

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΑΘΗΝΩΝ

Παθολογικός Τομέας, Γ' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών,
Καθηγήτρια Βάνα Πατσαευαγγέλου

Διδακτορική διατριβή: «Μελέτη του είδους των μικροβίων στην
εμμένουσα βακτηριακή βρογχίτιδα και τη βρογχεκτασία σε παιδιά που δεν
πάσχουν από Κυστική Ίνωση»

Ελπινίκη Καρτσιούνη, Παιδίατρος, MD MSc

Αθήνα, 9/10/2023

Γραμματεία Ιατρικής Σχολής Αθηνών

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΑΘΗΝΩΝ

Παθολογικός Τομέας, Γ' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών,
Καθηγήτρια Βάνα Πατταεαγγέλου

Διδακτορική διατριβή: «Μελέτη του είδους των μικροβίων στην
εμμένουσα βακτηριακή βρογχίτιδα και τη βρογχεκτασία σε παιδιά που δεν
πάσχουν από Κυστική Ίνωση»

Ελπινίκη Καρτσιούνη, Παιδίατρος, MD MSc

Αθήνα, 9/10/2023

Γραμματεία Ιατρικής Σχολής Αθηνών

Ημερομηνία αιτήσεως υποψηφίου: 2/10/2018

Ημερομηνία ορισμού 3μελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 24/07/2019

Ημερομηνία ορισμού του θέματος: 2/10/2018

Ημερομηνία καταθέσεως της διδακτορικής διατριβής: 9/10/2023

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Επιβλέπων: Κωνσταντίνος Δούρος, Καθηγητής Παιδιατρικής Πνευμονολογίας, Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Μέλος: Βασιλική Πατσαευαγγέλου, Καθηγήτρια Παιδιατρικής Λοιμωξιολογίας, Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

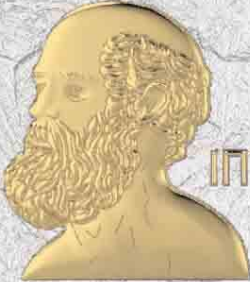
Μέλος: Στέλιος Χατζηπαναγιώτου, Αναπληρωτής Καθηγητής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Βιοπαθολόγος- Κλινικός Μικροβιολόγος

Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής Αθηνών: Καθηγητής Νικόλαος Φ. Αρκαδόπουλος

Μέλη επταμελούς εξεταστικής επιτροπής

1. **Επιβλέπων:** Κωνσταντίνος Δούρος, Καθηγητής Παιδιατρικής Πνευμονολογίας, Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
2. Βασιλική Παπαευαγγέλου, Καθηγήτρια Παιδιατρικής Λοιμωξιολογίας, Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
3. Μπριάννα Δέσποινα, Καθηγήτρια Παιδιατρικής- Νεογνολογίας, Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
4. Στέλιος Χατζηπαναγιώτου, Αναπληρωτής Καθηγητής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Βιοπαθολόγος- Κλινικός Μικροβιολόγος
5. Ιωαννίδης Αναστάσιος, Αναπληρωτής Καθηγητής Μικροβιολογίας, Πανεπιστήμιο Πελοποννήσου
6. Φώτης Λάμπρος, Επίκουρος Καθηγητής Παιδιατρικής, Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
7. Φεσσάτου Σμαραγδή, Επίκουρη Καθηγήτρια Παιδιατρικής, Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Βαθμός έγκρισης της διατριβής: Άριστα



ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ ΟΡΚΟΣ



Ὀμνῶμι Ἀπόλλωνα ἰητρὸν, καὶ Ἄσκληπιόν, καὶ Ὑγίαν, καὶ Πανάκειαν,
καὶ θεοὺς πάντας τε καὶ πάσας, ἵστωρας ποιέμενος, ἐπιτελέα ποιήσεις
κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμὴν ὄρκον τόνδε καὶ συγγραφὴν τήνδε.
ἠγήσασθαι μὲν τὸν διδάξαντά με τὴν τέχνην ταύτην ἴσα γενέτησιν
ἐμοῖσι, καὶ βίου κοινόςασθαι, καὶ χρεῶν χρῆζοντι μετάδοσιν ποιήσασθαι,
καὶ γένος τὸ ἐξ οὐτέου ἀδελφοῖς ἴσον ἐπικρινέειν ἄρρῃσι, καὶ διδάσειν
τὴν τέχνην ταύτην, ἣν χρῆζοσι μαθάνειν, ἄνευ μισθοῦ καὶ συγγραφῆς,
παραγγελίης τε καὶ ἄκροήσιος καὶ τῆς λοιπῆς ἀπάσης μαθήσιος μετάδοσιν
ποιήσασθαι γιούσι τε ἐμοῖσι, καὶ τοῖσι τοῦ ἐμῆ διδάξαντος, καὶ μαθηταῖσι
συγγεγραμμένοισι τε καὶ ὠκριεμένοις νόμῳ ἰητρικῷ, ἕλλω δὲ οὐδενί.
Διαιτήμασι τε χρῆσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων κατὰ δύναμιν καὶ
κρίσιν ἐμὴν, ἐπὶ δαλήσει δὲ καὶ ἀδικίῃ εἴρσειν. Οὐ δῶσω δὲ οὐδὲ
φάρμακον οὐδενὶ λήθεϊς θανάσιμον, οὐδὲ ὑφηγήσομαι συμβουλίην
τοιήνδε. ὁμοίως δὲ οὐδὲ γυναικὶ πεισὸν φθορίον δῶσω. Ἄγνως δὲ καὶ
ὄσιως διατηρήσω βίον τὸν ἐμὸν καὶ τέχνην τὴν ἐμὴν. Οὐ τεμέω δὲ
οὐδὲ μὴν λιθιῶντας, ἐκχωρήσω δὲ ἐργάτησιν ἀνδράσι πρήσιος τῆσδε. Ἐς
οἰκίας δὲ ὀκόσας ὄν ἐσίω, ἐσελεύσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων, ἐκτός
έων πάσης ἀδικίης ἐκούσιης καὶ φθορίης, τῆς τε ἄλλης καὶ ἀφοροδισίω
ἔργων ἐπὶ τε γυναικείων σωμαίων καὶ ἀνδρώων, ἐλευθέρων τε καὶ
δούλων. Ἄ δ' ἂν ἐν θεραπείῃ ἢ ἴδω, ἢ ἀκούσω, ἢ καὶ ἄνευ θεραπείης
κατὰ βίον ἀνθρώπων, ἃ μὴ χρὴ ποτε ἐκλαλέεσθαι ἔσω, σιγήσομαι,
ἄρρῃτα ἠγεύμενος εἶναι τὰ τοιαῦτα. Ὅρκον μὲν οὖν μοι τόνδε ἐπιτελέα
ποιέοντι, καὶ μὴ συγχεόντι, εἴη ἐπαύρασθαι καὶ βίου καὶ τέχνης
δοεασομένω παρὰ πῶσιν ἀνθρώποις ἐς τὸν αἰεὶ χρόνον. παραβαίνοντι δὲ
καὶ ἐπιπρκοῦντι, τάναντία τουτέων.

Βιογραφικό σημείωμα



Προσωπικά στοιχεία

Όνομα: Ελπινίκη

Επώνυμο: Καρτσιούνη

Διεύθυνση ηλ. ταχ/μείου: elpikartsiouni@gmail.com

Τίτλος Ειδικότητας ιατρού

10/2017

Απόκτηση τίτλου ειδικότητας Παιδιατρικής

Προϋπηρεσία

09/2023 έως και σήμερα

Επιμελήτρια Β΄ στη Γ΄ Πανεπιστημιακή Παιδιατρική Κλινική του Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

10/2021-09/2023

Επιμελήτρια Β΄ στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας Παίδων, της Γ΄ Πανεπιστημιακής Παιδιατρικής Κλινικής του Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

03/2018-10/2021

Επικουρική Παιδιάτρος στη Μονάδα Αυξημένης Φροντίδας Παίδων, της Γ΄ Πανεπιστημιακής Παιδιατρικής Κλινικής του Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

03/2018 έως και σήμερα

Επιστημονική συνεργάτης του Παιδοπνευμονολογικού και Παιδοαλλεργιολογικού Ιατρείου της Γ΄ Πανεπιστημιακής Παιδιατρικής Κλινικής του Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

12/2017-03/2018

Εξωτερική συνεργάτης του Νοσοκομείου «Μητέρα»

06/2016-11/2017

Ειδικευόμενη ιατρός παιδιατρικής στο Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά, (Τζάνειο Νοσοκομείο) Rotation στα πλαίσια του εκπαιδευτικού προγράμματος των ειδικευόμενων ιατρών του Γ.Ν.Π., Τζάνειο του παιδιατρικού τμήματος

-01/2017-03/2017

Παιδογαστρεντερολογικό Τμήμα της Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, του Νοσοκομείου Παίδων “Η Αγία Σοφία”

-03/2017-04/2017

Εξωτερικό Ενδοκρινολογικό Ιατρείο της Μονάδας Ενδοκρινολογίας, Μεταβολισμού και Διαβήτη της Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, του Νοσοκομείου Παίδων “Η Αγία Σοφία”

-05/2017-06/2017

Παιδοπνευμονολογικό- Παιδοαλλεργιολογικό Ιατρείο της Γ΄ Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, του Νοσοκομείου “Αττικόν”

-07/2017

Παιδονευρολογικό Ιατρείο της Γ΄ Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, του Νοσοκομείου “Αττικόν”

03/2015 – 04/2016

Ειδικευόμενη ιατρός παιδιατρικής στο ΑΚΗ (Γενικό Νοσοκομείο του Χάγκεν (Hagen)), στην Γερμανία

07/2013 – 02/2015

Ειδικευόμενη ιατρός παιδιατρικής στο Νοσοκομείο Οϊρέγκιο (Euregio) στο Νόρντχορν (Nordhorn), στην Γερμανία

01/2012 – 01/2013

Ιατρός υπηρεσίας υπαίθρου στο Κέντρο Υγείας Μαντουδίου, Εύβοια, Ελλάδα

Παρακολούθηση ως ακροατής

10 – 12/2011

1η Παιδιατρική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Ιπποκράτειο», διευθύνων ιατρός: Δρ. ιατρ. Παπαχρήστου Χρήστος

Άδεια άσκησης επαγγέλματος ιατρού

05/2013

Άδεια άσκησης επαγγέλματος ιατρού στην Γερμανία

09/2011

Άδεια άσκησης επαγγέλματος ιατρού στην Ελλάδα

Σπουδές

09/2005 – 07/2011

Ιατρικές σπουδές στο Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Ελλάδα

Βαθμός: Λίαν καλώς (8,15 πόντοι από 10)

08/2010 – 06/2011: Ετήσια πρακτική άσκηση

-08/2011 – 10/2011

Γενική Χειρουργική και Χειρουργική Ατυχημάτων, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Ιπποκράτειο»

-10/2011 – 11/2011: Πρακτική άσκηση στο Κέντρο Υγείας Ν. Μαδύτου, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

-11/2011 – 02/2012

Παθολογία, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Ιπποκράτειο»

-02/2012 – 06/2012

Νευρολογία, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ»
Γυναικολογία, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Ιπποκράτειο»
Παιδιατρική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Ιπποκράτειο»

Άλλη κατάρτιση

9/2019-12/2023

Υποψήφια Διδάκτωρ του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

10/2020-9/2022

Ολοκλήρωση του προγράμματος μεταπτυχιακών σπουδών του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών με τίτλο “Παιδιατρική Πνευμονολογία”

Βαθμός: Άριστα (9,15 πόντοι από 10)

7/2019-1/2021

Πιστοποιητικό συμμετοχής: «A Global Mortality Database for Children with RSV Infection»

7/2019-1/2020

Πιστοποιητικό συμμετοχής: «A Global Mortality Database for Children with Flu Infection»

11/2018

Ολοκλήρωση του προγράμματος μεταπτυχιακών σπουδών του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών με τίτλο “Κλινική Παιδιατρική και Νοσηλευτική Έρευνα”

Βαθμός: Άριστα (9,03 πόντοι από 10)

01/2018

Ευρωπαϊκό Δίπλωμα Πρώτων Βοηθειών

10/2014

Βασικός κύκλος μαθημάτων προστασίας από ακτινοβολία με ενσωματωμένη θεωρητική εισαγωγή, διάρκειας 26 ωρών, στο Νοσοκομείο Οϊρέγκιο (Euregio) στο Νόρντχορν (Nordhorn)

06/2014

Κύκλος μαθημάτων EPLS (Εξειδικευμένη Υποστήριξη της Ζωής στα Παιδιά) στο Ανόβερο

08/2013 – 09/2013

DEGUM – Βασικός κύκλος μαθημάτων διαγνωστικής με υπέρηχο για παιδίατρους, βασικός κύκλος μαθημάτων

Πεδία εφαρμογής: κοιλία και ισχίο, στο Παιδιατρικό Νοσοκομείο Κλεμεντίνε (Clementine)

Φρανκφούρτης στο Μάιν

09/2012

ATLS (Εξειδικευμένη Υποστήριξη της Ζωής στο Τραύμα) του Αμερικανικού Κολλεγίου Χειρουργών

03/2012

ALS (Εξειδικευμένη Υποστήριξη της Ζωής) του Ευρωπαϊκού Συμβουλίου Αναζωογόνησης (ERC)

2008 – 2009

Κύκλος μαθημάτων ηλεκτροκαρδιογραφίας, Καρδιολογικό Τμήμα, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Ιπποκράτειο»

Επιστημονική δραστηριότητα

10/2023

13^ο Πανελλήνιο Παιδοπνευμονολογικό Συνέδριο

03/2023

3^η Ημερίδα Κυστικής Ίνωσης, στην Αθήνα

9/2022-10/2022

13^ο Πανελλήνιο Παιδοαλλεργιολογικό Συνέδριο

12/2021

Διημερίδα Παιδιατρικών Λοιμώξεων

10/2021

6th European Congress for Bronchology and Interventional Pulmonology (ECBIP 2021)

9/2021

12^ο Πανελλήνιο Παιδοαλλεργιολογικό Συνέδριο

9/2021

11^ο Πανελλήνιο Παιδοπνευμονολογικό Συνέδριο

10/2020

11^ο Ετήσιο Συνέδριο Παιδοαλλεργιολογίας

9/2020

16^ο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Παιδιατρικής. «Ημέρες Παιδιατρικής Ενημέρωσης», στην Αθήνα

9/2020

53^η Ετήσια Θεραπευτική Ενημέρωση, στην Αθήνα

12/2019

Ιατρικό Συμπόσιο: «STEM CELL TRANSPLANTATION & NOVEL

IMMUNOTHERAPIES», στην Αθήνα

11/2019

16^ο Σεμινάριο: Πρακτικά Θέματα Παιδοκαρδιολογίας, στην Αθήνα

10/2019

10ο Πανελλήνιο Παιδοπνευμονολογικό Συνέδριο στην Κρήτη

06/2019

Σεμινάριο: «Βασικές αρχές και εισαγωγή στη μεθοδολογία της έρευνας», στην Αθήνα

04/2019

10^η Διημερίδα Παιδοπνευμονολογίας- Παιδοαλλεργιολογίας: ΚΛΙΝΙΚΟ ΦΡΟΝΤΙΣΤΗΡΙΟ
«Λειτουργικές Δοκιμασίες», στην Αθήνα

04/2019

10^η Διημερίδα Παιδοπνευμονολογίας- Παιδοαλλεργιολογίας, Σεμινάριο

Παιδοαλλεργιολογίας: « Το αλλεργικό παιδί στο σχολείο», στην Αθήνα

03/2019

2^η Ημερίδα Κυστικής Ίνωσης, στην Αθήνα

02/2019

Πιστοποιητικό παρακολούθησης, 2nd Training School “ENTeR- child”, COST Action

16125: ENTeR- child, στην Βαρκελώνη

12/2018

4^ο Σχολείο Κλινικής Ανοσολογίας, ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ ΠΕΠΤΙΚΟΥ ΠΑΙΔΩΝ, στα Καλάβρυτα

11/2018

Πιστοποιητικό παρακολούθησης, European Network for Translational Research in

Children’s and Adult Interstitial Lung Disease, COST Action 16125: ENTeR- child, στο

Βελιγράδι

09/2018

9ο Πανελλήνιο Παιδοπνευμονολογικό Συνέδριο στην Αθήνα

04/2018

6ο Ετήσιο Σεμινάριο με Θέμα “Διάχυτες Πνευμονοπάθειες” στην Αθήνα

03/2018

9η Διημερίδα Παιδοπνευμονολογίας- Παιδοαλλεργιολογίας στην Αθήνα

03/2018

14ο Ετήσιο μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Παιδιατρικής, Ημέρες Παιδιατρικής Ενημέρωσης,

στην Αθήνα

06/2017

Ημερίδα με θέμα “Άρνηση μερίδας γονέων στον υποχρεωτικό εμβολιασμό των παιδιών

τους: Ηθικοί Προβληματισμοί” στο Γ.Ν.Π. Τζάνειο

10/2016

1ο Πανελλήνιο Επιστημονικό Συμπόσιο με Θέμα “Ενδοκρινολογικά προβλήματα του παιδιού και του εφήβου” στην Αθήνα

02/2016

Σεμινάριο με θέμα την Υποστήριξη της Ζωής στα Παιδιά (Basic Life Support in Children) στο Γενικό Νοσοκομείο του Hagen

02/2016

3η Ημερίδα Επειγόντων Περιστατικών Παιδιών στο Γκάρμις-Παρτενκίρχεν (Garmisch-Partenkirchen)

11/2015

11η Σεμινάριο Μετεκπαίδευσης στα Επείγοντα Περιστατικά Νεογνών 2015 στο Λάνγκενμπεκ (Langenbeck), Κτίριο Βίρχοβ (Virchow) του Βερολίνου

05/2014

Πρωτοβάθμια φροντίδα στην αίθουσα τοκετών και στο χώρο αναζωογόνησης, θεωρία και πρακτική στο Νοσοκομείο Οϊρέγκιο (Euregio) στο Νόρντχορν (Nordhorn)

09/2013

Ημερήσια εκδήλωση της κα. M.B., Ch.B. του Πανεπιστημίου Σέφιλντ (Sheffield), Σακλίν Αδριάν-Κάμπουλ (Jacqueline Adrian-Kabul) «Κύκλος ποιότητας: Περιπτώσεις από το παιδιατρικό ιατρείο»

09/2013

Ημερήσια εκδήλωση, Ομάδα εργασίας Βόιτα (Vojta) του Ράινε (Rheine) «Η παθολογική εξέλιξη στο 1ο, 2ο και 3ο τρίμηνο»

12/2012

4η Παιδιατρική ημερήσια εκδήλωση, Παιδιατρικό Τμήμα του Γενικού Νοσοκομείου Βόλου «Αχιλλοπούλειου», 1η Δεκεμβρίου 2012

11/2010

32η Ενημερωτική ημερήσια εκδήλωση, Παιδιατρικό Τμήμα του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης «Ιπποκράτειο», Θεσσαλονίκη, 26 Νοεμβρίου 2011

12/2009

21ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ρευματολογίας της Ελληνικής Ρευματολογικής Εταιρείας, Θεσσαλονίκη, 9η – 12η Δεκεμβρίου 2009

12/2009

2ο Ετήσιο Συνέδριο “Σύγχρονες Εξελίξεις στη Λοιμωξιολογία” Παθολογικό Τμήμα του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη, 3η – 5η

Δεκεμβρίου 2009

04/2009

5ο Επιστημονικό Συνέδριο Ιατρικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης,
Θεσσαλονίκη, 2η – 5η Απριλίου 2009

03/2009

24ο Βορειοελλαδικό Ιατρικό Συνέδριο, Θεσσαλονίκη, 28η Μαρτίου 2009

12/2008

Εκπαιδευτικό σεμινάριο «Ανωοθυλακιορρηξία και διαταραχές της εμμήνου ρύσεως»,
Τμήμα Μαιευτικής – Γυναικολογίας του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου
Θεσσαλονίκης «Ιπποκράτειο», Θεσσαλονίκη, 5η – 7η Δεκεμβρίου 2008

05/2008

Συνδιάσκεψη των «Φοιτητών Ιατρικής στην Ελλάδα» και 2ο Διεθνές Φόρουμ των
Φοιτητών Ιατρικής και Νέων Ιατρών, Αθήνα, 9η – 11η Μαΐου 2008

Δημοσιεύσεις

“Clinical Course of Children with Chronic Suppurative Lung Disease or Bronchiectasis
Infected with *Pseudomonas aeruginosa*.” **Kartsiouni E**, Chatzipanagiotou S, Galani A,
Moriki D, Sardeli O, Prountzos S, Alexopoulou E, Loukou I, Priftis KN, Douros K.
Νοέμβριος 2022, Children (Basel)

“The role of viral infections in pulmonary exacerbations of patients with non- cystic
fibrosis bronchiectasis: A systematic review.” **Kartsiouni E**, Chatzipanagiotou S,
Tamvakeras P, Douros K.. Σεπτέμβριος 2022, Respiratory Investigation
Acta Microbiologica Hellenica, Σεπτέμβριος – Οκτώβριος 2008, τεύχος 53/5 (281-288),
0438-9573 (Σεπτέμβριος – Οκτώβριος 2008)

«Ανίχνευση του ανθρώπινου μεταπνευμοϊού και μπoccaϊού σε αναπνευστικές λοιμώξεις
με συμπτώματα γρίπης στην Βόρεια Ελλάδα (2007-2008)»

Γιούλα Γ., Παπακωνσταντίνου Ε., Σαρηγιάννη Α., Πατσαρίκας Ν., Καρτσιούνη Ε.,
Εξηνητάρη Μ., Χατζηδημητρίου Δ., Κυριαζοπούλου-Δαλαίνα Β.

