):292–298.
- [80] Desai D, Patil S, Udwardia Z, Maheshwari S, Abraham P, Joshi A. Pulmonary manifestations in inflammatory bowel disease: a prospective study. *Indian J Gastroenterol.* 2011 Sep;30(5):225–228.
- [81] Kelly MG, Frizelle FA, Thornley PT, Beckert L, Epton M, Lynch AC. Inflammatory bowel disease and the lung: is there a link between surgery and bronchiectasis? *Int J Colorectal Dis.* 2006 Dec;21(8):754–757.

- [82] McMahon MA, O'Mahony MJ, O'Neill SJ, McElvaney NG, Logan PM. Alpha-1 antitrypsin deficiency and computed tomography findings. *J Comput Assist Tomogr.* 2005;29(4):549–553.
- [83] McDonnell MJ, Aliberti S, Goeminne PC, Restrepo MI, Finch S, Pesci A, i sur. Comorbidities and the risk of mortality in patients with bronchiectasis: an international multicentre cohort study. *Lancet Respir Med.* 2016 Dec;4(12):969–979.
- [84] McDonnell MJ, O'Toole D, Ward C, Pearson JP, Lordan JL, De Soyza A, i sur. A qualitative synthesis of gastro-oesophageal reflux in bronchiectasis: Current understanding and future risk. *Respir Med.* 2018 Aug;141:132–143.
- [85] McDonnell MJ, Ahmed M, Das J, Ward C, Mokoka M, Breen DP, i sur. Hiatal hernias are correlated with increased severity of non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respirology.* 2015 Jul;20(5):749–757.
- [86] Gao YH, Guan WJ, Zhu YN, Chen RC, Zhang GJ. Anxiety and depression in adult outpatients with bronchiectasis: Associations with disease severity and health-related quality of life. *Clin Respir J.* 2018 Apr;12(4):1485–1494.
- [87] Oliveira C, Oliveira G, Gaspar I, Dorado A, Cruz I, Soriguer F, i sur. Depression and anxiety symptoms in bronchiectasis: associations with health-related quality of life. *Qual Life Res.* 2013 Apr;22(3):597–605.
- [88] Gülhan PY, Bulcun E, Gülhan M, Çimen D, Ekici A, Ekici M. Low Cognitive Ability in Subjects With Bronchiectasis. *Respir Care.* 2015 Nov;60(11):1610–1615.
- [89] Navaratnam V, Millett ER, Hurst JR, Thomas SL, Smeeth L, Hubbard RB, i sur. Bronchiectasis and the risk of cardiovascular disease: a population-based study. *Thorax.* 2017 Feb;72(2):161–166.
- [90] Evans IE, Bedi P, Quinn TM, Hill AT. Bronchiectasis Severity Is an Independent Risk Factor for Vascular Disease in a Bronchiectasis Cohort. *Chest.* 2017 Feb;151(2):383–388.
- [91] Chung WS, Lin CL, Lin CL, Kao CH. Bronchiectasis and the risk of cancer: a nationwide retrospective cohort study. *Int. J. Clin. Pract.* 2015 Jun;69(6):682–688.

- [92] Suarez-Cuartin G, Chalmers JD, Sibila O. Diagnostic challenges of bronchiectasis. *Respir Med.* 2016 Jul;116:70–77.
- [93] van der Bruggen-Bogaarts BA, van der Bruggen HM, van Waes PF, Lammers JW. Screening for bronchiectasis. A comparative study between chest radiography and high-resolution CT. *Chest.* 1996 Mar;109(3):608–611.
- [94] Young K, Aspestrand F, Kolbenstvedt A. High resolution CT and bronchography in the assessment of bronchiectasis. *Acta Radiol.* 1991 Nov;32(6):439–441.
- [95] Lynch DA, Newell J, Hale V, Dyer D, Corkery K, Fox NL, et al. Correlation of CT findings with clinical evaluations in 261 patients with symptomatic bronchiectasis. *AJR Am J Roentgenol.* 1999 Jul;173(1):53–58.
- [96] McGuinness G, Naidich DP. CT of airways disease and bronchiectasis. *Radiol. Clin. North Am.* 2002 Jan;40(1):1–19.
- [97] Juliusson G, Gudmundsson G. Diagnostic imaging in adult non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Breathe (Sheff).* 2019 Sep;15(3):190–197. Dostupno na: <https://breathe.ersjournals.com/content/15/3/190>.
- [98] Reid LM. Reduction in bronchial subdivision in bronchiectasis. *Thorax.* 1950 Sep;5(3):233–247.
- [99] P. T. King. The pathophysiology of bronchiectasis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2009;4:411–419. Dostupno na: <https://www.dovepress.com/the-pathophysiology-of-bronchiectasis-peer-reviewed-article-COPD>.
- [100] Javidan-Nejad C, Bhalla S. Bronchiectasis. *Radiol. Clin. North Am.* 2009 Mar;47(2):289–306.
- [101] Jung KJ, Lee KS, Kim SY, Kim TS, Pyeun YS, Lee JY. Low-dose, volumetric helical CT: image quality, radiation dose, and usefulness for evaluation of bronchiectasis. *Invest Radiol.* 2000 Sep;35(9):557–563.
- [102] Dodd JD, Souza CA, Müller NL. Conventional high-resolution CT versus helical high-resolution MDCT in the detection of bronchiectasis. *AJR Am J Roentgenol.* 2006 Aug;187(2):414–420.

- [103] Montella S, Maglione M, Bruzzese D, Mollica C, Pignata C, Aloj G, i sur. Magnetic resonance imaging is an accurate and reliable method to evaluate non-cystic fibrosis paediatric lung disease. *Respirology*. 2012 Jan;17(1):87–91.
- [104] E. Emmons E [Internet]. Bronchiectasis Workup. [pristupljeno 07.08.2020.]. Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/296961-workup>.
- [105] Guan WJ, Gao YH, Xu G, Lin ZY, Tang Y, Li HM, i sur. Characterization of lung function impairment in adults with bronchiectasis. *PLoS ONE*. 2014;9(11):e113373.
- [106] Chalmers JD, Aliberti S, Blasi F. Management of bronchiectasis in adults. *Eur. Respir. J.* 2015 May;45(5):1446–1462.
- [107] Furumoto A, Ohkusa Y, Chen M, Kawakami K, Masaki H, Sueyasu Y, i sur. Additive effect of pneumococcal vaccine and influenza vaccine on acute exacerbation in patients with chronic lung disease. *Vaccine*. 2008 Aug;26(33):4284–4289.
- [108] Greenberger PA, Bush RK, Demain JG, Luong A, Slavin RG, Knutsen AP. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(6):703–708.
- [109] Greenberger PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002 Nov;110(5):685–692.
- [110] Quinti I, Soresina A, Guerra A, Rondelli R, Spadaro G, Agostini C, i sur. Effectiveness of immunoglobulin replacement therapy on clinical outcome in patients with primary antibody deficiencies: results from a multicenter prospective cohort study. *J. Clin. Immunol.* 2011 Jun;31(3):315–322.
- [111] Physiopedia [Internet]. Chest Physiotherapy. [pristupljeno 21.07.2020.]. Dostupno na: https://www.physio-pedia.com/Chest_Physiotherapy.
- [112] Flude LJ, Agent P, Bilton D. Chest physiotherapy techniques in bronchiectasis. *Clin. Chest Med.* 2012 Jun;33(2):351–361.
- [113] Physiopedia [Internet]. Bronchiectasis. [pristupljeno 21.07.2020.]. Dostupno na: <https://physio-pedia.com/Bronchiectasis>.