Προφορικές Ανακοινώσεις

«Ο ρόλος της *Ψευδομονάδας* στη μη- Κυστική Ίνωση βρογχεκτασία»

Ε. Καρτσιούνη, 2024

3ο Πανελλήνιο Διαδικτυακό Συνέδριο Ιατρικής Βιοπαθολογίας

«Σύνδρομο Blau»,
Καρτσιούνη Ε., 2019,
7ο Ετήσιο Σεμινάριο «Παλαιάς Βούλης», Διάχυτες Πνευμονοπάθειες

«Βρογχοσκόπηση στα παιδιά. Εμπειρία 2 ετών»
Καρκούλη Γ., Μπουτοπούλου Β., Γαλάνη Α., Αρμενιάκου Β., Καρτσιούνη Ε., Δούρος Κ.,
2018,
7η Συνάντηση Νοσηλευτών Παιδιατρικής Αλλεργιολογίας Πνευμονολογίας στην Αθήνα

«Ανίχνευση του ανθρώπινου μεταπνευμοϊού και μποκαϊού σε αναπνευστικές λοιμώξεις
με συμπτώματα γρίπης στην Βόρεια Ελλάδα (2007-2008)»
Γιούλα Γ., Παπακωνσταντίνου Ε., Σαρηγιάννη Α., Πατσαρίκας Ν., Καρτσιούνη Ε.,
Εξηντάρη Μ., Χατζηδημητρίου Δ., Κυριαζοπούλου-Δαλαίνα Β.

Αναρτημένες Ανακοινώσεις

«Μελέτη της κλινικής πορείας παιδιών με χρόνια ενδοβρογχική λοίμωξη και απομόνωση
του μικροβίου *Pseudomonas*»

Καρτσιούνη Ελπινίκη, Χατζηπαναγιώτου Στυλιανός, Γαλάνη Αγγελική, Μωρίκη Δάφνη,
Σαρδελή Ολυμπία, Προύτζος Σπυρίδων, Αλεξοπούλου Ευθυμία, Μαζιώτη Αργυρώ,
Λούκου Ιωάννα, Πρίφτης Κωνσταντίνος, Δούρος Κωνσταντίνος, 2023, 13ο Πανελλήνιο
Παιδοπνευμονολογικό Συνέδριο

«Πρωτοπαθής Δυσκινησία κροσσών και αναστροφή σπλάχνων στην Ελλάδα»
Μωρίκη Δάφνη, Σαρδελή Ολυμπία, Καρτσιούνη Ελπινίκη, Γαλάνη Αγγελική,
Χατζηπαρασίδης Γρηγόρης, Μπουτοπούλου Βαρβάρα, Παπαδόπουλος Μάριος,
Γραμμενιάτης Βασίλης, Παπαευαγγέλου Βασιλική, Δούρος Κωνσταντίνος, Πρίφτης
Κώστας, 2019, 10ο Πανελλήνιο Παιδοπνευμονολογικό Συνέδριο

«Η χρήση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών σε παιδιά με βρογχεκτασίες»
Σαρδελή Ολυμπία, Δούρος Κωνσταντίνος, Προύτζος Σπύρος, Αλεξοπούλου Ευθυμία,
Μωρίκη Δάφνη, Καρτσιούνη Ελπινίκη, Σακελλαροπούλου Αφροδίτη, Γαλάνη Αγγελική,
Ευθυμίου Ευαγγελία, Μοσχοβάκη- Zeiger Ορνέλλα, Πρίφτης Κώστας, 2019, 10ο
Πανελλήνιο Παιδοπνευμονολογικό Συνέδριο

«Ενεχόμενα βακτήρια στην εμμένουσα βακτηριακή βρογχίτιδα και σχηματισμός

βιομεμβρανών»

Καρτσιούνη Ε., Χατζηπαναγιώτου Σ., Γαλάνη Α., Χατζηπαρασίδης Γ., Δούρος Κ., Πρίφτης Κ., 2018, 9ο Πανελλήνιο Παιδοπνευμονολογικό Συνέδριο στην Αθήνα

«Διακομιδές και έκβαση νεογνών σε MENN από δημόσιο μαιευτήριο το έτος 2016»
Μπίνου Μ., Τριανταφυλλίδης Γ., Καράκος Χ., Παναγιωτοπούλου Χ., Καρτσιούνη Ε., Χατζηγάλη Σ., Γκερλέ Ζ., 2017, 55ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο στην Κω

Σχολική εκπαίδευση

2002 – 2005

2ο Λύκειο Νάουσας, Ελλάδα

Βαθμός: 19,7 (από 20) Άριστα

Ξένες γλώσσες

Γερμανικά: Αυτάρκης χρήστης, επίπεδο C1 του πιστοποιητικού γλωσσομάθειας Goethe

Αγγλικά: Λίαν καλώς σε προφορικό και γραπτό λόγο, Certificate of Proficiency in English,

University of Michigan / Certificate of Proficiency in English, University of Cambridge

Ελληνικά: μητρική γλώσσα

Άλλες γνώσεις

Γνώσεις Η/Υ

Όλα τα κοινά προγράμματα του MS-Office, διαδίκτυο

Προσωπικά ενδιαφέροντα / Χόμπι

- Ενεργό μέλος του γραφείου της Γερμανικής Εταιρείας Παιδιατρικής και Ιατρικής Εφήβων (DGKJ) στο Βερολίνο
- Ενεργό μέλος της Ελληνικής Παιδοπνευμονολογικής Εταιρείας
- Ενεργό μέλος της Ελληνικής Παιδοαλλεργιολογικής Εταιρείας
- Μέλος της Επιστημονικής Εταιρείας των Φοιτητών Ιατρικής της Ελλάδος κατά τη διάρκεια των σπουδών, τμήμα Θεσσαλονίκης (καθήκοντα: διοργάνωση επιστημονικών εκδηλώσεων)
- Πιάνο – επίπεδο: μεσαίο
- Λογοτεχνία

Αθήνα, 04/02/2024

Ελπινίκη Καρτσιούνη

Ευχαριστίες

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω τον αγαπημένο μου Καθηγητή κ. Δούρο για την ευκαιρία εκπόνησης της συγκεκριμένης διατριβής, για όλη τη βοήθεια και στήριξη, καθώς και για τις γνώσεις που κέρδισα δουλεύοντας μαζί του. Και τις δύο Αναστασίες μου, την κόρη μου και την μητέρα μου για την υπομονή και στήριξή τους μέχρι να ολοκληρωθεί το συγκεκριμένο έργο.

Contents

Βιογραφικό σημείωμα.....	5
Περίληψη	20
Abstract.....	22
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	25
Ο χρόνιος βήχας	25
Εμμένουσα βακτηριακή βρογχίτιδα	27
Παθοφυσιολογικός μηχανισμός της EBB.....	28
Διαχείριση των παιδιών με EBB	31
Βρογχεκτασίες.....	34
Χρόνια πυώδης πνευμονική νόσος	36
Παθοφυσιολογία των βρογχεκτασιών.....	38
Κατανομή των βρογχεκτασιών.....	41
Πνευμονική λειτουργία των ασθενών με βρογχεκτασίες.....	42
Φλεγμονώδης απάντηση.....	46
Έμφυτη ανοσιακή απάντηση	46
Επίκτητη ανοσιακή απάντηση	48
Ο ρόλος της βιταμίνης D στην ανοσιακή απάντηση	50
Μικροβιολογία	51

Ο ρόλος του μικροβιώματος και του μυκοβιώματος	57
Ο ρόλος των ιογενών λοιμώξεων στους ασθενείς με μη ΚΙ- βρογχεκτασίες.....	59
Αίτια μη- ΚΙ βρογχεκτασίας	63
Κλινική εικόνα των ασθενών με μη- ΚΙ βρογχεκτασίες	67
Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά των παροξύνσεων της νόσου	70
Παράγοντες κινδύνου υποτροπής της νόσου	71
Διάγνωση	73
HRCT θώρακος	74
Βρογχοσκόπηση.....	76
Cough/ Throat swab	80
Διαχείριση και θεραπεία.....	82
Σημασία της πρόληψης των επεισοδίων παρόξυνσης της νόσου	89
Παρακολούθηση των παιδιών με μη ΚΙ- βρογχεκτασίες	90
Αξιολόγηση της ποιότητας ζωής των παιδιών και εφήβων με βρογχεκτασίες...91	
Σκοπός	94
Υλικό- μέθοδοι	95
Επιλογή ασθενών	95
Εύκαμπτη βρογχοσκόπηση.....	96
Εργαστηριακός Έλεγχος	98

Απεικόνιση.....	99
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>.....	100
Παρακολούθηση.....	101
Στατιστική ανάλυση	102
Αποτελέσματα	103
Συζήτηση	105
Βιβλιογραφία.....	110
Πίνακες αποτελεσμάτων	133

Περίληψη

Εισαγωγή: Η εμμένουσα βακτηριακή βρογχίτιδα (Protracted Bacterial Bronchitis, PBB), η χρόνια πυώδης πνευμονική νόσος (Chronic suppurative lung disease, CSLD), και οι βρογχεκτασίες που δεν οφείλονται στην Κυστική Ίνωση (ΚΙ) αποτελούν αιτίες χρόνιου υγρού βήχα στα παιδιά. Οι βρογχεκτασίες, το τελικό στάδιο της χρόνιας ενδοβρογχικής λοίμωξης, συνιστούν αίτιο αυξημένης νοσηρότητας του αναπνευστικού συστήματος. Οι παροξύνσεις των ασθενών με χρόνια ενδοβρογχική λοίμωξη και κυρίως αυτών με μη-Κυστική Ίνωση βρογχεκτασίες (μη-ΚΙ βρογχεκτασίες) οδηγούν τελικά σε έκπτωση της πνευμονικής λειτουργίας και φτωχή ποιότητα ζωής. Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η μελέτη του βακτηριακού φορτίου των βρόγχων και η κατανόηση του ρόλου του σε παιδιά με εμμένουσα βακτηριακή βρογχίτιδα (EBB)/ χρόνια πυώδη πνευμονική νόσο (ΧΠΠΝ) και μη-ΚΙ βρογχεκτασίες και κυρίως η κλινική πορεία των παιδιών με χρόνια ενδοβρογχική λοίμωξη και απομόνωση του παθογόνου *Pseudomonas aeruginosa*.

Μεθοδολογία: Παρακολουθήθηκαν 54 παιδιά με PBB/ CSLD και μη-ΚΙ βρογχεκτασίες στα οποία απομονώθηκε το μικρόβιο *Pseudomonas aeruginosa*. Μελετήθηκαν τα δημογραφικά τους χαρακτηριστικά, το ιστορικό της νόσου, η διαγνωστική και θεραπευτική τους προσέγγιση και η έκβαση της νόσου στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης (Follow-up). Στα 54 αυτά παιδιά με χρόνια ενδοβρογχική λοίμωξη και απομόνωση της *Pseudomonas aeruginosa* έγινε εφαρμογή του μοντέλου αναλογικού κινδύνου του Cox με συμμεταβλητές την ηλικία, την παρουσία βρογχεκτασιών, τη χρήση εισπνεόμενης κολιστίνης, αζιθρομυκίνης και εισπνεόμενου υπέρτονου διαλύματος. Ως ύφεση της νόσου ορίστηκε η απουσία καθημερινού υγρού βήχα σε διάστημα 6 μηνών

παρακολούθησης με 3 αρνητικές καλλιέργειες οι οποίες ελήφθησαν κατά τις 3 τελευταίες επισκέψεις.

Αποτελέσματα: Τα 31 παιδιά του πληθυσμού της μελέτης ήταν αγόρια και τα 23 ήταν κορίτσια, η διάμεσος τιμή της ηλικίας τους ήταν το ένα έτος και εμφάνιζαν υγρό βήχα για περίπου 1.5 χρόνο πριν την απομόνωση της *Pseudomonas*. Τα εισπνεόμενα αντιβιοτικά και η παρουσία βρογχεκτασιών φάνηκε να επηρεάζουν στατιστικά σημαντικά την πορεία και την έκβαση της νόσου (HR:3.99; 95%CI:1.12-14.14; $p= 0.032$, and HR:0.24; 95%CI:0.08-0.71; $p= 0.010$). Αντίθετα, δε φάνηκε συσχέτιση μεταξύ της ηλικίας, της χρήσης της αζιθρομυκίνης, των εισπνοών με υπέρτονο διάλυμα χλωριούχου νατρίου και της ύφεσης της νόσου.

Συμπεράσματα: Η *Pseudomonas aeruginosa* είναι ένα μικρόβιο το οποίο αναπτύσσεται συχνά στα παιδιά με χρόνια ενδοβρογχική λοίμωξη και η εισπνεόμενη κολιστίνη αποτελεί μία χρήσιμη, θεραπευτική επιλογή για αυτά. Τα παιδιά με CSLD στα οποία απομονώθηκε η *Pseudomonas aeruginosa* φάνηκε να έχουν καλύτερη πρόγνωση σε σύγκριση με τα παιδιά με εγκατεστημένες βρογχεκτασίες και απομόνωση της *Pseudomonas aeruginosa*.

Abstract

Background/Aim: Children with chronic wet cough and without cystic fibrosis (non-CF) may suffer from protracted bacterial bronchitis (PBB), chronic suppurative lung disease (CSLD) or bronchiectasis. Bronchiectasis is a cause of increased morbidity of the respiratory system. Bronchiectasis result in reduced pulmonary function and poor quality of life. *Pseudomonas aeruginosa* can be one of the offending microbes in these children. The present study aimed to describe the type and the role of microbes in these children and especially the clinical course of children with the above two conditions who were infected with *Pseudomonas aeruginosa*.

Methods: Data of 54 children with PBB/ CSLD, non- CF bronchiectasis and *Pseudomonas aeruginosa* isolation were studied, specifically their demographic characteristics, disease history, diagnostic and therapeutic approach and disease outcome at the end of the follow- up period. These children analyzed through a Cox proportional hazard model, with age, presence of bronchiectasis, use of inhaled colistin, azithromycin, inhaled hypertonic saline as the covariates. Disease remission was defined as the absence of daily wet cough for six months along with three negative cultures taken during the last three consecutive follow-up visits.

Results: The 31 children in the study population were boys and 23 were girls, the median age was one year and they had been experiencing a wet cough for about 1.5 years prior to *Pseudomonas* isolation. Nebulised antibiotics and the presence of

bronchiectasis were statistically significant predictors of remission (HR:3.99; 95%CI:1.12-14.14; p= 0.032, and HR:0.24; 95%CI:0.08-0.71; p= 0.010). In contrast, there was no association between age, azithromycin use, hypertonic solution inhalation and disease remission.

Conclusion: *Pseudomonas aeruginosa* is a microbe that often develops in children with chronic endobronchial infection. The rate of disease remission increases with the use of inhaled colistin and decreases when there is established bronchiectasis.

Γενικό μέρος

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο χρόνιος βήχας

Ο βήχας είναι το συχνότερο αίτιο επίσκεψης στον γιατρό στις πλούσιες χώρες.