- [114] Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, ZuWallack R, Nici L, Rochester C, *et al*. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013 Oct;188(8):13–64.
- [115] Mandal P, Sidhu MK, Kope L, Pollock W, Stevenson LM, Pentland JL, *et al*. A pilot study of pulmonary rehabilitation and chest physiotherapy versus chest physiotherapy alone in bronchiectasis. *Respir Med.* 2012 Dec;106(12):1647–1654.
- [116] Lee AL, Hill CJ, Cecins N, Jenkins S, McDonald CF, Burge AT, *et al*. The short and long term effects of exercise training in non-cystic fibrosis bronchiectasis—a randomised controlled trial. *Respir. Res.* 2014 Apr;15:44.
- [117] Lee AL, Cecins N, Holland AE, Hill CJ, McDonald CF, Burge AT, *et al*. Field Walking Tests Are Reliable and Responsive to Exercise Training in People With Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2015;35(6):439–445.
- [118] Newall C, Stockley RA, Hill SL. Exercise training and inspiratory muscle training in patients with bronchiectasis. *Thorax.* 2005 Nov;60(11):943–948.
- [119] Kellett F, Robert NM. Nebulised 7of life in bronchiectasis. *Respir Med.* 2011 Dec;105(12):1831–1835.
- [120] Daviskas E, Anderson SD, Jaques A, Charlton B. Inhaled mannitol improves the hydration and surface properties of sputum in patients with cystic fibrosis. *Chest.* 2010 Apr;137(4):861–868.
- [121] Bilton D, Tino G, Barker AF, Chambers DC, De Soyza A, Dupont LJ, *et al*. Inhaled mannitol for non-cystic fibrosis bronchiectasis: a randomised, controlled trial. *Thorax.* 2014 Dec;69(12):1073–1079.
- [122] O’Donnell AE, Barker AF, Ilowite JS, Fick RB. Treatment of idiopathic bronchiectasis with aerosolized recombinant human DNase I. rhDNase Study Group. *Chest.* 1998 May;113(5):1329–1334.
- [123] Olivieri D, Ciaccia A, Marangio E, Marsico S, Todisco T, Del Vita M. Role of bromhexine in exacerbations of bronchiectasis. Double-blind randomized multicenter study versus placebo. *Respiration.* 1991;58(3-4):117–121.

- [124] Athanazio R, da Costa JC, de la Rosa Carrillo D, Martínez-García MÁ. Current and future pharmacotherapy options for non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Expert Rev Respir Med.* 2018 Jul;12(7):569–584.
- [125] Spagnolo P, Fabbri LM, Bush A. Long-term macrolide treatment for chronic respiratory disease. *Eur. Respir. J.* 2013 Jul;42(1):239–251.
- [126] Zimmermann P, Ziesenitz VC, Curtis N, Ritz N. The Immunomodulatory Effects of Macrolides-A Systematic Review of the Underlying Mechanisms. *Front Immunol.* 2018;9:302.
- [127] Wong C, Jayaram L, Karalus N, Eaton T, Tong C, Hockey H, i sur. Azithromycin for prevention of exacerbations in non-cystic fibrosis bronchiectasis (EMBRACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2012 Aug;380(9842):660–667.
- [128] Serisier DJ, Martin ML, McGuckin MA, Lourie R, Chen AC, Brain B, i sur. Effect of long-term, low-dose erythromycin on pulmonary exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BLESS randomized controlled trial. *JAMA.* 2013 Mar;309(12):1260–1267.
- [129] Altenburg J, de Graaff CS, Stienstra Y, Sloos JH, van Haren EH, Koppers RJ, i sur. Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BAT randomized controlled trial. *JAMA.* 2013 Mar;309(12):1251–1259.
- [130] Fan LC, Lu HW, Wei P, Ji XB, Liang S, Xu JF. Effects of long-term use of macrolides in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Infect. Dis.* 2015 Mar;15:160.
- [131] Haworth CS, Foweraker JE, Wilkinson P, Kenyon RF, Bilton D. Inhaled colistin in patients with bronchiectasis and chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014 Apr;189(8):975–982.
- [132] Murray MP, Govan JR, Doherty CJ, Simpson AJ, Wilkinson TS, Chalmers JD, i sur. A randomized controlled trial of nebulized gentamicin in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011 Feb;183(4):491–499.
- [133] Barker AF, O'Donnell AE, Flume P, Thompson PJ, Ruzi JD, de Gracia J, i sur. Aztreonam for inhalation solution in patients with non-cystic fibrosis