(1) Καθώς τα αίτια του βήχα στα παιδιά καλύπτουν ένα ευρύ φάσμα αναπνευστικών και συστηματικών παθήσεων, η εύρεση και η αντιμετώπιση της υποκείμενης αιτίας είναι ιδιαίτερα σημαντική. (2)

Μελέτες, οι οποίες έγιναν στην κοινότητα έδειξαν ότι ο βήχας ως μεμονωμένο σύμπτωμα αναφέρεται ιδιαίτερα συχνά από τους γονείς. Αναφορικά με το φύλο, ο βήχας χωρίς την παρουσία κρυολογήματος αναφέρεται περίπου στο 28% των αγοριών και στο 30% των κοριτσιών. (2)

Όσον αφορά στο χρόνιο βήχα σε μία μελέτη κοόρτης παιδιών που πραγματοποιήθηκε στην πόλη Brisbane της Αυστραλίας αναφέρθηκε ότι πάνω από το 80% των παιδιών με χρόνιο υγρό βήχα είχαν 5 ή περισσότερες επισκέψεις στον γιατρό ετησίως. (3)

Η συχνότητα και τα αίτια του χρόνιου βήχα εξαρτώνται κατά κανόνα από τον ορισμό που χρησιμοποιείται (διάρκεια) και το περιβάλλον των ασθενών (πλούσιων έναντι αναπτυσσόμενων χωρών, αγροτικών έναντι αστικών περιοχών, ηλικίες παιδιών/ μελέτες ενηλίκων, έκθεση ή μη στον καπνό του τσιγάρου). Δημοσιευμένες μελέτες τοποθετούν τη συχνότητα του χρόνιου βήχα σε παιδιά σχολικής ηλικίας (6-12 ετών) στο 5-10% και του καθημερινού παραγωγικού βήχα με αποβολή πτυέλων στις ηλικίες των 11-15 χρονών στο 7.2%. (4)

Ο χρόνιος βήχας επηρεάζει αρνητικά τη σχολική ζωή του παιδιού, τον ύπνο και την ποιότητα ζωής των παιδιών και των γονέων. (1, 2)

Ως χρόνιο βήχα της παιδικής ηλικίας ορίζουμε το βήχα ο οποίος διαρκεί περισσότερες από 4 εβδομάδες. (5)

Πέρα από τη διάρκεια, ο βήχας διακρίνεται σε υγρό/ παραγωγικό ή ξηρό. Λόγω της αδυναμίας αποβολής των πτυέλων από τα μικρά παιδιά προτιμάται ο όρος υγρός έναντι του όρου παραγωγικός, ο οποίος χρησιμοποιείται στους ενήλικες. (6)

Ο υγρός και ο ξηρός βήχας γίνονται καλά διακριτοί τόσο από τους γιατρούς όσο και από τους γονείς των μικρών ασθενών. (7)

Ο ήχος του βήχα παράγεται λόγω της στροβιλώδους ροής του αέρα κατά την εκπνοή και των δονήσεων που αυτή προκαλεί στους μεγάλους αεραγωγούς και τις δομές του λάρυγγα.(8) Ακόμη δεν έχει βρεθεί ποια γενεά αεραγωγών εμπλέκεται στην παραγωγή του ήχου του υγρού βήχα που αναγνωρίζει το ανθρώπινο αυτί.(7)

Εμμένουσα βακτηριακή βρογχίτιδα

Η εμμένουσα βακτηριακή βρογχίτιδα (Protracted bacterial bronchitis, PBB) αποτελεί συχνό αίτιο χρόνιου υγρού βήχα στα παιδιά. (9) Μελέτες κοόρτης έχουν δείξει ότι ευθύνεται για το 41-47% των περιπτώσεων χρόνιου υγρού βήχα. (1, 10) Η διάγνωσή της είναι κλινική και η μη σωστή αντιμετώπιση ευθύνεται για κακή ποιότητα ζωής και πρόοδο της νόσου με αποτέλεσμα την εμφάνιση και την εγκατάσταση βρογχεκτασιών. (9)

Η εμμένουσα βακτηριακή βρογχίτιδα (EBB) πρωτοπεριγράφηκε το 2006 (11) και συναντάται συνήθως σε υγιή παιδιά, χωρίς κάποια υποκείμενη νόσο. Πιο συχνά παρατηρείται σε παιδιά που παρακολουθούν παιδικό σταθμό. Η EBB μπορεί να ακολουθήσει μία ιογενή λοίμωξη του αναπνευστικού, όπου ο βήχας παραμένει πέρα από το αναμενόμενο χρονικό διάστημα υποχώρησης της συμπτωματολογίας. Ενδέχεται να συνυπάρχει συριγμός, τα παιδιά να έχουν ανήσυχο ύπνο, κούραση και μειωμένη αντοχή στην άσκηση. Να σημειωθεί ότι συμπτώματα όπως η δύσπνοια, σημεία υποξαιμίας, η πληκτροδακτυλία, οι δυσμορφίες του θώρακα ή η επηρεασμένη ανάπτυξη δε συναντώνται σε παιδιά με EBB. (12)

Συμπερασματικά, ο ορισμός της EBB αφορά σε ένα χρόνια, υγρό, παραγωγικό βήχα, διάρκειας μεγαλύτερης των 4 εβδομάδων, χωρίς σημεία ή συμπτώματα άλλου αιτίου, ο οποίος ανταποκρίνεται στην αντιμικροβιακή θεραπεία. (9, 12)

Παθοφυσιολογικός μηχανισμός της EBB

Η παθοφυσιολογία της EBB δεν είναι πλήρως κατανοητή, είναι πιθανό το αρχικό αίτιο να είναι μία ιογενής λοίμωξη του αναπνευστικού, η οποία προκάλεσε μία παροδική τοπική βλάβη του αναπνευστικού βλεννογόνου. (13) Άλλοι αποδίδουν την εμφάνιση της νοσολογικής αυτής οντότητας σε ιατρογενή αίτια, συγκεκριμένα σε ακατάλληλη χρήση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών, τα οποία έχουν τοπική ανοσοκατασταλτική δράση(14-18), άλλως η EBB μπορεί να αποτελεί την πρώτη εκδήλωση μίας σοβαρότερης συστηματικής νόσου.(13) Ακόμη, η μαλάκυνση του τοιχώματος των αεραγωγών φαίνεται ότι σχετίζεται με την EBB. Δεν έχει όμως αποσαφηνιστεί εάν η χρόνια λοίμωξη είναι το αποτέλεσμα της επηρεασμένης απομάκρυνσης των εκκρίσεων λόγω της μαλάκυνσης των αεραγωγών ή εάν αυτή συνιστά το αίτιο της μαλάκυνσης.(19)

Σύμφωνα με τη μελέτη των Bush et al. (13) ο αρχικός προδιαθεσικός παράγοντας εμφάνισης της EBB είναι κάποια ανοσολογική ανεπάρκεια του βλεννογόνου ή κάποιο έλλειμμα αυτού, είτε συγγενές είτε επίκτητο (για παράδειγμα λόγω των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών, μίας ιογενούς λοίμωξης ή έκθεσης και εισπνοής ερεθιστικών προϊόντων καύσης, όπως ο καπνός του τσιγάρου). Ακολούθως, οι λοιμώδεις μικροοργανισμοί εκμεταλλευόμενοι το ανοσολογικό έλλειμμα εγκαθίστανται στους βρόγχους και ενεργοποιούν κυρίως το μονοπάτι της IL-1 (Interleukin- 1). Ο συνδυασμός των αμυντικών μηχανισμών του ξενιστή με τη χορηγούμενη αντιβιοτική θεραπεία είτε οδηγεί σε λύση της λοίμωξης είτε σε υποτροπές ή επίμονη νόσο και πιθανόν με την πάροδο του χρόνου στην εμφάνιση βρογχεκτασιών.

Έχει φανεί από ποικίλες μελέτες ότι τόσο στην EBB (20, 21), όσο και στο ουδετεροφιλικό άσθμα (22-24) και στις βρογχεκτασίες (23) παρατηρείται ενεργοποίηση της έμφυτης ανοσιακής απάντησης (αυξημένος αριθμός toll- like υποδοχέων- 2/-4, ιντερλευκίνης- 1β/-8) και αποικισμός πληθώρας βακτηρίων υπογραμμίζοντας πιθανόν όμοιους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς.

Από την προοπτική μελέτη παιδιών με EBB των Ruffles et al. (25) φάνηκε πως συγκεκριμένοι παθοβιολογικοί μηχανισμοί εμπλέκονται στην εξέλιξη της νόσου και τελικά στην εμφάνιση βρογχεκτασιών, όπως η μη φυσιολογική απάντηση του ξενιστή με αυξημένα επίπεδα ιντελευκίνης- 1β στους αεραγωγούς (23), η αδυναμία σύνθεσης ιντερφερόνης-γ in vitro σε απάντηση σε NTHi (*nontypeable Haemophilus influenzae*) (26) και η εφφεροκυττάρωση (efferocytosis), δηλαδή η μειωμένη ικανότητα των κυψελιδικών μακροφάγων να απομακρύνουν τα αποπτωτικά κύτταρα και να απαντήσουν ικανοποιητικά στον NTHi με αποτέλεσμα την ουδετεροφιλική φλεγμονή και τον αποικισμό από NTHi. (27)

Ο μικροοργανισμός NTHi αποτελεί το πιο κοινό παθογόνο στα παιδιά με EBB και βρογχεκτασίες, και μάλιστα ανευρίσκεται σε κλινικά σημαντικά επίπεδα στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (BALF, bronchoalveolar lavage fluid) στο 50% των παιδιών με εγκατεστημένες βρογχεκτασίες. (27) Πρόκειται για Gram αρνητικά βακτήρια που είναι κοινά σε χρόνιες λοιμώξεις του ανώτερου και κατώτερου αναπνευστικού. Είναι το κυρίαρχο μικρόβιο που απομονώνεται από τους κατώτερους αεραγωγούς παιδιών και ενηλίκων με χρόνια αναπνευστικά συμπτώματα. Ο συγκεκριμένος μικροοργανισμός είναι επίσης κοινός σε υγιείς ενήλικες και παιδιά, οι οποίοι όμως λόγω ικανού ανοσοποιητικού τον αντιμετωπίζουν αποτελεσματικά. Στα παιδιά με χρόνια

ενδοβρογχική λοίμωξη παρατηρήθηκε ελαττωμένη ανοσολογική απάντηση όσον αφορά στην παραγωγή INF- γ (interferon gamma) in vitro έναντι του συγκεκριμένου παθογόνου. (26)

Έχει φανεί ότι οι ασθενείς με EBB και υψηλότερα σκορ βήχα είχαν υψηλότερα επίπεδα IL-1 β (Interleukine- 1 β), τα οποία αντανakλούσαν σε αυξημένα ουδετερόφιλα στο BALF. (27)

Η σχέση μεταξύ της IL-1 β και των ουδετερόφιλων μπορεί να εξηγηθεί ως εξής, είτε τα ουδετερόφιλα είναι η κύρια πηγή της IL-1 β , είτε η IL-1 β οδηγεί σε ουδετεροφιλική φλεγμονή. Το μονοπάτι της ενεργοποίησής της συνεπάγεται επαναλαμβανόμενες υποτροπές στους ασθενείς με EBB και αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης βρογχεκτασιών σε αυτά τα παιδιά. (27)

Η μελέτη των Beines et. al (20) έδειξε επίσης ότι η IL- 1 β , οι σχετιζόμενοι με αυτήν μεσολαβητές και τα αυξημένα ουδετερόφιλα στο BALF συνδέονται με εντονότερη συμπτωματολογία και μεγαλύτερη διάρκεια του βήχα.

Διαχείριση των παιδιών με EBB

Βάσει των διεθνών οδηγιών για τα παιδιά με χρόνιο (διάρκειας μεγαλύτερης των 4 εβδομάδων) υγρό ή παραγωγικό βήχα, ο οποίος δε συνδέεται με κάποια υποκείμενη νόσο και τα οποία δεν παρουσιάζουν συγκεκριμένα συμπτώματα ενδεικτικά υποκείμενης νόσου (βήχα στη σίτιση) ή σημεία κατά την κλινική εξέταση (πληκτροδακτυλία) συστήνεται αρχική θεραπεία διάρκειας 2 εβδομάδων με κατάλληλο αντιβιοτικό, το οποίο στοχεύει τα κοινά παθογόνα του αναπνευστικού (*Streptococcus pneumoniae*, μη τυποποιήσιμα στελέχη *Haemophilus influenzae* και *Moraxella catarrhalis*) και σε περίπτωση επιμονής του υγρού βήχα παράταση της θεραπείας με το ίδιο αντιβιοτικό για 2-4 εβδομάδες ακόμη. (12, 28, 29)

Οι κατευθυντήριες οδηγίες της Βρετανικής Θωρακικής Εταιρείας συστήνουν για το χρόνιο υγρό βήχα (British Thoracic Society cough guidelines) τη χρήση αντιβιοτικού για 4-6 εβδομάδες εξαρχής. (2)

Το αντιβιοτικό που συνήθως χρησιμοποιείται είναι ο συνδυασμός αμοξικιλίνης/ κλαβουλανικού οξέος (Amoxicillin/ Clavulanate). (25)

Σύμφωνα με την μελέτη των Goyal et al. (30) τα παιδιά με χρόνιο υγρό βήχα ο οποίος επιμένει μετά από την 4 εβδομάδων κατάλληλη αντιβιοτική αγωγή έχουν αυξημένη πιθανότητα να έχουν εγκατεστημένες βρογχεκτασίες στην αξονική τομογραφία θώρακος.

Επί επιμονής του υγρού βήχα παρά την αντιβιοτική αγωγή συστήνεται εκτίμηση από ειδικό παιδοπνευμονολόγο, (12, 28, 29) καθώς θα πρέπει να αξιολογηθεί η

πρόοδος της νόσου σε χρόνια πυώδη πνευμονική νόσο (ΧΠΠΝ) ή η εμφάνιση βρογχεκτασιών.

Να σημειωθεί ότι η παρουσία του μικροβίου *Haemophilus influenzae* και οι συχνές υποτροπές της νόσου, με περισσότερα από 3 επεισόδια το χρόνο, έχουν συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης βρογχεκτασιών. (12, 25)

Επομένως, σε αυτά τα παιδιά συζητείται ο περαιτέρω έλεγχος με εύκαμπτη βρογχοσκόπηση (flexible bronchoscopy, FB) και λήψη υλικού προς καλλιέργεια, πιθανόν η αξονική τομογραφία θώρακος (HRCT, High-resolution computed tomography) και ο ανοσολογικός έλεγχος, ενώ όταν συνυπάρχουν συμπτώματα ενδεικτικά συγκεκριμένης νοσολογικής οντότητας κατευθύνεται ανάλογα ο διαγνωστικός αλγόριθμος. (29)

Η μελέτη των Douros et al. (31) περιέγραψε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της διάρκειας του υγρού βήχα και της σοβαρότητας των ακτινολογικών ευρημάτων στην αξονική τομογραφία θώρακος των παιδιών με EBB. Επίσης, στην παραπάνω μελέτη αναφέρεται η σχέση μεταξύ του βήχα και της ουδετεροφιλικής φλεγμονής στο BALF. (31)

Στα παιδιά με EBB τα συνήθη βρογχοσκοπικά ευρήματα που υποδηλώνουν τη φλεγμονή των βρόγχων είναι η τραχειομαλάκυνση, η βρογχομαλάκυνση και η ύπαρξη πυωδών εκκρίσεων. (29)

Σε αυτούς τους ασθενείς η ακτινογραφία θώρακος είναι συνήθως φυσιολογική ή παρουσιάζει περιβρογχικές παχύνσεις. Η ανάλυση του BALF αποκαλύπτει όπως αναφέρθηκε ουδετεροφιλική φλεγμονή και παρουσία βακτηρίων. Τα παθογόνα, τα

οποία απομονώνονται συχνότερα, είναι τα *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* και *Moraxella catarrhalis*, όπως στη ΧΠΠΝ και στους ασθενείς με βρογχεκτασίες. (12)

Συμπερασματικά, στα παιδιά που εμφανίζουν χρόνια υγρό βήχα και απαντούν στην από του στόματος αντιβιοτική αγωγή διάρκειας 2 εβδομάδων τίθεται η διάγνωση της κλινικά αποδεδειγμένης EBB (clinically- based- PBB). (29)

Ενώ στα παιδιά ηλικίας ίσης ή μικρότερης των 14 ετών με υγρό ή παραγωγικό βήχα και θετική καλλιέργεια πτυέλων ή BALF για ένα συγκεκριμένο παθογόνο με συγκέντρωση $\geq 10^4$ cfu/ ml, απαντάται η χρήση του όρου μικροβιολογικά επιβεβαιωμένη EBB (microbiologically- based- PBB ή PBB- micro). (29)

Στα παιδιά που δεν ανταποκρίνονται στην αντιβιοτική αγωγή συστήνεται περαιτέρω διερεύνηση, όπως περιγράφηκε παραπάνω με βρογχοσκόπηση, HRCT θώρακος και εργαστηριακό έλεγχο.(29)

Βρογχεκτασίες

Οι βρογχεκτασίες αφορούν σε δομική βλάβη των αεραγωγών και συγκεκριμένα σε διάταση των βρόγχων και των βρογχιολίων λόγω σοβαρών ή επαναλαμβανόμενων λοιμώξεων του κατώτερου αναπνευστικού. (12)

Ο ορισμός της βρογχεκτασίας μέχρι πρόσφατα αφορούσε σε μη αναστρέψιμη διάταση των βρόγχων. Πρόσφατα έχει γίνει γνωστό ότι εάν αντιμετωπιστούν νωρίς οι ήπιες βρογχεκτασίες είναι δυνατό να υποχωρήσουν και να αναχαιτιστεί η έκπτωση της πνευμονικής λειτουργίας. Οι βρογχεκτασίες της παιδικής ηλικίας χαρακτηρίζονται από την παρουσία επίμονου υγρού βήχα ή υποτροπιαζόντων επεισοδίων (πάνω από 3 επεισόδια) χρόνιου (διάρκειας μεγαλύτερης των 4 εβδομάδων) υγρού βήχα, που συνήθως συνοδεύεται από παχείς τρίζοντες και πληκτροδακτυλία και στην αξονική τομογραφία θώρακος ο λόγος της εσωτερικής διαμέτρου του βρόγχου προς την εξωτερική διάμετρο της συνοδού αρτηρίας είναι ίσος ή μεγαλύτερος από 0,80. (12, 32, 33)

Όπως περιγράφηκε από τους Chang et al. (34) οι βρογχεκτασίες παρατηρούνται συχνότερα σε παιδιά προσχολικής ή πρώιμης σχολικής ηλικίας. Η μέση ηλικία των παιδιών με βρογχεκτασίες είναι τα 4.8 έτη. (34, 35)

Οι βρογχεκτασίες που δεν οφείλονται στην κυστική ίνωση (μη- ΚΙ βρογχεκτασίες) ευθύνονται για αυξημένη νοσηρότητα του αναπνευστικού συστήματος παγκοσμίως τόσο

στα παιδιά, όσο και στους ενήλικες. Ο επιπολασμός της μη- ΚΙ βρογχεκτασίας στα παιδιά κυμαίνεται από 0,2-735 περιπτώσεις ανά 100.000 παιδιών. Η νόσος εμφανίζει αυξημένη επίπτωση στις χαμηλού εισοδήματος πληθυσμιακές ομάδες, όπου το αίτιο είναι συνήθως λοιμώδες με σοβαρές εκδηλώσεις από τη μικρή ηλικία, καθώς και στους αυτόχθονες πληθυσμούς της Αυστραλίας, των νήσων του Ειρηνικού και της Αλάσκας.(32, 33)

Στη μελέτη των Edwards et. al ο επιπολασμός των μη- ΚΙ βρογχεκτασιών στον παιδιατρικό πληθυσμό της Νέας Ζηλανδίας υπολογίζεται σε 2.4/ 10000 στα παιδιά Maori και σε 5.3/ 10000 στα παιδιά των Νήσων του Ειρηνικού.(36)

Η μοναδική ευρωπαϊκή παιδιατρική μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην Φινλανδία το 1998 εκτίμησε την επίπτωση των βρογχεκτασιών στα παιδιά ηλικίας μικρότερης των 15 ετών στο 0.5/ 100.000 ανά έτος. (37)

Η φτώχεια, ο συγχρωτισμός, η φτωχή υγιεινή, η οικιακή και περιβαλλοντική ρύπανση και η έκθεση στον καπνό του τσιγάρου φαίνεται να αποτελούν σημαντικούς παράγοντες κινδύνου εμφάνισης μη- ΚΙ βρογχεκτασιών. (38)

Ενώ η μη ΚΙ- βρογχεκτασία αποτελεί σημαντικό αίτιο παιδικής νοσηρότητας στις αναπτυσσόμενες χώρες, στις ανεπτυγμένες χώρες λόγω των βελτιωμένων κοινωνικοοικονομικών συνθηκών, των εμβολιασμών και των αποτελεσματικών αντιβιοτικών θεραπειών οι σοβαρές βρογχεκτασίες παρουσιάζονται πολύ σπανιότερα.(39)

Στην Κεντρική Αυστραλία η χρόνια πυώδης μέση ωτίτιδα φάνηκε να συνυπάρχει στο 70% των παιδιών με βρογχεκτασίες.(34) Στη μελέτη των Chang et al. (34) φάνηκε

ότι το 95% των παιδιών με βρογχεκτασίες είχε νοσηλευτεί λόγω πνευμονίας σε μικρή ηλικία, περίπου στους 6 μήνες ζωής και πολλά παιδιά παρουσίαζαν υποτροπιάζοντα επεισόδια πνευμονίας. Στα παιδιά των ιθαγενών της Αλάσκας επίσης περιγράφηκαν συχνά υποτροπιάζοντα επεισόδια πνευμονίας. (35)

Χρόνια πυώδης πνευμονική νόσος

Η ΧΠΠΝ (Chronic suppurative lung disease, CSLD) χαρακτηρίζεται από την παρουσία υγρού βήχα για τουλάχιστον 4 εβδομάδες, αποτελεί πρόδρομο στάδιο των βρογχεκτασιών και αυτό που τη διαχωρίζει είναι η απουσία της ακτινολογικής εικόνας αυτών. Τα παιδιά με ΧΠΠΝ αναφέρεται ότι παρουσιάζουν όμοια συμπτωματολογία και κλινικά ευρήματα με τα παιδιά με βρογχεκτασίες και θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με τον ίδιο τρόπο. Η επιθετική αντιμετώπιση των παροξύνσεων είναι το ίδιο σημαντική με την καθημερινή θεραπεία συντήρησης ώστε να αποτραπεί η εξέλιξη της νόσου και ο σχηματισμός βρογχεκτασιών. Η παρατεταμένη χρήση αντιβιοτικών ίσως είναι απαραίτητη για την ύφεση των συμπτωμάτων. (12)

Η ΧΠΠΝ εμφανίζει υψηλό επιπολασμό στα παιδιά της Κεντρικής Αυστραλίας σύμφωνα με τη μελέτη των Chang et al.. Όσον αφορά στα δημογραφικά χαρακτηριστικά των παιδιών αυτών, ανήκαν στην ομάδα των Ιθαγενών Αυστραλών, όλα σχεδόν ανέφεραν στο ιστορικό τους ένα επεισόδιο πνευμονίας και η συνύπαρξη χρόνιας πυώδους μέσης ωτίτιδας ήταν πολύ συχνή. (34)

Ο υψηλός επιπολασμός της νόσου στη συγκεκριμένη πληθυσμιακή ομάδα οφείλεται σε συνδυασμό παραγόντων, όπως οι κοινωνικοοικονομικές επιρροές (κακές συνθήκες διαβίωσης για την πλειοψηφία αυτών των παιδιών), η υψηλή χρήση καύσης

βιομάζας, οι μέτριας ποιότητας και οι περιορισμένης πρόσβασης ιατρικές υπηρεσίες, η δυσκολία παρακολούθησης και τήρησης της θεραπείας ακόμη και των παιδιών με πρόσβαση στην πρωτοβάθμια φροντίδα.(34) Η πρωτοβάθμια περίθαλψη της πλειοψηφίας του πληθυσμού των απομακρυσμένων κοινοτήτων της Αυστραλίας πραγματοποιείται από επαγγελματίες υγείας και νοσηλεύτριες, ενώ η πρόσβαση σε ιατρικό προσωπικό, στη δευτεροβάθμια και τεταρτοβάθμια ιατρική φροντίδα είναι περιορισμένη. (34)

Παθοφυσιολογία των βρογχεκτασιών

Οι βρογχεκτασίες συμβαίνουν όταν οι πνεύμονες και οι κατώτεροι αεραγωγοί δέχονται μία σοβαρή ή πολλές αλληπάλληλες «επιθέσεις». Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη φλεγμονή και την πάχυνση του βλεννογόνου, την επηρεασμένη βλεννοκροσσωτή κάθαρση και τελικά την καταστροφή του βρογχικού τοιχώματος, του χόνδρινου τμήματος και τη διάταση των βρόγχων.(12)

Οι πιο συστηματικές ιστολογικές αναλύσεις των βρογχεκτασιών πρωτοξεκίνησαν το 1950, οπότε και φάνηκε ότι πρόκειται για μία νόσο η οποία χαρακτηρίζεται από προοδευτική καταστροφή της αρχιτεκτονικής του τοιχώματος των βρόγχων.(13) Ο Whitwell μελέτησε 200 πτωματικά βρογχικά δείγματα και περιέγραψε διάταση των βρόγχων λόγω απώλειας της ελαστικής, ίνωση του βρογχικού τοιχώματος και σε προχωρημένες περιπτώσεις καταστροφή των μυών και των χόνδρινων τμημάτων. (40)

Οι βρογχεκτασίες μπορεί να είναι εντοπισμένες ή διάχυτες. Σε προχωρημένο στάδιο τα τοιχώματα των αεραγωγών συμπιπτούν. Όταν παρατηρείται παράλληλα με τις βρογχεκτασίες πολλαπλασιασμός των βρογχικών αγγείων οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν αιμόπτυση. Η σοβαρή νόσος ίσως οδηγήσει σε υποξαιμία ή πνευμονική υπέρταση. (12)

Το πιο διαδεδομένο μοντέλο ανάπτυξης των βρογχεκτασιών είναι η υπόθεση του Cole, (Cole's vicious cycle hypothesis). Σύμφωνα με την υπόθεση αυτή ο συνδυασμός

ενός περιβαλλοντικού παράγοντα με την επηρεασμένη για οποιοδήποτε λόγο βλεννοκροσσωτή κάθαρση έχει ως συνέπεια την εγκατάσταση και οργάνωση μικροβιοκοινοτήτων στο τραχειοβρογχικό δέντρο. Η μικροβιακή λοίμωξη οδηγεί σε χρόνια φλεγμονή, ιστική καταστροφή και περαιτέρω βλάβη της κινητικότητας των κροσσών. Το αποτέλεσμα είναι οι επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις, η εγκατάσταση της χρόνιας φλεγμονής και η καταστροφή του πνεύμονα. (41, 42)

Απλοποιώντας την παραπάνω υπόθεση, η πρόσφατη άποψη αναφέρει πως για την ανάπτυξη των βρογχεκτασιών απαιτούνται δύο συνθήκες η επίμονη λοίμωξη και η ελαττωματική άμυνα του ξενιστή. (42)

Στα παιδιά των ιθαγενών της Αυστραλίας, τα οποία ζουν σε απομακρυσμένες περιοχές, φάνηκε ότι ο ρινικός βλεννογόνος αποικίζεται νωρίς από βακτήρια. Τα παιδιά αυτά παρουσιάζουν χρόνια ρινίτιδα και υψηλό ρινικό βακτηριακό φορτίο, παράγοντες οι οποίοι συμβάλουν στην ένταση και παραμονή της ουδετεροφιλικής φλεγμονής και τελικά στην καταστροφή των αεραγωγών. (43)

Η ουδετεροφιλική απάντηση των παιδιών των ιθαγενών της Αυστραλίας έχει φανεί από μελέτες να είναι ιδιαίτερα αυξημένη. Παράλληλα έχουν περιγραφεί συγκεκριμένοι γενετικοί πολυμορφισμοί όσον αφορά σε προφλεγμονώδεις παράγοντες και μεταβολικά ένζυμα, οι οποίοι σχετίζονται με την ένταση της φλεγμονής σε αυτήν την πληθυσμιακή ομάδα. (44, 45)

Έχει φανεί ότι η συνεχής ύπαρξη φλεγμονής συμβάλει στην επιδείνωση της πνευμονικής λειτουργίας(46) των ασθενών με βρογχεκτασίες.(47)

Στους αεραγωγούς των ασθενών με βρογχεκτασίες ανευρίσκεται αυξημένος αριθμός προφλεγμονοδών παραγόντων. Στα βρογχικά δείγματα βιοψίας ενηλίκων ασθενών με βρογχεκτασίες, οι οποίοι ήταν κλινικά σταθεροί, βρέθηκαν αυξημένες οι μεταλλοπρωτεΐνάσες -8 και -9, οι οποίες αποτελούν δείκτη ουδετεροφιλικής φλεγμονής.

(48) Στο BALF αυτών των ασθενών ανευρίσκονται αυξημένα επίπεδα ουδετεροφίλων, ελαστάσης, μυελοϋπεροξειδάσης, TNF-α (Tumor necrosis factor alpha), IL-8 και IL-6.

(49)

Οι ασθενείς με βαρύτερη νόσο [νωρίτερη διάγνωση, χαμηλότερο FEV1 (forced expiratory volume in 1 second) και κισσοειδείς- κυστικές βρογχεκτασίες] είναι πιθανότερο να αποικιστούν από παθογόνα(50) και τελικά παρουσιάζουν εντονότερη φλεγμονή από τους ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν ακόμη αποικιστεί από κάποιον παθογόνο μικροοργανισμό (49).

Κατανομή των βρογχεκτασιών

Η κατανομή των βρογχεκτασιών ίσως σχετίζεται με τους διαφορετικούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς. Παραδείγματος χάριν, στην αλλεργική βρογχοπνευμονική ασπεργίλλωση συναντώνται κεντρικές βρογχεκτασίες. Ακόμη, όπως αναφέρθηκε παραπάνω οι βρογχεκτασίες περιγράφονται ως εντοπισμένες σε ένα λοβό ή γενικευμένες. Συχνότερα οι βρογχεκτασίες είναι γενικευμένες και απαντώνται στους κάτω λοβούς, αντικατοπτρίζοντας ίσως την αδυναμία αποβολής και τη συσσώρευση του φλεγμονώδους υλικού. (42)

Στη μελέτη 65 παιδιών των Chang et al. (34) φάνηκε οι βρογχεκτασίες να κατανέμονται συχνότερα στον αριστερό κάτω λοβό.

Οι Ellis et al. (51) στη μελέτη τους έδειξαν συσχέτιση της βαρύτητας της νόσου με τον αριθμό των βρογχεκτατικών τμηματικών λοβών, αλλά όχι σαφή σχέση της σοβαρότητας της νόσου με την κατανομή των βρογχεκτασιών μεταξύ των άνω και κάτω λοβών. Η βαρύτητα της νόσου συσχετίστηκε με την αμφοτερόπλευρη ύπαρξη βρογχεκτασιών.(51)

Οι McKim et al. αναφέρεται ότι έδειξαν συσχέτιση της έκτασης της νόσου με τη βαρύτητά της, αλλά όχι με τη φυσική κατάσταση του ασθενή.(51)

Πνευμονική λειτουργία των ασθενών με βρογχεκτασίες

Όσον αφορά στην πνευμονική λειτουργία οι ασθενείς με μη- ΚΙ βρογχεκτασίες παρουσιάζουν ήπια προς μέτρια απόφραξη των αεραγωγών και προοδευτική έκπτωση αυτής. (42)

Σύμφωνα με τη μελέτη του Whitwell οι μεγάλοι αεραγωγοί παρουσιάζονται διατεταμένοι, ενώ οι μικροί και μεσαίοι, χαρακτηρίζονται από απόφραξη κυρίως λόγω της πάχυνσης του τοιχώματος των βρόγχων. (40)

Η έκπτωση της πνευμονικής λειτουργίας σύμφωνα με τη μελέτη των Martinez-Garcia et al. (52), οι οποίοι παρακολούθησαν ενήλικες ασθενείς με μη- ΚΙ βρογχεκτασίες φάνηκε να είναι ταχύτερη στους ασθενείς με χρόνια λοίμωξη από *Pseudomonas aeruginosa*, με συχνότερα και πιο σοβαρά επεισόδια παρόξυνσης της νόσου και με αυξημένους δείκτες φλεγμονής.

Στην ίδια μελέτη φάνηκε ότι η μακροχρόνια θεραπεία με εισπνεόμενο β2 διεγέρτη μακράς δράσης, με εισπνεόμενο ή συστηματικά χορηγούμενο κορτικοστεροειδές, η οξυγονοθεραπεία ή η θεραπεία με αντιβιοτικά δεν επηρεάζει σημαντικά την έκπτωση του FEV1.(52)

Ο παράγοντας που φάνηκε από τις διάφορες μελέτες να συνδέεται με την ταχύτερη έκπτωση της πνευμονικής λειτουργίας τόσο σε ασθενείς με ΚΙ- βρογχεκτασίες όσο και σε ασθενείς με μη- ΚΙ βρογχεκτασίες ήταν ο αποικισμός με το μικρόβιο *Pseudomonas aeruginosa*. (52-54)

Η παρατηρούμενη έκπτωση του FEV1 σε ενήλικες μη καπνιστές ασθενείς με μη- ΚΙ βρογχεκτασίες φάνηκε να είναι περίπου 49-55 ml το χρόνο. (52, 55, 56)

Στη μελέτη των King et al. αναφέρεται ότι το 59% των ενηλίκων που διαγιγνώσκονται με βρογχεκτασίες παρουσίαζε χρόνια βήχα στην παιδική ηλικία. (57) Οι ασθενείς με έναρξη της νόσου στην παιδική ηλικία φάνηκε να έχουν σημαντικά χαμηλότερο δείκτη FEV1 συγκριτικά με ασθενείς με έναρξη της νόσου στην ενήλικη ζωή τους (FEV1 65% έναντι 83% αντίστοιχα στις δύο ομάδες). (57)

Δηλαδή, η έγκαιρη διάγνωση και η έναρξη εντατικής θεραπείας φάνηκε να είναι σημαντική για την αποτροπή της έκπτωσης της πνευμονικής λειτουργίας των ασθενών. (58)

Όσον αφορά στην πνευμονική λειτουργία των παιδιών με μη- ΚΙ βρογχεκτασίες υπάρχουν πολύ λίγες μελέτες με αντιφατικά αποτελέσματα. Η βρετανική μελέτη παιδιών με μη- ΚΙ βρογχεκτασίες έδειξε ότι με την εντατική και κατάλληλη θεραπεία βελτιώνεται η πνευμονική λειτουργία, χωρίς όμως αυτό να σημαίνει απαραίτητα ότι γίνεται φυσιολογική. Στην παραπάνω μελέτη 59 παιδιά παρακολούθηθηκαν για 2 χρόνια, ενώ 31 παιδιά για 4 χρόνια. (59)

Αντίθετα, η μελέτη της Νέας Ζηλανδίας στην οποία συμμετείχαν 44 παιδιά με παρακολούθηση για διάστημα 4,5 χρόνων έδειξε πτώση του FEV1 περίπου στο 1.9% ετησίως.(60)

Σύμφωνα με τη μελέτη των Karur et al. (58) η ηλικία διάγνωσης των παιδιών με μη ΚΙ- βρογχεκτασίες φάνηκε να είναι μικρότερη μετά το 2000 και τα παιδιά να έχουν καλύτερη πνευμονική λειτουργία συγκριτικά με τα παιδιά των προηγούμενων χρόνων (1992-2000). Τα παιδιά με χαμηλό δείκτη FEV1 (< 80% του προβλεπόμενου) τη χρονική περίοδο της διάγνωσης και τα παιδιά με ανοσοανεπάρκειες είχαν σημαντικά χαμηλότερο δείκτη μάζας σώματος (BMI, body mass index).(58)

Η συχνότητα των νοσηλειών και η κατάσταση της πνευμονικής λειτουργίας κατά τη διάγνωση φάνηκε να επηρεάζουν το δείκτη FEV1 στα παιδιά με μη ΚΙ-βρογχεκτασίες. Για κάθε νοσηλεία περιγράφηκε μείωση του FEV1 κατά 1.6%. Ένας άλλος παράγοντας που φάνηκε να επηρεάζει το δείκτη FEV1 ήταν η ηλικία διάγνωσης της νόσου. Για κάθε ένα χρόνο αύξησης της ηλικίας διάγνωσης οι μελετητές έδειξαν ελάττωση της προβλεπόμενης τιμής του δείκτη FEV1 κατά 1.64%. (58)

Επίσης στην παραπάνω μελέτη φάνηκε ότι τα παιδιά με FEV1 μικρότερο του 80% της προβλεπόμενης τιμής είχαν σημαντικότερη βελτίωση συγκριτικά με τα παιδιά τα οποία είχαν σχεδόν φυσιολογική πνευμονική λειτουργία, γεγονός που αποδεικνύει ότι οι μη- ΚΙ βρογχεκτασίες στα παιδιά με τη σωστή και έγκαιρη διαχείριση είναι μάλλον μία μη προοδευτική νόσος ακόμη και αν αρχικά οι παιδιατρικοί ασθενείς παρουσίαζαν παθολογική λειτουργία των πνευμόνων. (58)

Υπάρχουν μελέτες οι οποίες υποστηρίζουν ότι οι τιμές των παραμέτρων αξιολόγησης της πνευμονικής λειτουργίας των παιδιών με μη ΚΙ- βρογχεκτασίες και ανοσοανεπάρκεια είναι συγκρίσιμες με αυτές των παιδιών χωρίς κάποια ανοσοανεπάρκεια, δηλαδή το υποκείμενο αίτιο μάλλον παίζει πολύ μικρό ρόλο στην πρόοδο της νόσου όταν η αντιμετώπιση είναι η κατάλληλη. (58, 59, 61)

Βέβαια στη μελέτη των Twiss et al. περιγράφεται ταχύτερη έκπτωση του δείκτη FEV1 στα παιδιά με ανοσοανεπάρκεια.(62)

Συμπερασματικά, τα παιδιά με μη ΚΙ- βρογχεκτασίες με την κατάλληλη θεραπεία παραμένουν σταθερά όσον αφορά στην ανάπτυξη και στη λειτουργία των πνευμόνων, ενώ η καθυστερημένη διάγνωση οδηγεί σε αυξημένη νοσηρότητα. Το φύλο, η υποκείμενη αιτία και η ακτινολογική έκταση της νόσου δεν προμηνύουν μεταβολή της πνευμονικής λειτουργίας και της ανάπτυξης των παιδιών με μη ΚΙ- βρογχεκτασίες στην πάροδο του χρόνου. Αντίθετα, τα σοβαρά επεισόδια έξαρσης της νόσου φάνηκε να σχετίζονται με έκπτωση της πνευμονικής λειτουργίας. Η κατάλληλη παρακολούθηση των παιδιών με χρόνια υγρό βήχα μπορεί να οδηγήσει στην έγκαιρη διάγνωση και στο καλύτερο δυνατό αποτέλεσμα όσον αφορά στα παιδιά με βρογχεκτασίες. (58)