- bronchiectasis (AIR-BX1 and AIR-BX2): two randomised double-blind, placebo-controlled phase 3 trials. *Lancet Respir Med.* 2014 Sep;2(9):738–749.
- [134] Drobic ME, Suñé P, Montoro JB, Ferrer A, Orriols R. Inhaled tobramycin in non-cystic fibrosis patients with bronchiectasis and chronic bronchial infection with *Pseudomonas aeruginosa*. *Ann Pharmacother.* 2005 Jan;39(1):39–44.
- [135] De Soyza A, Aksamit T, Bandel TJ, Criollo M, Elborn JS, Operschall E, i sur. RESPIRE 1: a phase III placebo-controlled randomised trial of ciprofloxacin dry powder for inhalation in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Eur. Respir. J.* 2018 Jan;51(1).
- [136] Haworth CS, Bilton D, Chalmers JD, Davis AM, Froehlich J, Gonda I, i sur. 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.* 2019 Mar;7(3):213–226.
- [137] White L, Mirrani G, Grover M, Rollason J, Malin A, Suntharalingam J. Outcomes of *Pseudomonas* eradication therapy in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respir Med.* 2012 Mar;106(3):356–360.
- [138] Orriols R, Hernando R, Ferrer A, Terradas S, Montoro B. Eradication Therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis. *Respiration.* 2015;90(4):299–305.
- [139] Hernando R, Drobic ME, Cruz MJ, Ferrer A, Suñé P, Montoro JB, i sur. Budesonide efficacy and safety in patients with bronchiectasis not due to cystic fibrosis. *Int J Clin Pharm.* 2012 Aug;34(4):644–650.
- [140] Tsang KW, Tan KC, Ho PL, Ooi GC, Ho JC, Mak J, i sur. Inhaled fluticasone in bronchiectasis: a 12 month study. *Thorax.* 2005 Mar;60(3):239–243.
- [141] Martínez-García MÁ, Soler-Cataluña JJ, Catalán-Serra P, Román-Sánchez P, Tordera MP. Clinical efficacy and safety of budesonide-formoterol in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Chest.* 2012 Feb;141(2):461–468.
- [142] Holme J, Tomlinson JW, Stockley RA, Stewart PM, Barlow N, Sullivan AL. Adrenal suppression in bronchiectasis and the impact of inhaled corticosteroids. *Eur. Respir. J.* 2008 Oct;32(4):1047–1052.

- [143] Zhang P, Zhang F, Jiang S, Jiang G, Zhou X, Ding J, i sur. Video-assisted thoracic surgery for bronchiectasis. *Ann. Thorac. Surg.* 2011 Jan;91(1):239–243.
- [144] Stockley R, De Soyza A, Gunawardena K, Perrett J, Forsman-Semb K, Entwistle N, i sur. Phase II study of a neutrophil elastase inhibitor (AZD9668) in patients with bronchiectasis. *Respir Med.* 2013 Apr;107(4):524–533.
- [145] De Soyza A, Pavord I, Elborn JS, Smith D, Wray H, Puu M, i sur. A randomised, placebo-controlled study of the CXCR2 antagonist AZD5069 in bronchiectasis. *Eur. Respir. J.* 2015 Oct;46(4):1021–1032.
- [146] Mandal P, Chalmers JD, Graham C, Harley C, Sidhu MK, Doherty C, i sur. Atorvastatin as a stable treatment in bronchiectasis: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2014 Jun;2(6):455–463.
- [147] Bedi P, Chalmers JD, Graham C, Clarke A, Donaldson S, Doherty C, i sur. A Randomized Controlled Trial of Atorvastatin in Patients With Bronchiectasis Infected With *Pseudomonas Aeruginosa*: A Proof of Concept Study. *Chest.* 2017 Aug;152(2):368–378.
- [148] Srinivas N, Jetter P, Ueberbacher BJ, Werneburg M, Zerbe K, Steinmann J, i sur. Peptidomimetic antibiotics target outer-membrane biogenesis in *Pseudomonas aeruginosa*. *Science.* 2010 Feb;327(5968):1010–1013.
- [149] Yagi K, Ishii M, Namkoong H, Asami T, Iketani O, Asakura T, i sur. The efficacy, safety, and feasibility of inhaled amikacin for the treatment of difficult-to-treat non-tuberculous mycobacterial lung diseases. *BMC Infect. Dis.* 2017 Aug;17(1):558.
- [150] Maselli DJ, Keyt H, Restrepo MI. Inhaled Antibiotic Therapy in Chronic Respiratory Diseases. *Int J Mol Sci.* 2017 May;18(5).
- [151] Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Dřevínek P, i sur. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N. Engl. J. Med.* 2011 Nov;365(18):1663–1672.
- [152] Hill AT, Haworth CS, Aliberti S, Barker A, Blasi F, Boersma W, i sur. Pulmonary exacerbation in adults with bronchiectasis: a consensus definition for clinical research. *Eur. Respir. J.* 2017 Jun;49(6).