Φλεγμονώδης απάντηση

Έμφυτη ανοσιακή απάντηση

Στη βιβλιογραφία αναφέρεται ότι τα ουδετερόφιλα κατέχουν κεντρικό ρόλο όσον αφορά στην έμφυτη ανοσιακή απάντηση των ασθενών με βρογχεκτασίες και συναντώνται σε μεγάλους αριθμούς τόσο κατά τη σταθερή περίοδο της νόσου, όσο και στις εξάρσεις. Τα ουδετερόφιλα χρησιμοποιούν υποδοχείς οι οποίοι βρίσκονται στην επιφάνειά τους για να αναγνωρίζουν βακτηριακές δομές και μοριακές δομές των παθογόνων (pathogen-associated molecular patterns, PAMPS). Οι υποδοχείς TLRs (toll-like receptors) είναι οι υποδοχείς των οποίων ο ρόλος στη βακτηριακή λοίμωξη είναι περισσότερο κατανοητός. Έχει φανεί ότι τα κυρίαρχα βακτηριακά παθογόνα στους ασθενείς με βρογχεκτασίες ενεργοποιούν τους υποδοχείς αυτούς. (41)

Τα ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα φαγοκυτταρώνουν τα μικρόβια και με διάφορους τρόπους, κυρίως όμως με την παραγωγή ενεργών παραγόντων οξυγόνου (reactive oxygen species, ROS) τα σκοτώνουν. Η έλλειψη αυτών των παραγόντων οδηγεί στη χρόνια κοκκιωματώδη νόσο και σε επαναλαμβανόμενες σοβαρές λοιμώξεις. Το εάν

υπάρχει κάποιο πρόβλημα στην παραγωγή αυτών των παραγόντων στα άτομα με βρογχεκτασίες δεν έχει αποσαφηνιστεί. Τα παράγωγα αυτά είναι πολύ διαπερατά, εκρέουν των ουδετεροφίλων και βλάπτουν τον πνευμονικό ιστό. (41)

Η ενεργοποίηση της έμφυτης ανοσιακής απάντησης οδηγεί σε απελευθέρωση χημειοκινών, όπως η IL-6 (Interleukin-6), η IL-8 και το λευκοτριένιο B₄, κυτταροκινών, όπως ο TNF-α (tumor necrosis factor-α) και η IL-1β και μορίων προσκόλλησης, όπως η E-σελεκτίνη στους αεραγωγούς των ασθενών με βρογχεκτασίες. (41)

Τα μακροφάγα έχουν παρόμοια λειτουργία με τα ουδετερόφιλα, είναι δηλαδή βακτηριοκτόνα και είναι τα κυρίαρχα κύτταρα κατά τη σταθερή περίοδο της νόσου. Ίσως έχουν ένα σημαντικότερο ρόλο στη χρόνια φλεγμονή, σε αντίθεση με τα ουδετερόφιλα, τα οποία πρωταγωνιστούν στις εξάρσεις. (41)

Η έλλειψη ισορροπίας όσον αφορά στην παραγωγή των πρωτεασών και των αναστολέων αυτών παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια των ασθενών με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) και βρογχεκτασίες. Είναι πιθανόν οι κύριοι μεσολαβητές οι οποίοι ευθύνονται για την καταστροφή του τοιχώματος των βρόγχων και την παθολογική διάταση αυτών. Οι πρωτεάσες είναι προφλεγμονώδεις παράγοντες που σχετίζονται με τον όγκο των πτυέλων, την πνευμονική λειτουργία και την ακτινολογική έκταση της νόσου. Πιθανόν τα βακτήρια να εκκρίνουν πρωτεάσες. (41)

Ανοσογενετικά στοιχεία προτείνουν σύνδεση της δραστηριότητας των NK (Natural killer) κυττάρων με αυξημένη ευαισθησία εμφάνισης νόσου. (39)

Τέλος, ίσως υπάρχει κάποια συσχέτιση των ηωσινοφίλων με την εμφάνιση βρογχεκτασιών, ενώ προς το παρόν υπάρχουν μελέτες για τον πιθανό ρόλο και τη θέση και άλλων κυττάρων στη φλεγμονώδη διαδικασία των ασθενών με βρογχεκτασίες. (41)

Επίκτητη ανοσιακή απάντηση

Μελέτες αναφέρουν τη συμμετοχή της επίκτητης ανοσίας και των λεμφοκυττάρων στη φλεγμονώδη διαδικασία των ασθενών με βρογχεκτασίες.(41)

Στη μελέτη των Frija- Masson et al. βρέθηκαν σε χειρουργικά παρασκευάσματα πνεύμονα ομάδες λεμφοκυττάρων (B- λεμφοκύτταρα, T- λεμφοκύτταρα και βλαστικά κέντρα).(63)

Οι Th (T- helper) 17 μεσολαβούμενες ανοσιακές απαντήσεις ενεργοποιούν τα ουδετερόφιλα και παίζουν σημαντικό ρόλο στην άμυνα του ξενιστή απέναντι στα βακτήρια. Επίσης, συμμετέχουν στη διαδικασία της φλεγμονής και στην παθογένεια των βρογχεκτασιών.(41)

Στα άτομα με βρογχεκτασίες φαίνεται ότι η Th1 μεσολαβούμενη φλεγμονή υπολείπεται ή αντικαθίσταται από Th2 μεσολαβούμενες απαντήσεις. Είναι γνωστό ότι, η Th1 μεσολαβούμενη ανοσιακή απάντηση είναι ο κύριος μηχανισμός αντιμετώπισης της ενδοκυττάριας λοίμωξης. Επίσης, η Th1 ανοσιακή απάντηση συγκριτικά με την Th2

χαρακτηρίζεται από εντονότερη φλεγμονή, με αποτέλεσμα η προς τα κάτω ρύθμιση ή ο καλύτερος έλεγχος αυτού του είδους των ανοσιακών απαντήσεων να περιορίζει τη βλάβη του ξενιστή. (41)

Η λοίμωξη με τον μύκητα *Aspergillus* ίσως προκαλεί νόσο (άσθμα και συχνά βρογχεκτασίες) σε ευάλωτα άτομα. Ο ακριβής μηχανισμός δεν είναι γνωστός, αλλά αυτοί οι ασθενείς παρουσιάζουν έντονη Th2 απάντηση σε αυτόν τον περιβαλλοντικό παράγοντα.(41)

Ο ρόλος της επίκτητης ανοσίας υπογραμμίζεται επίσης από τη γενετική συσχέτιση των HLA (Human Leukocyte Antigens) -DR1, -DQ5 πολυμορφισμών με την αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης ιδιοπαθών βρογχεκτασιών. (39)

Ο ρόλος της βιταμίνης D στην ανοσιακή απάντηση

Ο ρόλος της βιταμίνης D στην ομοίωση του ασβεστίου και στην υγεία των οστών είναι γνωστός από τις αρχές του 20ού αιώνα. Την τελευταία δεκαετία μελέτες έδειξαν την επίδρασή της στο ανθρώπινο ανοσιακό σύστημα, στις χρόνιες και λοιμώδεις νόσους. Η βιταμίνη D ελαττώνει την παραγωγή προφλεγμονωδών κυττοκινών και ρυθμίζει την έκκριση αντιμικροβιακών πεπτιδίων, όπως η cathelicidin (LL-37), η οποία έχει πιθανόν αντιμικροβιακή δράση έναντι της *Pseudomonas aeruginosa*. (64)

Η μελέτη των Chalmers et al. έδειξε ότι το 93% των ασθενών με βρογχεκτασίες είχαν είτε έλλειψη είτε ανεπάρκεια της βιταμίνης D συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Οι ασθενείς με έλλειψη της βιταμίνης D ήταν συχνότερα αποικισμένοι, ο δείκτης FEV1 ήταν χαμηλότερος, είχαν ταχύτερη έκπτωση της πνευμονικής τους λειτουργίας σε διάστημα παρακολούθησης 3 ετών, συχνότερες πνευμονικές εξάρσεις και υψηλότερους δείκτες φλεγμονής στα πτύελα. (65)

Βέβαια, χρειάζονται καλά σχεδιασμένες τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες ώστε να αποδειχθεί ότι η χορήγηση βιταμίνης D επιδρά θετικά στην πορεία της νόσου, όπως στο ρυθμό εμφάνισης των παροξύνσεων και στην έκπτωση της πνευμονικής λειτουργίας και

να καθοριστεί ποιοι ασθενείς ωφελούνται περισσότερο από τη θεραπεία, τα επιθυμητά επίπεδά της στον ορό και η τιτλοποίηση της δόσης. (64)

Μικροβιολογία

Τα περισσότερα βακτήρια τα οποία προκαλούν τη φλεγμονή στους πνεύμονες στα άτομα με βρογχεκτασίες συναντώνται στο μικροβίωμα του ανώτερου αναπνευστικού, συγκεντρωμένα στο ρινοφάρυγγα. Το αναπνευστικό μικροβίωμα σχηματίζεται κατά τη διάρκεια του πρώτου χρόνου ζωής και αυτό αποτελεί μία δυναμική διαδικασία με συνεχόμενη μεταβολή των διαφορετικών ειδών και στελεχών. Κάποια από τα βακτήρια του μικροβιώματος, γνωστά ως δυνητικά παθογόνα όταν μετακινηθούν στο κατώτερο αναπνευστικό προκαλούν φλεγμονή. (41)

Ένας μεγάλος αριθμός διαφορετικών παθογόνων απομονώνονται στη μικροβιακή χλωρίδα των ασθενών με βρογχεκτασίες.(42)

Τα βακτήρια που συναντώνται συνήθως στα άτομα με βρογχεκτασίες είναι τα *Hemophilus influenzae* (συνήθως τα μη τυποποιήσιμα στελέχη, NTHi), *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycobacterial spp* (species), *Pseudomonas aeruginosa* (41, 64), *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella spp.* και *Escherihia spp.*(64) Η σχετική συχνότητα απομόνωσης αυτών των βακτηρίων διαφέρει στους διάφορους πληθυσμούς.(64)

Μελέτες δείχνουν ότι το παθογόνο το οποίο απομονώνεται συχνότερα είναι το *Haemophilus influenzae* (29%-70%) και ακολουθεί η *Pseudomonas aeruginosa* (12%-31%).(42, 64)

Επίσης, σημαντικό εύρημα αυτών των μελετών είναι ότι στο 30%-40% των δειγμάτων των πτυέλων παρά την καλή ποιότητα και τη ρυπαρότητα του υλικού δεν απομονώνεται κάποιο παθογόνο βακτήριο. Αυτό μπορεί να συμβεί και σε υλικό το οποίο έχει ληφθεί κατά τη βρογχοσκόπηση. (42)

Σημαντικό εύρημα αποτελεί το γεγονός ότι η μικροβιακή χλωρίδα μεταβάλλεται αναλόγως της βαρύτητας της νόσου. Πιο συγκεκριμένα, ασθενείς με καλή πνευμονική λειτουργία είναι πιο πιθανό να μην αναπτύξουν παθογόνα μικρόβια στις καλλιέργειές τους, ενώ με την έκπτωση της πνευμονικής τους λειτουργίας ο *Haemophilus influenzae* γίνεται το κυρίαρχο παθογόνο. Στους ασθενείς με σοβαρή νόσο το σύνηθες παθογόνο είναι η *Pseudomonas aeruginosa*. (42) Η απομόνωσή της συνδέεται με αυξημένη απόφραξη των αεραγωγών και φτωχότερη ποιότητα ζωής, ωστόσο στη μελέτη των Davies et al. (66) δε φάνηκε να συνδέεται με επιτάχυνση της έκπτωσης της πνευμονικής λειτουργίας.

Η *Pseudomonas aeruginosa* είναι ένα ευκαιριακό παθογόνο που προσβάλλει μόνο άτομα με επηρεασμένη άμυνα και λειτουργία των πνευμόνων, όπως είναι οι ασθενείς με Κυστική Ίνωση (ΚΙ), με βρογχεκτασίες άλλης αιτιολογίας και οι ασθενείς με σοβαρή αποφρακτική νόσο. (54, 67-69)

Στους ασθενείς με ΚΙ η λοίμωξη με *Pseudomonas aeruginosa* οδηγεί σε επιδείνωση της αναπνευστικής λειτουργίας και τελικά σε αναπνευστική ανεπάρκεια και θάνατο. (66)

Αν και στους ασθενείς με βρογχεκτασίες η *Pseudomonas aeruginosa* απομονώνεται κατά διαστήματα, η λοίμωξη από το συγκεκριμένο μικρόβιο όταν μεταπέσει σε χρονιότητα είναι δύσκολο να αντιμετωπιστεί και να εκριζωθεί, παρά τις εντατικές θεραπείες με ενδοφλέβια αντιβιοτική αγωγή.(66)

Δεν υπάρχει κοινός αποδεκτός ορισμός της χρόνιας λοίμωξης από *Pseudomonas aeruginosa*. Οι περισσότερο χρησιμοποιούμενοι ορισμοί βασίζονται σε μικροβιολογικά αποτελέσματα καλλιέργειών πτυέλων. Όμως, η σύγχρονη φροντίδα των ασθενών με ΚΙ, ειδικότερα η επιτυχία των πρωτοκόλλων εκρίζωσης της *Pseudomonas aeruginosa* καθιστά το μικροβιολογικό ορισμό λιγότερο κατάλληλο. Επίσης, η ακρίβεια οποιουδήποτε ορισμού, ο οποίος βασίζεται σε αποτελέσματα καλλιέργειών εξαρτάται από τη συχνότητα επανάληψης του ελέγχου των αναπνευστικών εκκρίσεων. (70)

Η χρόνια λοίμωξη ορίζεται ως η λοίμωξη η οποία επιμένει παρά τη θεραπεία και παρά την ανοσιακή και αντιφλεγμονώδη απάντηση του ξενιστή. Σε αντίθεση με τον αποκισμό βακτηρίων η χρόνια λοίμωξη χαρακτηρίζεται από μόνιμη διέγερση του ανοσιακού συστήματος του ξενιστή. Αυτός ο ορισμός της χρόνιας λοίμωξης επιβάλλει την εκτίμηση της ανοσιακής απάντησης και τη μέτρηση ειδικών αντί- ψευδομοναδικών αντισωμάτων. Χρειάζονται όμως εργαστήρια αναφοράς για την αξιολόγηση αυτών. (70)

Επειδή ο ορισμός της χρόνιας λοίμωξης από *Pseudomonas aeruginosa* των ασθενών με ΚΙ, παρά τα όσα αναφέρθηκαν παραπάνω, εξακολουθεί να βασίζεται στη μικροβιολογική εξέταση των δειγμάτων πτυέλων ή επιχρίσματος βήχα, οι ειδικοί συστήνουν τον έλεγχο κατά τη διάρκεια ενός έτους τουλάχιστον 6 δειγμάτων πτυέλων, ενώ εάν πρόκειται για ρινοφαρυγγικό δείγμα ή επίχρισμα βήχα 8 συνολικά δειγμάτων. Τα δείγματα και στις δύο περιπτώσεις θα πρέπει να λαμβάνονται σε απόσταση

τουλάχιστον ενός μήνα το ένα από το άλλο. Όταν το 50% των δειγμάτων ή παραπάνω είναι θετικά τους προηγούμενους 12 μήνες προτείνεται να ορίζεται η λοίμωξη ως χρόνια.

(70)

Στη μελέτη των Miskiel et al. (71) σε ασθενείς με βρογχεκτασίες φάνηκε να υπάρχει ισχυρή σχέση μεταξύ της λοίμωξης από *Pseudomonas aeruginosa* και της σοβαρότητας και έκτασης της νόσου στην HRCT θώρακος. Στην ομάδα των ασθενών με *Pseudomonas aeruginosa* φάνηκε μεγαλύτερος βαθμός πάχυνσης του τοιχώματος των βρόγχων και διάτασης αυτών καθώς και σοβαρότερη νόσος των μικρών αεραγωγών.

(71)

Σε μελέτη των Wilson et al. (72) 87 ασθενών με μη-ΚΙ βρογχεκτασίες σε περίοδο ύφεσης της νόσου η ποιότητα ζωής των ασθενών στους οποίους είχε απομονωθεί η *Pseudomonas aeruginosa* ήταν σημαντικά χειρότερη από τους ασθενείς στους οποίους δεν είχε απομονωθεί το συγκεκριμένο μικρόβιο.

Επίσης, στη συγκεκριμένη μελέτη φάνηκε ότι η ομάδα των ασθενών με *Pseudomonas aeruginosa* είχε χειρότερη πνευμονική λειτουργία συγκριτικά με την ομάδα στην οποία δεν είχε απομονωθεί το μικρόβιο, δίχως όμως να υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων για τους δείκτες FEV1 και PEF (Peak expiratory flow). (72)

Όσον αφορά στους ασθενείς στους οποίους απομονώθηκε η *Pseudomonas aeruginosa* η διάρκεια της λοίμωξης από το συγκεκριμένο παθογόνο μικρόβιο φάνηκε να επηρεάζει το δείκτη FEV1, δηλαδή οι ασθενείς με χρόνια λοίμωξη από *Pseudomonas aeruginosa* (για περισσότερα από 3 έτη) είχαν σημαντικά χειρότερο FEV1 και σκορ

όσον αφορά στις βρογχεκτασίες από αυτούς με λοίμωξη από *Pseudomonas aeruginosa* για μικρότερο χρονικό διάστημα. (72)

Τα παθογόνα βακτήρια όπως περιγράφηκε στην αρχή αυτής της ενότητας επιδρούν αρνητικά στην άμυνα του ξενιστή και οδηγούν σε δυσλειτουργία της βλεννοκροσσωτής κάθαρσης και στο σχηματισμό βιομεμβρανών.(41, 42)

Ποικίλα παράγωγα των μικροβίων *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* και *Streptococcus pneumoniae* επιδρούν αρνητικά στην κροσσωτή λειτουργία, βλάπτουν το κροσσωτό επιθήλιο και εμποδίζουν την απομάκρυνση της βλέννης. Ακόμη, τα βακτήρια απελευθερώνουν προϊόντα όπως οι γλυκοπρωτεΐνες που οδηγούν σε συσσώρευση ουδετερόφιλων. Το μικρόβιο *Haemophilus influenzae* έχει την ικανότητα να καταστρέφει το αναπνευστικό επιθήλιο και να εισβάλλει στο διάμεσο ιστό του πνεύμονα, ενώ η *Pseudomonas aeruginosa* έχει τη δυνατότητα να σχηματίζει βιομεμβράνες (biofilms). Οι βιομεμβράνες σχηματίζονται κατά την εξέλιξη της νόσου και αποτελούν ένα αδιαπέραστο στρώμα γύρω από τα μικρόβια, το οποίο τα προστατεύει από τους αμυντικούς μηχανισμούς και τη δράση των αντιβιοτικών, επιτρέποντας τα να προκαλέσουν σοβαρή βλάβη στον υποκείμενο πνευμονικό ιστό. (42)

Η *Pseudomonas aeruginosa* παράγει ποικίλους τοξικούς παράγοντες, οι οποίοι φάνηκε *in vitro* ότι οδηγούν σε αποδιοργάνωση των επιθηλιακών κυττάρων, απώλεια των λαχνών και μιτοχονδριακή καταστροφή όταν ακέραιος αναπνευστικός βλεννογόνος έρθει σε επαφή με το συγκεκριμένο μικρόβιο. (73-78)

Σε μελέτη των Evans et al. (54) φάνηκε ότι οι ασθενείς με βρογχεκτασίες και χρόνια λοίμωξη από *Pseudomonas aeruginosa* εμφάνιζαν φτωχότερη πνευμονική λειτουργία

από τους ασθενείς οι οποίοι ήταν αποικισμένοι από άλλους μικροοργανισμούς. Επίσης φάνηκε ότι η έκπτωση της πνευμονικής τους λειτουργίας ήταν ταχύτερη, παρόμοια με αυτήν των ασθενών με ΚΙ και προσβολή από *Pseudomonas aeruginosa*. Μάλιστα οι αποικισμένοι από *Pseudomonas aeruginosa* ασθενείς είχαν φτωχότερη πνευμονική λειτουργία τη χρονική περίοδο της προσβολής από το συγκεκριμένο παθογόνο, συγκριτικά με αυτούς που αποικίστηκαν από άλλους μικροοργανισμούς.(54)

Η έκπτωση της πνευμονικής λειτουργίας στους ασθενείς που ήταν αποικισμένοι από άλλους μικροοργανισμούς φάνηκε να είναι παρόμοια με αυτήν του υγιούς πληθυσμού.(51)

Η εκρίζωση ή έστω ο έλεγχος της λοίμωξης από *Pseudomonas aeruginosa* έχει συσχετιστεί με βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας στους ασθενείς με ΚΙ (79), ενώ δεν έχει ακόμη αποδειχτεί αν η εκρίζωση της *Pseudomonas aeruginosa* ισοδυναμεί με μειωμένη νοσηρότητα των ασθενών με μη- ΚΙ βρογχεκτασίες που παρουσιάζουν χρόνια λοίμωξη λόγω του συγκεκριμένου παθογόνου. Βέβαια, τα αρχικά αποτελέσματα μελετών φαίνεται να είναι ενθαρρυντικά.(80)

Τα μυκοβακτηρίδια έχουν επίσης αναφερθεί τόσο ως αίτιο παρόξυνσης της νόσου(81) όσο και ως αίτιο επιδείνωσης της πνευμονικής λειτουργίας(82).

Οι Chan et al. (81) έδειξαν ότι η λοίμωξη από μυκοβακτηρίδιο είναι συνήθης επιπλοκή των ασθενών με βρογχεκτασίες, ειδικότερα στις περιοχές όπου ενδημεί η φυματίωση. Τα κλινικά και ακτινολογικά χαρακτηριστικά αυτών των ασθενών ίσως είναι άτυπα, οπότε σε αυτές τις περιπτώσεις συστήνεται περιοδικός έλεγχος ρουτίνας με

λήψη καλλιέργειας για το μυκοβακτηρίδιο, κυρίως τις περιόδους υποτροπής της νόσου.
(81)

Σε σειρά ενηλίκων ασθενών στο Χονγκ Κονγκ(81) το ποσοστό εμφάνισης άτυπων μυκοβακτηριδίων ήταν 13% σε σύνολο 91 ασθενών, ενώ σε σειρά ασθενών στο Λονδίνο αναφέρεται ποσοστό 2% σε σύνολο 100 ασθενών(82).

Ο ρόλος του μικροβιώματος και του μυκοβιώματος

Οι μέθοδοι ακολουθίας του DNA συμβάλλουν στην κατανόηση του ρόλου του πνευμονικού μικροβιώματος και της κλινικής του σημασίας και βοηθούν στην φυλογενετική ταξινόμηση των βακτηρίων. Στο παρελθόν ο πνεύμονας των υγιών ατόμων θεωρείτο στείρος μικροβίων λόγω του αρνητικού αποτελέσματος των συμβατικών καλλιεργειών. Σήμερα, με τη χρήση των μεθόδων ακολουθίας του DNA έχει φανεί ότι ιοί, βακτήρια και μύκητες συνυπάρχουν στους πνεύμονες υγιών και ασθενών. Η ανάπτυξη του μικροβιώματος εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως η μετακίνηση από το ανώτερο αναπνευστικό, οι μικροεισροφήσεις και η αποτελεσματικότητα της άμυνας του ξενιστή. (83)

Στους ασθενείς με βρογχεκτασίες οι μελέτες έχουν δείξει ότι χαρακτηριστικό της σύνθεσης του μικροβιώματος είναι η ετερογένεια, γεγονός που έχει συνέπειες στην πνευμονική λειτουργία, στη σοβαρότητα της νόσου και στα φλεγμονώδη πρότυπα. Η

απώλεια της βακτηριακής ποικλιομορφίας έχει συσχετιστεί με πρόοδο της νόσου, επιδείνωση της πνευμονικής λειτουργίας και αυξημένο αριθμό παροξύνσεων. (83)

Τα γένη που απαντώνται συχνότερα είναι τα *Haemophilus*, *Pseudomonas*, *Moraxella*, *Streptococcus*, *Vellonella*, *Prevotella*, *Rothia* και *Klebsiella*. Υπάρχουν διαφορές μεταξύ των αποτελεσμάτων της κοινής καλλιέργειας και των μεθόδων ακολουθίας DNA. Η αύξηση του μικροβιώματος και οι αλλαγές στη σύνθεσή του σχετίζονται με επιδείνωση της πνευμονικής λειτουργίας των ασθενών με βρογχεκτασίες. (83)

Στη μελέτη των Byun et al.(83) φάνηκε ότι δεν υπάρχουν διαφορές όσον αφορά στη σύνθεση της μικροβιακής κοινότητας μεταξύ της σταθερής περιόδου της νόσου και των επεισοδίων έξαρσης των ασθενών με βρογχεκτασίες. Αυτό ενδέχεται να σημαίνει πως οι παροξύνσεις είναι αποτέλεσμα μεταβολής της συμπεριφοράς των μικροβίων της μικροβιοκοινότητας παρά αποτέλεσμα αλλαγής της σύνθεσης του πληθυσμού της. (83)

Όσον αφορά στον πληθυσμό των μυκήτων και των ιών στους ασθενείς με χρόνια αναπνευστική νόσο τα δεδομένα είναι λίγα. Ο *Aspergillus* ανευρίσκεται συχνότερα στο μυκοβίωμα των ασθενών με βρογχεκτασίες συγκριτικά με τον υγιή πληθυσμό και η παρουσία του σχετίζεται με την εκδήλωση παροξύνσεων. (64)

Συμπερασματικά, τα είδη των μικροβίων των ασθενών με μη- ΚΙ βρογχεκτασίες δε διαφέρουν μεταξύ της σταθερής περιόδου της νόσου και των επεισοδίων έξαρσης αυτής και οι ιογενείς λοιμώξεις, οι λοιμώξεις οφειλόμενες σε κάποιο νέο βακτήριο και η τροποποίηση κάποιου βακτηριακού στελέχους το οποίο ήδη είναι εγκατεστημένο στους βρόγχους πυροδοτούν τα επεισόδια των εξάρσεων.(84)

Ο ρόλος των ιογενών λοιμώξεων στους ασθενείς με μη ΚΙ-βρογχεκτασίες

Τα δεδομένα όσον αφορά στο ρόλο των ιογενών λοιμώξεων στις παροξύνσεις των ασθενών με μη ΚΙ- βρογχεκτασίες είναι περιορισμένα. (85)

Από τη μελέτη των Karur et al. (86) φάνηκε πως στις πνευμονικές παροξύνσεις των παιδιών με μη ΚΙ- βρογχεκτασία συνήθως απομονώνεται κάποιος αναπνευστικός ιός, με τους HRV-As (Human Rhinovirus A) να είναι οι συχνότεροι, ενώ η συλλοίμωξη δύο διαφορετικών ιών ήταν σπάνια.

Παρόμοια αποτελέσματα είχαν και οι Chen et al. (87) οι οποίοι μελέτησαν ενήλικες ασθενείς με μη ΚΙ- βρογχεκτασίες. Στη μελέτη τους τον HRV ακολουθεί ο ιός

ινφλουέντζα A/B. Οι συγγραφείς ανέφεραν ότι το είδος του ιού δε διέφερε στην παρόξυνση και στην ύφεση της νόσου. (87)

Στη μελέτη των Gao et al.(88) οι ασθενείς με βρογχεκτασίες με μέτρια και σοβαρή κλινική εικόνα ήταν συχνότερα θετικοί στην παρόξυνση για κάποιον αναπνευστικό ιό συγκριτικά με τους ασθενείς με ήπια κλινική εικόνα.

Ακόμη, οι συγγραφείς έδειξαν ότι το είδος του ιού διέφερε στην παρόξυνση και στην περίοδο ύφεσης της νόσου, ενώ η φορεία όσον αφορά στους ιούς φάνηκε να μη διαφέρει από τον υγιή πληθυσμό. (88)

Κατά τη μελέτη των Polverino et al. (89) προέκυψε πως οι αναπνευστικοί ιοί ήταν το δεύτερο συχνότερο αίτιο παρόξυνσης στους ασθενείς με μη KI- βρογχεκτασίες τόσο στην ομάδα των ασθενών με μη- πνευμονικές εκδηλώσεις, όσο και στην ομάδα αυτών με πνευμονικές εκδηλώσεις.

Στη μελέτη των Metaxas et al. (90) φάνηκε ότι ο ιός RSV (Respiratory syncytial virus) απομονώθηκε συχνότερα στη σταθερή περίοδο της νόσου και όχι στη φάση παρόξυνσης των ασθενών με μη KI- βρογχεκτασία.

Το ποσοστό ανίχνευσης των ιών κυμαίνεται στο 20% στους σταθερούς ασθενείς και περίπου στο 40-50% στους ασθενείς με παρόξυνση της νόσου (86, 88).

Οι Mitchell et al. (91) έδειξαν στη μελέτη τους ότι το ποσοστό ανίχνευσης στους σταθερούς ασθενείς με μη- KI βρογχεκτασίες ήταν 92% κατά τη διάρκεια του χειμώνα και 33% κατά τη διάρκεια του καλοκαιριού. Οι συγγραφείς αφού περιέγραψαν τους τρόπους με τους οποίους εξασφάλισαν την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων τους, απέδωσαν τη διαφορά στη μεγάλη επίπτωση της γρίπης στο διάστημα διεξαγωγής της

μελέτης, στη σοβαρότητα της νόσου των ασθενών τους βάσει του FEV₁ και στη μεγάλη αναλογία ασθενών με ΠΔΚ (Πρωτοπαθή δυσκινησία κροσσών).(91)

Στην ομάδα των Mitchell et al. φάνηκε επίσης πόσο σπάνια αναζητείται κάποιος ιός στο επεισόδιο παρόξυνσης των ασθενών με βρογχεκτασίες σε πανεπιστημιακά νοσοκομεία, όπου υπάρχει η δυνατότητα της PCR (Polymerase chain reaction) σε σύγκριση με την αναζήτηση βακτηρίων και μυκήτων. Ειδικότερα, οι συγγραφείς έδειξαν πως για κάποιον ιό ελέγχθηκε το 28% των ασθενών με παρόξυνση, ενώ για βακτήρια και μύκητες το 88%. Όπως αναφέρουν οι μελετητές, από τα δείγματα που ελέγχθηκαν στην κάθε ομάδα το 39% ήταν θετικό όσον αφορά στους ιούς και το 30% όσον αφορά στα βακτήρια και στους μύκητες. (91)

Όσον αφορά στην κλινική εικόνα, φάνηκε ότι τόσο τα παιδιά όσο και οι ενήλικες παρουσιάζουν εντονότερη συμπτωματολογία, κυρίως από το ανώτερο αναπνευστικό στις πυροδοτούμενες από κάποιον ιό παροξύνσεις.(86-88)

Αντίθετα, συμπτώματα από το κατώτερο αναπνευστικό και αλλαγή στη χροιά των πτυέλων υπάρχουν στις περιπτώσεις ανίχνευσης κάποιου νέου για τον ασθενή βακτηρίου.(87)

Το συμπέρασμα αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό, καθώς αρκετοί γενικοί γιατροί και παιδίατροι συχνά είναι σκεπτικοί στη χρήση της αντιβίωσης όταν απουσιάζουν τα συστηματικά συμπτώματα, με αποτέλεσμα να υποθεραπεύονται οι παροξύνσεις, οι οποίες συνήθως εμφανίζονται με αλλαγή της συχνότητας και του χαρακτήρα του βήχα. (92)

Όσον αφορά στο δείκτη FEV1 φάνηκε ότι η απομόνωση κάποιου ιού στην παρόξυνση των ασθενών με μη- ΚΙ βρογχεκτασία δεν τον επηρεάζει. (87, 88)

Επίσης, η απομόνωση κάποιου ιού στην περίοδο ύφεσης της νόσου δε συνεπάγεται επιδείνωση της συμπτωματολογίας ή εμφάνιση παρόξυνσης άμεσα. (87, 91)

Ωστόσο, ο ιός EBV (Epstein Barr virus) φάνηκε να σχετίζεται με συντομότερα μεσοδιαστήματα μεταξύ των παροξύνσεων, καθώς και με γρηγορότερη πτώση του δείκτη FEV1. (93)

Η συστηματική ανασκόπηση των Kartsioni et al. (85) έδειξε ότι χρειάζονται μελέτες, σε μεγαλύτερου μεγέθους πληθυσμούς, οι οποίες θα συγκρίνουν την επίδραση των αναπνευστικών ιών στους ασθενείς με μη- ΚΙ βρογχεκτασία κατά τη διάρκεια της ύφεσης της νόσου, κατά τη διάρκεια των παροξύνσεων και στην ανάρρωση. Για το λόγο αυτό είναι σημαντική η αναζήτηση των αναπνευστικών ιών τόσο στις παροξύνσεις, όσο και στα προγραμματισμένα ραντεβού των ασθενών, παράλληλα με τη συλλογή των υπόλοιπων πληροφοριών (ακτινολογικός έλεγχος, κλινικές πληροφορίες, ερωτηματολόγια αξιολόγησης της ποιότητας ζωής, έλεγχος της αναπνευστικής λειτουργίας, δείκτες φλεγμονής τόσο στο αίμα, όσο και στα πτύελα, καλλιέργειες βακτηρίων και μυκήτων) ώστε να είναι δυνατή και ασφαλής η συσχέτισή τους.

Είναι σημαντικό να προσδιοριστεί η αλληλεπίδραση των ιών με τα βακτήρια στους ασθενείς αυτούς, δηλαδή ο τρόπος δράσης των ιών, εάν οι ίδιοι προκαλούν τη λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού ή εάν αυτοί πυροδοτούν τη φλεγμονή, τροποποιούν τους αμυντικούς μηχανισμούς και διευκολύνουν την εκδήλωση των βακτηριακών λοιμώξεων. Ακόμη, είναι αναγκαίο να μελετηθεί η επίδραση που έχουν συγκεκριμένοι ιοί στους ασθενείς αυτούς, όπως οι HRV και οι ιοί influenza. (85)

Τέλος, είναι σημαντικό να βρεθούν βιοδείκτες που θα διευκολύνουν την κλινική πράξη και τη θεραπευτική απόφαση, όμως μέχρι να συμβεί αυτό δε θα πρέπει να καθυστερεί η έναρξη κατάλληλης αντιβιοτικής αγωγής σε ασθενείς με μεταβολή της ποιότητας του βήχα και των πτυέλων σε απουσία συστηματικών συμπτωμάτων, διότι η όποια καθυστέρηση ή υποθεραπεία έχει αρνητική επίδραση στην πρόοδο της νόσου. (85)

Αίτια μη- ΚΙ βρογχεκτασίας

Στη βιβλιογραφία έχουν περιγραφεί ποικίλα αίτια της μη- ΚΙ βρογχεκτασίας. Αν και η βασική αντιμετώπιση της νόσου δεν επηρεάζεται από το αίτιο της βρογχεκτασίας, υπάρχουν περιπτώσεις όπου απαιτείται συγκεκριμένη θεραπεία, ενώ είναι ιδιαίτερα σημαντική η γενετική καθοδήγηση για την οικογένεια. Ακόμη, θα πρέπει να αναφερθεί ότι τα αίτια ποικίλουν μεταξύ των χαμηλού, μεσαίου και υψηλού εισοδήματος πληθυσμιακών ομάδων και η πιθανότητα προσδιορισμού τους εξαρτάται από τα διαθέσιμα διαγνωστικά μέσα. (13)

Οι βρογχεκτασίες αποτελούν επιπλοκή ποικίλων ασθενειών. Όταν συνυπάρχει υποκείμενη νόσος, παρατηρείται αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα. (94-96)

Σε μία συστηματική ανασκόπηση, η οποία συμπεριέλαβε 989 παιδιά με μη- ΚΙ βρογχεκτασίες στο 63% των παιδιών βρέθηκε κάποιο αίτιο εμφάνισης των βρογχεκτασιών. Τα πιο κοινά αίτια ήταν η σοβαρή πνευμονία στο 17% των παιδιών, οι πρωτοπαθείς ανοσοανεπάρκειες, ειδικότερα αυτές που αφορούσαν στη Β- κυτταρική σειρά στο 16% των παιδιών, οι υποτροπιάζουσες εισροφήσεις ή η εισρόφηση ξένου σώματος στο 10% των παιδιών, η ΠΔΚ στο 9%, οι συγγενείς δυσμορφίες στο 3% και οι δευτεροπαθείς ανοσοανεπάρκειες στο 3%.(97)

Στη μελέτη των Pasteur et al. στο 49% των ασθενών με βρογχεκτασίες βρέθηκαν ένα ή περισσότερα πιθανά αίτια. Συγκριτικά με τα αποτελέσματα προηγούμενων ανασκοπήσεων οι ερευνητές βρήκαν χαμηλότερη συχνότητα όσον αφορά σε αναπνευστικές λοιμώξεις κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας στους ασθενείς με βρογχεκτασίες και αυξημένο αριθμό ασθενών με επηρεασμένη χυμική ανοσία. Ειδικότερα, φάνηκε ότι ο λειτουργικός έλεγχος των αντισωμάτων και ο έλεγχος των επιπέδων τους είναι απαραίτητος στους ασθενείς με μη- ΚΙ βρογχεκτασίες. Επίσης, η αλλεργική βρογχοπνευμονική ασπεργίλλωση όταν διαγνωστεί αποτελεί μία σημαντική, θεραπεύσιμη κατάσταση. Άλλα αίτια, όπως οι ανωμαλίες των κροσσών και η ρευματοειδής αρθρίτιδα παρατηρήθηκαν σε μικρότερο αριθμό ασθενών. Στο 15% των ασθενών της μελέτης το αίτιο φάνηκε να επηρεάζει την πρόγνωση και τη θεραπεία. (98)

Πιο συγκεκριμένα, οι μη- ΚΙ βρογχεκτασίες μπορεί να οφείλονται σε: 1. Παλαιές λοιμώξεις (πνευμονική φυματίωση, λοίμωξη από κοκκύτη, βρογχιολίτιδα από αδενοϊό ή λοίμωξη από άλλους υψηλού κινδύνου μικροοργανισμούς). Στο σημείο αυτό θα πρέπει να αναφερθεί ότι πολλές περιπτώσεις ιδιοπαθούς βρογχεκτασίας οφείλονται σε κάποια παλαιά λοίμωξη πιθανόν σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα. 2. Καταστάσεις που