- [153] Bell SC, Elborn JS, Byrnes CA. Bronchiectasis: Treatment decisions for pulmonary exacerbations and their prevention. *Respirology*. 2018 Nov;23(11):1006–1022.
- [154] Chalmers JD, Aliberti S, Filonenko A, Shteinberg M, Goeminne PC, Hill AT, i sur. Characterization of the "Frequent Exacerbator Phenotype" in Bronchiectasis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2018 Jun;197(11):1410–1420.
- [155] Chalmers JD, Goeminne P, Aliberti S, McDonnell MJ, Lonni S, Davidson J, i sur. The bronchiectasis severity index. An international derivation and validation study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2014 Mar;189(5):576–585.
- [156] McShane PJ, Naureckas ET, Tino G, Strek ME. Non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2013 Sep;188(6):647–656.
- [157] Martínez-García MÁ, de Gracia J, Vendrell Relat M, Girón RM, Máiz Carro L, de la Rosa Carrillo D, i sur. Multidimensional approach to non-cystic fibrosis bronchiectasis: the FACED score. *Eur. Respir. J*. 2014 May;43(5):1357–1367.
- [158] Martínez-García MA, Athanazio RA, Girón R, Máiz-Carro L, de la Rosa D, Oliveira C, i sur. Predicting high risk of exacerbations in bronchiectasis: the E-FACED score. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:275–284.
- [159] Goeminne PC, Nawrot TS, Ruttens D, Seys S, Dupont LJ. Mortality in non-cystic fibrosis bronchiectasis: a prospective cohort analysis. *Respir Med*. 2014 Feb;108(2):287–296.
- [160] Martínez-García MA, Soler-Cataluña JJ, Perpiñá-Tordera M, Román-Sánchez P, Soriano J. Factors associated with lung function decline in adult patients with stable non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Chest*. 2007 Nov;132(5):1565–1572.

16. Životopis

Osobni podaci

Prezime i ime: Lusavec Tena

Datum i mjesto rođenja: 9. srpnja 1995. godine, Bjelovar

E-mail adresa: tena.lusavec95@gmail.com

Obrazovanje

2014. – danas Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

2010. – 2014. Gimnazija Bjelovar, opći smjer

2002. – 2010. III. osnovna škola Bjelovar

2004. – 2014. Glazbena škola Vatroslava Lisinskog Bjelovar,
glazbenik instrumentalist (violončelo)

Studentske aktivnosti

Članstvo u studentskim udrugama:

- Studentska sekcija za pedijatriju
- 2015. – danas: Pjevački zbor studenata Medicinskog fakulteta „Lege artis”

Nagrade:

- 2017. Posebna nagrada Dekana Medicinskog fakulteta za promociju i doprinos ugledu Fakulteta (kao članica zbora „Lege artis”)

Strani jezici

engleski jezik aktivno korištenje u čitanju, pisanju, slušanju i govorenju

njemački jezik B1 razina (DSD I)

Profesionalni interesi

područja interne medicine (gastroenterologija, pulmologija, hematologija), pedijatrija