ευνοούν τις εισροφές (γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, ασυνέργεια κατάποσης, δομικές ανατομικές ανωμαλίες της περιοχής, τραχειοοισοφαγικό συρρίγγιο, αχαλασία οισοφάγου). 3. Ανοσοανεπάρκειες, οι οποίες αφορούν είτε μόνο στον πνεύμονα είτε πρόκειται για συστηματικές. Παράδειγμα τοπικής έκπτωσης της άμυνας αποτελεί η ΚΙ, στην οποία δε γίνεται αναφορά στο παρόν κείμενο. Το δεύτερο αίτιο μετά την ΚΙ είναι οι κροσσοπάθειες, κυρίως η Πρωτοπαθής Δυσκινησία Κροσσών (ΠΔΚ). Συνεχίζοντας με τις συστηματικές ανοσοανεπάρκειες, αυτές μπορεί να είναι συγγενείς (λειτουργικές ανεπάρκειες των ουδετερόφιλων, αντισωματικές ανεπάρκειες) ή επίκτητες [HIV-λοίμωξη (Human Immunodeficiency virus), χημειοθεραπεία, μεταμόσχευση μυελού των οστών] και να αφορούν στην κυτταρική ή στη χυμική ανοσία. 4. Γονιδιακές μεταλλάξεις, οι οποίες συμβάλλουν ή ευνοούν σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες την εμφάνιση της βρογχεκτασίας. 5. Γενετικά σύνδρομα στα πλαίσια ανοσοανεπάρκειας ή άλλων καταστάσεων που εμφανίζονται σε αυτά, όπως για παράδειγμα η ασυνέργεια κατάποσης (s. Down, s. Marfan, s. Mounier- Kuhn, Ataxia telangiectasia, s. Wiskott- Aldrich). 6. Καταστάσεις, οι οποίες προδιαθέτουν σε χρόνιες λοιμώξεις λόγω απόφραξης των αεραγωγών (συγγενούς ή επίκτητης), για παράδειγμα η εισρόφηση ξένου σώματος, οι πλήρεις τραχειακοί δακτύλιοι, ο αγγειακός δακτύλιος, οι όγκοι και οι κύστες του μεσοθωρακίου. 7. Καταστάσεις όπου συνυπάρχουν βρογχεκτασίες, όπως στους ασθενείς με άσθμα, με αλλεργική βρογχοπνευμονική ασπεργίλλωση, με αυτοάνοσα νοσήματα, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα και οι φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου, με συγγενείς θωρακικές δυσμορφίες και με σαρκοείδωση. (12, 13, 92)

Συνοπτικά τα αίτια των βρογχεκτασιών σε ασθενείς που δεν πάσχουν από ΚΙ παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1: Αίτια βρογχεκτασιών (13)

Μεταλοιμώδεις
Εισροφήσεις
Ανοσοανεπάρκειες
Γονιδιακές μεταλλάξεις
Γενετικά σύνδρομα

Δευτεροπαθώς σε αποφρακτική νόσο του πνεύμονα
Συνύπαρξη με αλλεργικά νοσήματα
Αυτοάνοσα νοσήματα
Δυσμορφία του θώρακα
Χρόνια πνευμονοπάθεια της προωρότητας
Διάμεση νόσος του πνεύμονα
Σαρκοείδωση

Κλινική εικόνα των ασθενών με μη- ΚΙ βρογχεκτασίες

Όσον αφορά στην κλινική εικόνα, αντίθετα με τους ενήλικες με μη ΚΙ- βρογχεκτασίες, οι οποίοι εμφανίζουν ένα χρόνια υγρό βήχα με παραγωγή ρυπαρών πτυέλων, τα παιδιά κατά τη μεγαλύτερη διάρκεια του χρόνου, με την κατάλληλη διαχείριση είναι ασυμπτωματικά, χωρίς ή με ελάχιστο βήχα.(92)

Αρκετές μελέτες περιέγραψαν τα σημεία και συμπτώματα των παιδιών με βρογχεκτασίες. Ο χρόνιας υγρός βήχας φάνηκε να είναι το πιο κοινό σύμπτωμα. (1, 30) Άλλα συμπτώματα είναι η δυσκολία κατά την προσπάθεια, ο υποτροπιάζων συριγμός και οι υποτροπιάζουσες αναπνευστικές λοιμώξεις. Ιστορικό συμπτωμάτων που

προσομοιάζουν στο άσθμα ή συριγμός βρέθηκε στο 40-74% των παιδιών. Ακόμη, έχουν αναφερθεί αποτυχία ανάπτυξης ή υποσιτισμός.(99-101)

Υπό την επίδραση διαφόρων παραγόντων (φλεγμονή, λοιμώξεις, περιβαλλοντικοί παράγοντες) παρουσιάζουν υποτροπιάζοντα επεισόδια εξάρσεων της νόσου με αποτέλεσμα την προοδευτική επιδείνωση της πνευμονικής λειτουργίας και τη φτωχή ποιότητα ζωής. (92)

Σημεία και συμπτώματα εμφάνισης έξαρσης αποτελούν η αλλαγή στη συχνότητα και στο χαρακτήρα του βήχα, η αύξηση του όγκου και η αλλαγή της χροιάς των πτυέλων, η αύξηση των στηθακουστικών ευρημάτων (τρίζοντες και συριγμός), ενώ λιγότερο συνήθη είναι το θωρακικό άλγος, η αιμόπτυση, η δύσπνοια, η αυξημένη αναπνευστική προσπάθεια και η μη ανοχή στην άσκηση.(92, 102, 103)

Συστηματικά συμπτώματα, όπως ο πυρετός, η κόπωση, η αδιαθεσία, οι αλλαγές στη συμπεριφορά του παιδιού και στην όρεξή του ίσως προαναγγέλουν ένα επεισόδιο παρόξυνσης, όμως δεν είναι ειδικά της νόσου.(103)

Η σπιρομετρία συνήθως δε βοηθάει στον ορισμό της έξαρσης των ασθενών με μη ΚΙ- βρογχεκτασία. (92, 102) Η δυνατότητα πραγματοποίησης λειτουργικών πνευμονικών δοκιμασιών για τη διάγνωση της παρόξυνσης είναι περιορισμένη στη νηπιακή ηλικία, σε μεγαλύτερης ηλικίας αλλά μη συνεργάσιμα παιδιά καθώς και σε οποιαδήποτε ηλικιακή ομάδα κατά την περίοδο της έξαρσης της νόσου.(102)

Η σπιρομέτρηση ταξινομείται ως αποφρακτικού τύπου στους ασθενείς με βρογχεκτασίες(38, 59, 104) και δεν υπάρχουν δεδομένα για τον τρόπο που μεταβάλλεται στις υποτροπές της νόσου στα παιδιά. Επειδή καταστάσεις που μιμούνται

το άσθμα συχνά συνυπάρχουν στους ασθενείς με βρογχεκτασίες(34, 62) θα ήταν αναμενόμενο οι σπιρομετρικές παράμετροι να δείξουν επιδείνωση του αποφρακτικού προτύπου στην παρόξυνση. Όμως, δεδομένα από μελέτες ενηλίκων έδειξαν ότι οι μεταβολές στους σπιρομετρικούς δείκτες που παρατηρούνται στην παρόξυνση της νόσου δεν ακολουθούν κάποιο πρότυπο, είναι ποικίλες και δε σχετίζονται με τα συμπτώματα. (105, 106) Στη μελέτη των Courtney et al. σε ενήλικες ασθενείς με βρογχεκτασίες δεν παρατηρήθηκε καμία μεταβολή των παραμέτρων πνευμονικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της παρόξυνσης, 2 και 4 εβδομάδες μετά.(105)

Ο προσδιορισμός στον ορό βιοδεικτών, όπως η C- αντιδρώσα πρωτεΐνη (C-reactive protein, CRP), το αμυλοειδές- A (Serum Amyloid- A protein, SAA) και η ιντερλευκίνη-6 (Interleucine-6, IL-6), όταν συνυπάρχουν με τα κλινικά συμπτώματα συμβάλλουν στην αναγνώριση της υποτροπής. (92, 103)

Οι δείκτες αυτοί είναι λιγότερο σημαντικοί στον ορισμό της υποτροπής, είναι όμως χρήσιμοι για ερευνητικούς σκοπούς. Είναι σημαντικό να υπογραμμιστεί ότι η παρουσία δύσπνοιας και/ ή υποξίας δηλώνει σοβαρή υποτροπή της νόσου ανεξαρτήτως της διάρκειας της συμπτωματολογίας. (103)

Σύμφωνα με τα δεδομένα 5 ευρωπαϊκών βάσεων καταγραφής ασθενών με βρογχεκτασίες και λαμβάνοντας υπόψιν τα μικροβιολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών και τα συμπτώματα από το αναπνευστικό σύστημα αναγνωρίζονται 4 κλινικοί φαινότυποι: 1. Οι ασθενείς στους οποίους έχει απομονωθεί η *Pseudomonas* (16%), 2. Οι ασθενείς με άλλη χρόνια λοίμωξη (24%), 3. Οι ασθενείς με καθημερινή παραγωγή πτυέλων (33%) και 4. Οι ασθενείς με «ξηρές» βρογχεκτασίες. Βέβαια, ο διαχωρισμός αυτός δε συμπεριέλαβε ειδικούς ενδοτύπους, δηλαδή ειδικά βιολογικά χαρακτηριστικά

ομάδας ασθενών με βρογχεκτασίες, τα οποία θα μπορούσαν να αποτελέσουν στόχο για κάποια ειδική παρέμβαση. (64)

Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά των παροξύνσεων της νόσου

Με την πάροδο του χρόνου στις πλούσιες χώρες οι νοσηλείες λόγω υποτροπής της νόσου έχουν μειωθεί τόσο στα παιδιά όσο και στους ενήλικες. Σε μία φινλανδική μελέτη φάνηκε ότι η επίπτωση της νόσου, οι εισαγωγές και ο αριθμός των ημερών νοσηλείας έχουν ελαττωθεί.(107)

Σε μία τουρκική μελέτη 111 παιδιών τα οποία είχαν στενή παρακολούθηση και λάμβαναν εντατική θεραπεία (λήψη αντιβιοτικών, φυσιοθεραπεία, λήψη βρογχοδιασταλτικών) μειώθηκε ο μέσος όρος των επεισοδίων έξαρσης της νόσου από 6.6 σε 2.9 επεισόδια το χρόνο. (38)

Στην Φινλανδία σημειώθηκαν 143 και 87 εισαγωγές/ ένα εκατομμύριο κατοίκων το 1983 και 1992 αντίστοιχα. Παράλληλα την περίοδο 1983 έως 1992, οι νοσηλείες ήταν 4.9/ ένα εκατομμύριο ανθρωποέτη μεταξύ των ηλικιών 0-14 ετών, 103.8 στον πληθυσμό ηλικίας ≥ 65 ετών και 38.9 στο συνολικό πληθυσμό. (37)

Σε πιο πρόσφατα δημοσιευμένες μελέτες ενώ δεν υπάρχουν ακριβή δεδομένα, βάσει της γνώμης των ειδικών φαίνεται να έχει αυξηθεί η επίπτωση της νόσου στο νεότερο πληθυσμό. (108, 109)

Στις αναπτυσσόμενες χώρες αντίθετα με ότι συμβαίνει στις ανεπτυγμένες οι νοσηλείες λόγω των παροξύνσεων της νόσου παραμένουν συχνές.(94)

Παράγοντες κινδύνου υποτροπής της νόσου

Οι παράγοντες εκείνοι που συμβάλλουν στην εμφάνιση των βρογχεκτασιών θεωρητικά μπορεί να προκαλέσουν τα επεισόδια παρόξυνσης της νόσου. Τέτοιοι παράγοντες είναι η φτωχή, κακής ποιότητας διατροφή, η φτώχεια, οι περιβαλλοντικοί παράγοντες και οι συνυπάρχουσες ασθένειες.(104)

Δεν υπάρχουν μελέτες για την επίδραση της διατροφής στις παροξύνσεις των ασθενών με βρογχεκτασίες. Όμως, είναι γνωστό ότι η φτωχή διατροφή σε μακρο- και μικρο- θρεπτικά συστατικά επηρεάζει αρνητικά τόσο την έμφυτη όσο και την επίκτητη άμυνα (110) καθώς και την παιδική νησορότητα και θνητότητα.(111)

Η κακή θρέψη αυξάνει τον κίνδυνο λοίμωξης καθώς δημιουργεί ανοσιακό έλλειμμα. Αντίστροφα, οι λοιμώξεις ευθύνονται για κακή θρέψη. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία ενός φαύλου κύκλου (κακή διατροφή- λοίμωξη- κακή θρέψη). (112)

Έχει περιγραφεί καλά ότι η αυξημένη φτώχεια(113), η περιβαλλοντική και επαγγελματική ρύπανση(114), η έκθεση στον καπνό του τσιγάρου(115) και στα προϊόντα από την καύση της βιομάζας (116) σχετίζονται με αυξημένο αριθμό αναπνευστικών λοιμώξεων και με την εμφάνιση βρογχεκτασιών. Όμως, δεν υπάρχουν συγκεκριμένες μελέτες για το ρόλο των παραπάνω στις παροξύνσεις των ασθενών με βρογχεκτασίες. (104)

Στους ασθενείς με βρογχεκτασίες συχνά συνυπάρχουν και άλλες νόσοι, όπως η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (ΓΟΠ)(117) και ασθένειες με συμπτωματολογία άσθματος «asthma like disease».(35) Αυτές οι καταστάσεις θα μπορούσαν να αποτελούν παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση επεισοδίων παρόξυνσης της νόσου, όμως δεν έχει μελετηθεί το πόσο επηρεάζουν τη συχνότητα και τη σοβαρότητα των παροξύνσεων. (104) Καταστάσεις που μιμούνται το άσθμα, «asthma like disease», είναι παρούσες στο 21-39% των ασθενών με βρογχεκτασίες (34, 62) και αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου έκπτωσης της πνευμονικής λειτουργίας τόσο στα παιδιά(118), όσο και στους ενήλικες(96). Η υψηλή βρογχική απαντητικότητα φάνηκε να σχετίζεται με σοβαρότερη νόσο.(119)

Διάγνωση

Η προσέγγιση των παιδιών και εφήβων με υποψία βρογχεκτασιών περιλαμβάνει την αξονική τομογραφία θώρακα - ώστε να τεθεί η διάγνωση, το test- ιδρώτα, τη σπιρομέτρηση (από τα παιδιά τα οποία μπορούν να συνεργαστούν), τη γενική εξέταση αίματος, τον αδρό ανοσολογικό έλεγχο [ολική IgG (ImmunglobulinG), IgA, IgM, IgE και έλεγχο απάντησης στα εμβόλια] και τη λήψη καλλιεργείων από το κατώτερο αναπνευστικό. (12, 103)

Επίσης, αναλόγως του ιστορικού ίσως χρειαστεί βιοψία κροσσών και γενετικός έλεγχος προς αποκλεισμό της ΠΔΚ, έλεγχος για HIV και/ ή φυματίωση, δοκιμασία

κατάποσης, εμπεδησιομετρία, άκαμπτη και εύκαμπτη βρογχοσκόπηση και ενδοσκοπικός έλεγχος του ανώτερου αναπνευστικού.(12)

Συμπερασματικά, σε ορισμένους ασθενείς με βρογχεκτασίες συστήνεται βάσει του ιστορικού και της κλινικής εικόνας ο εκτεταμένος ανοσολογικός έλεγχος σε συνεργασία με έναν παιδίατρο - ανοσολόγο προς αποκλεισμό των ανοσοανεπαρκειών, η διαγνωστική βρογχοσκόπηση με τη λήψη βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος (μικροβιολογικός έλεγχος), ο έλεγχος εισροφήσεων, ΠΔΚ και ΓΟΠ. Σε περιπτώσεις επαφής με άτομο με HIV (Human Immunodeficiency Virus) ή φυματίωση, γίνεται ο αντίστοιχος εργαστηριακός έλεγχος. (103)

HRCT θώρακος

Η αξονική τομογραφία θώρακος αποτελεί την «gold standard» μέθοδο όσον αφορά στη διάγνωση των βρογχεκτασιών. Βάσει της Reid ταξινόμησης οι βρογχεκτασίες διακρίνονται σε κυλινδρικές, κισώδεις και κυστικές (η σοβαρότερη μορφή).(103)

Στη μελέτη των Edwards et al. όσον αφορά στη σχέση μεταξύ της βαρύτητας της απεικόνισης και των παραμέτρων εκτίμησης της πνευμονικής λειτουργίας φάνηκε ότι υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των παραμέτρων FEV₁ και FEF₂₅₋₇₅ και της έκτασης των βρογχεκτασιών, της πάχυνσης του βρογχικού τοιχώματος και του βαθμού παγίδευσης αέρα.(36)

Η μεταβολή της απόφραξης των αεραγωγών, όπως αυτή απεικονίζεται στην αξονική τομογραφία θώρακος, αποτελεί το μορφολογικό χαρακτηριστικό το οποίο αποδίδει με μεγαλύτερη αξιοπιστία τις μικρές μεταβολές των πνευμονικών λειτουργικών tests των ασθενών με βρογχεκτασίες. (120)

Ακόμη, στη μελέτη των Edwards et al. τα παιδιά με πληκτροδακτυλία και δυσμορφία του θώρακα παρουσίαζαν χειρότερη εικόνα στην αξονική τομογραφία θώρακος (παρουσία και έκταση βρογχεκτασιών, διάταση και πάχυνση του τοιχώματος των βρόγχων), ενώ δε φάνηκε συσχέτιση μεταξύ του απεικονιστικού ευρήματος και της χρόνιας λοίμωξης με το μικρόβιο *Haemophilus Influenzae*.(36)

Αντίθετα, στους ασθενείς με βρογχεκτασίες και λοίμωξη από *Pseudomonas aeruginosa* οι βλάβες είναι πιο εκτεταμένες στην αξονική τομογραφία θώρακος. Εμπλέκονται τόσο οι μεγάλοι βρόγχοι όσο και οι μικροί αεραγωγοί αντανακλώντας το τελικό αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης μεταξύ των μηχανισμών άμυνας του ξενιστή και των παθογόνων παραγόντων που παράγει το συγκεκριμένο μικρόβιο.(71)

Βρογχοσκόπηση

Η βρογχοσκόπηση είναι ένα σημαντικό εργαλείο για την αξιολόγηση των βρογχεκτασιών και κυρίως για τη διαφοροδιάγνωση των εντοπισμένων βρογχεκτασιών προς αποκλεισμό ξένου σώματος και όγκου.(121)

Η εύκαμπτη βρογχοσκόπηση επιτρέπει την in- vivo αξιολόγηση των μεγάλων αεραγωγών, συνήθως μέχρι τους 3^{ης} γενεάς λοβαίους βρόγχους ή τους 4^{ης} γενεάς τμηματικούς βρόγχους στα μικρά παιδιά.(7)

Ωστόσο, η παρουσία φυσιολογικών αεραγωγών στην εύκαμπτη βρογχοσκόπηση δεν αποκλείει τη διάγνωση της βρογχεκτασίας.(12)

Η βρογχοσκόπηση είναι το κύριο μέσο για τον μικροβιολογικό και κυτταρολογικό έλεγχο των βρογχικών εκκρίσεων στα παιδιά, τα οποία δεν έχουν τη δυνατότητα να αποβάλλουν τις εκκρίσεις τους.(121)

Στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα των ασθενών με βρογχεκτασίες επικρατούν τα ουδετερόφιλα και τα μικρόβια τα οποία απομονώνονται συχνότερα είναι τα *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* και *Pseudomonas aeruginosa*.(12)

Πρόσφατα προτάθηκε η βρογχοσκόπηση ως ένα από τα πρώτα διαγνωστικά εργαλεία για τους ασθενείς με βρογχεκτασίες, καθώς δίνει την ακριβή εικόνα των εκκρίσεων, της ποιότητας και του χρώματος αυτών, της παρουσίας μαλάκυνσης και οιδήματος των βρόγχων. (121)

Η βρογχοσκόπηση αποτελεί μία επεμβατική διαδικασία, αυξάνει το κόστος των ιατρικών υπηρεσιών, απαιτεί εξειδικευμένο προσωπικό κι ακόμη δεν αποτελεί μία εξέταση εύκολα προσβάσιμη για τους κατοίκους των αγροτικών περιοχών. (122)

Σε μελέτη των Pizzutto et al. (123) υποστηρίζεται ότι η βρογχοσκόπηση δεν θα πρέπει να γίνεται μόνο όταν οι βρογχεκτασίες είναι εντοπισμένες, αλλά θα πρέπει να συμπεριλαμβάνεται στον αρχικό έλεγχο των παιδιών με μη ΚΙ- βρογχεκτασίες, διότι δίνει λεπτομερείς, εξατομικευμένες πληροφορίες, οι οποίες κατευθύνουν τη θεραπεία. Οι ερευνητές μελέτησαν 56 παιδιά ιθαγενών της Αυστραλίας μέσης ηλικίας 2,2 ετών με ΧΠΠΝ ή βρογχεκτασίες και έδειξαν ότι στο 41% των παιδιών, η εύκαμπτη βρογχοσκόπηση και το αποτέλεσμα του BAL οδήγησαν σε αλλαγή στη διαχείριση ανευρίσκοντας αυξημένα ηωσινόφιλα στους κατώτερους αεραγωγούς, ανθεκτικά

αναπνευστικά παθογόνα στην αντιβιοτική αγωγή, καθώς και την παρουσία ξένου σώματος σε κάποιες περιπτώσεις.(123)

Βάσει της ταξινόμησης των Chang και των συνεργατών(124) η εμφάνιση των βρόγχων κατηγοριοποιείται στις εξής 5 ομάδες: 1. Παρουσία φλεγμονής, 2. Βρογχομαλάκυνση, 3. Αλλοίωση του βρογχικού τοιχώματος, 4. Συνδυασμός μαλάκυνσης και αλλοιωτικής βλάβης, 5. Φυσιολογική δομή.

Η σχετιζόμενη με τις βρογχεκτασίες βρογχομαλάκυνση θεωρείται ότι οφείλεται στη χρόνια φλεγμονή, αν και είναι άγνωστο αν οι περιοχές μαλάκυνσης των βρόγχων προϋπήρχαν των υποτροπιάζουσών αναπνευστικών λοιμώξεων(124), καθώς είναι γνωστό ότι τα παιδιά με βρογχομαλάκυνση είναι επιρρεπή στις υποτροπιάζουσες αναπνευστικές λοιμώξεις. (125)

Συνεχίζοντας, έχει φανεί ότι η παρουσία μεγαλύτερου αριθμού μεσολαβητών του καταρράκτη της φλεγμονής σχετίζεται με τη σοβαρότητα της νόσου σε ενήλικες ασθενείς με βρογχεκτασίες, είναι όμως άγνωστο αν οι μακροσκοπικές αλλοιώσεις των αεραγωγών αντανakλούν την ένταση της φλεγμονής.(43)

Ο τρόπος με τον οποίο οι αλλοιώσεις/ βλάβες των αεραγωγών επηρεάζουν την πρόγνωση είναι επίσης προς διερεύνηση. Η μαλάκυνση των αεραγωγών εμποδίζει την αποβολή των εκκρίσεων, το οποίο έχει ως επακόλουθο τη λοίμωξη. Συνεπώς, οι ασθενείς με κάποια δομική ανωμαλία έχουν χειρότερη πρόγνωση από αυτούς χωρίς παθολογικά ευρήματα. (125)

Οι ανωμαλίες των αεραγωγών που παρουσιάζονται στη βρογχοσκόπηση ταυτίζονται με την εντόπιση των βλαβών στην αξονική τομογραφία θώρακος. Ο τρόπος

που αυτές οι ανωμαλίες συνδέονται με την αιτιολογία, τη στρατηγική διαχείρισης και την πρόγνωση της νόσου απαιτεί περαιτέρω μελέτες. (124)

Όσον αφορά στις εκκρίσεις, σύμφωνα με τους Chang et al. (126) η ποσότητα των εκκρίσεων ταξινομείται ανάλογα με το τμήμα του αυλού που αυτές καλύπτουν από το επίπεδο της τραχείας μέχρι το επίπεδο των λοβαίων βρόγχων. Όταν απεικονίζονται οι τμηματικοί βρόγχοι, αξιολογείται αυτός με τις περισσότερες εκκρίσεις.

Φαίνεται ότι η παθολογική βρογχοσκοπική εικόνα και κυρίως η αυξημένη ποσότητα και ρυπαρότητα των εκκρίσεων σχετίζεται με σοβαρότερη κλινική εικόνα, ελάττωση της πνευμονικής λειτουργίας, επιδείνωση της απεικόνισης και αύξηση του βακτηριακού φορτίου των ασθενών.(121)

Το βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (BAL, bronchoalveolar lavage) λαμβάνεται από το λοβό με τη μακροσκοπικά πιο ανώμαλη εικόνα. Όταν οι μεταβολές είναι γενικευμένες, BAL λαμβάνεται από το δεξιό μέσο λοβό και από το άνω τμήμα της γλωσσίδας. Ανάπτυξη μικροβίου σε συγκέντρωση της τάξης 10^4 θεωρείται σημαντική.(121)

Cough/ Throat swab

Σε μελέτη ασθενών με ΚΙ φάνηκε ότι στα παιδιά σε αντίθεση με τους ενήλικες ασθενείς ήταν δυσκολότερη η λήψη δείγματος πτυέλων, λόγω της ηλικίας, της μη δυνατότητας εύκολης συνεννόησης και συνεργασίας καθώς και λόγω της απουσίας συμπτωμάτων στον παιδιατρικό πληθυσμό.(127)

Η λήψη στοματοφαρυγγικού επιχρίσματος μετά από βήχα (throat swabs) είναι μία οικονομική, απλή και ανεκτή προσέγγιση από τους μικρούς ασθενείς που αδυνατούν να αποβάλουν πτύελα όσον αφορά στην εύρεση των εγκατεστημένων στους αεραγωγούς βακτηρίων. Ωστόσο, είναι γνωστό πως τα δείγματα αυτά δεν είναι αντιπροσωπευτικά των μικροβίων που βρίσκονται στους κατώτερους αεραγωγούς (127) με τη μελέτη των Rosenfeld et al. (128) να περιγράφει την ευαισθησία της μεθόδου περίπου στο 44% συγκριτικά με ταυτόχρονες καλλιέργειες του BAL.

Η βρογχοσκόπηση και η λήψη βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος θεωρείται η μέθοδος εκλογής (gold standard) για την ανεύρεση μικροβίων τα οποία είναι εγκατεστημένα στους κατώτερους αεραγωγούς. Εντούτοις, η βρογχοσκόπηση λόγω του επεμβατικού της χαρακτήρα και της χρήσης αναισθησίας επιλέγεται μόνο για τα παιδιά εκείνα τα οποία δεν ανταποκρίνονται στην αντιβιοτική αγωγή και των οποίων οι στοματοφαρυγγικές καλλιέργειες δεν προσφέρουν κάποια εξήγηση για την επιμονή των συμπτωμάτων.(127)

Στη μελέτη παιδιών με ΚΙ φάνηκε ότι συγκρίσιμη ευαισθησία με τη λήψη BAL από δύο λοβούς όσον αφορά στην ανεύρεση των μικροβίων των κατώτερων αεραγωγών είχε η μέθοδος των προκλητών πτυέλων. (127)

Ο τρόπος λήψης του δείγματος είναι μέσω νεφελοποίησης με 8 ml υπέρτονου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 7%, με ρύθμιση του χορηγούμενου O₂ στα 5l/ min, για 15 λεπτά, ενώ ταυτόχρονα καθώς και μετά το τέλος της νεφελοποίησης γίνεται φυσιοθεραπεία. Για τα παιδιά τα οποία δεν μπορούν να αποβάλουν πτύελα μετά το τέλος της διαδικασίας χρησιμοποιείται καθετήρας αναρρόφησης 6, 8 ή 10 French για τη λήψη του δείγματος. (129)

Διαχείριση και θεραπεία

Αναφερόμενοι στη διαχείριση και θεραπεία των ασθενών με μη- ΚΙ βρογχεκτασίες και ειδικότερα των παιδιών και εφήβων οι στόχοι είναι οι εξής: 1. Βελτίωση των συνθηκών ανάπτυξης του πνεύμονα, 2. Διατήρηση της πνευμονικής λειτουργίας, 3. Βελτίωση της ποιότητας ζωής, 4. Ελαχιστοποίηση των παροξύνσεων της νόσου, 5. Αποτροπή επιπλοκών, και (αν είναι δυνατό) 6. Αντιστροφή των δομικών βλαβών του πνεύμονα. (103)

Όταν βρεθεί το αίτιο των βρογχεκτασιών η θεραπεία κατευθύνεται βάσει αυτού. (97)
Η θεραπευτική προσέγγιση των βρογχεκτασιών στα παιδιά βασίζεται στα αποτελέσματα τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών. Όμως, αυτές είναι σπάνιες και η αξία τους περιορίζεται από τις σύντομες περιόδους αξιολόγησης. Ως αποτέλεσμα οι

θεραπευτικές επιλογές προκύπτουν από μελέτες παιδιών με ΚΙ ή ενηλίκων με μη- ΚΙ βρογχεκτασίες. (97)

Ανεξάρτητα από το αίτιο, οι θεραπευτικές επιλογές περιλαμβάνουν τις τεχνικές κάθαρσης των αεραγωγών/ φυσιοθεραπεία, την ανοσοποίηση, τη διαχείριση του άσθματος και τα αντιβιοτικά. (130)

Ειδικότερα, δε συστήνεται η χρήση των εισπνεομενών κορτικοστεροειδών (ICS, inhaled corticosteroids) σε συνδυασμό ή μη με μακράς δράσης βρογχοδιασταλτικά (LABA, Long- acting Beta- Agonists) ως ρουτίνα είτε βραχυπρόθεσμα είτε μακροπρόθεσμα ανεξαρτήτως της κλινικής κατάστασης του ασθενούς (σταθερή περίοδος ή επεισόδιο παρόξυνσης). Τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή ίσως ωφελούν στις περιπτώσεις ηωσινοφιλικής φλεγμονής. (103) Τα βρογχοδιασταλτικά και τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή είναι χρήσιμα σε περίπτωση βρογχικής υπεραπαντητικότητας ή συνύπαρξης των βρογχεκτασιών με άσθμα. Οι αντιχολινεργικοί παράγοντες είναι αναποτελεσματικοί στους ασθενείς με βρογχεκτασίες. (131)

Αν και τα δεδομένα εμφανίζονται ανεπαρκή όσον αφορά στη χρήση αντιασθματικών φαρμάκων σε παιδιά και ενήλικες χωρίς άσθμα(132, 133), τα αποτελέσματα μιας τυχαίοποιημένης, διπλά τυφλής κλινικής δοκιμής σε ενήλικες με βρογχεκτασίες ήταν ενθαρρυντικά. Πιο συγκεκριμένα, η χρήση της εισπνεόμενης φλουτικαζόνης για 12 μήνες οδήγησε σε σημαντική βελτίωση, όσον αφορά στον όγκο των πτυέλων. Το όφελος ήταν μεγαλύτερο για τους ασθενείς στους οποίους είχε απομονωθεί η *Pseudomonas aeruginosa*, μειώνοντας τη συχνότητα των παροξύνσεων της νόσου.(134)

Όσον αφορά στη χρήση των βραχείας δράσης εισπνεόμενων βρογχοδιασταλτικών (SABA, Short- acting Beta- agonists) δεν υπάρχουν σχετικές μελέτες, ίσως όμως βοηθούν στην προετοιμασία και στην αποτελεσματικότητα των τεχνικών κάθαρσης των αεραγωγών (103), άλλως χρησιμοποιούνται όταν οι ίδιοι οι ασθενείς αναφέρουν αποτελεσματικότητα του φαρμάκου, δηλαδή βρογχοδιαστολή.(12)

Η χρήση βλεννολυτικών παραγόντων [recombinant human DNase (rhDNase)], όπως είναι η βρωμεξίνη, δε συστήνεται ως ρουτίνα.(12, 103) Πράγματι, έχει φανεί σε τυχαίοποιημένη μελέτη ενηλίκων αρνητική δράση από τη χρήση του παράγοντα rhDNase συγκριτικά με την ομάδα του «placebo»(135), συμπέρασμα που αντιτίθεται στην ευεργετική δράση του παράγοντα στους ασθενείς με ΚΙ.(136)

Ακόμη, διπλά τυφλή, τυχαίοποιημένη, πολυκεντρική κλινική μελέτη, διάρκειας 24 εβδομάδων, 349 ενηλίκων ασθενών με μη- ΚΙ βρογχεκτασίες έδειξε ότι οι ασθενείς που έλαβαν τον παράγοντα rhDNase είχαν μεγαλύτερο ποσοστό υποτροπών και νοσηλειών και γρηγορότερη έκπτωση της πνευμονικής τους λειτουργίας συγκριτικά με την ομάδα του «placebo».(137)

Επίσης, δε συστήνεται ως ρουτίνα η εισπνεόμενη μαννιτόλη και το υπέρτονο διάλυμα χλωριούχου νατρίου (NaCl 6-7%), με εξαίρεση την κατηγορία των ασθενών με καθημερινή, έντονη συμπτωματολογία, συχνά επεισόδια παρόξυνσης, δυσκολία στην απόχρεμψη των πτυέλων και/ ή φτωχή ποιότητα ζωής. Αν είναι καλά ανεκτά, η χρήση της εισπνεόμενης μαννιτόλης ή του υπέρτονου διαλύματος χλωριούχου νατρίου ίσως βελτιώσει την ποιότητα ζωής των ασθενών και την αποβολή των πτυέλων. Τα παιδιά χρειάζεται να είναι αρκετά μεγάλα και συνεργάσιμα, ώστε να ανέχονται τις

συγκεκριμένες παρεμβάσεις. Πριν την εφαρμογή της συγκεκριμένης βλεννολυτικής αγωγής συστήνεται η χρήση των SABA. (103)

Ισχυρή σύσταση αποτελεί η εκμάθηση των παιδιών και εφήβων στην εφαρμογή τεχνικών κάθαρσης των αεραγωγών (ACT, airway clearance techniques).(103) Οι τεχνικές αυτές συμβάλλουν στην ελάττωση του όγκου των πτυέλων και στην αποβολή αυτών.(138)

Οι τεχνικές αυτές θα πρέπει να είναι κατάλληλες για την ηλικία και την ανάπτυξη του παιδιού και να διδάσκονται από φυσιοθεραπευτή με εμπειρία στη διαχείριση των παιδιών. Η συχνότητα της εφαρμογής τους εξατομικεύεται για τον κάθε ασθενή, ενώ ενδείνονται οι συγκεκριμένες ασκήσεις κατά την περίοδο της παρόξυνσης.(103)

Σε μία ανασκόπηση του 2015 που συμπεριέλαβε παιδιά και ενήλικες με μη- ΚΙ βρογχεκτασίες οι τεχνικές κάθαρσης των αεραγωγών φάνηκε να είναι ασφαλείς και να βελτιώνουν την απόχρεμψη, τις πνευμονικές λειτουργικές δοκιμασίες, τα συμπτώματα και την ποιότητα ζωής. Όμως, ο ρόλος της αναπνευστικής φυσιοθεραπείας στις παροξύνσεις της νόσου είναι άγνωστος. Περαιτέρω μελέτες χρειάζονται ώστε να αξιολογηθεί το βραχυπρόθεσμο και μακροπρόθεσμο κλινικό όφελος της αναπνευστικής φυσιοθεραπείας στην πορεία της νόσου των ασθενών με βρογχεκτασίες. (139)

Ο αποικισμός των κατώτερων αεραγωγών από παθογόνα έχει συσχετισθεί με σοβαρότερες και συχνές παροξύνσεις. Αυτοί οι παθογόνοι μικροοργανισμοί πυροδοτούν το φαύλο κύκλο λοίμωξη- φλεγμονή- καταστροφή του πνεύμονα, με αποτέλεσμα την περαιτέρω ανάπτυξη των βακτηρίων.(33) Τα αντιβιοτικά ελαττώνουν το βακτηριακό φορτίο με συνέπεια τη διατάραξη του φαύλου κύκλου της φλεγμονής.(32)

Για τα επεισόδια των εξάρσεων συστήνεται η χορήγηση κατάλληλου αντιβιοτικού για τουλάχιστον 14 ημέρες. Αντιβιοτικό εκλογής αποτελεί η αμοξικιλίνη/ κλαβουλανικό, όμως η επιλογή εξαρτάται από τα αποτελέσματα των καλλιιεργειών κατάλληλου δείγματος [πτύελα, BAL(bronchoalveolar lavage)] των ασθενών καθώς και από πιθανή αλλεργία του ασθενούς στο αντιβιοτικό σχήμα. Σε περίπτωση σοβαρού επεισοδίου παρόξυνσης ή σε μη απάντηση στην από του στόματος αντιβιοτική αγωγή συστήνεται η νοσηλεία και ενδοφλέβια θεραπεία. (103)

Σε πολύ σοβαρές καταστάσεις είναι απαραίτητη η οξυγονοθεραπεία και σπάνια η υποστήριξη της αναπνοής.(104) Η επιβίωση των ασθενών με βρογχεκτασίες μετά την 1^η νοσηλεία σε Μονάδα εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) λόγω αναπνευστικής ανεπάρκειας εμφανίζεται φτωχή.(140)

Σε παιδιά και εφήβους με βρογχεκτασίες και ανεύρεση ψευδομονάδας, συστήνεται άμεσα η θεραπεία εκρίζωσης. Στους ασθενείς με επαναλαμβανόμενα επεισόδια παρόξυνσης, αυτών δηλαδή με >1 επεισόδια νοσηλείας ή ≥3 επεισόδια παρόξυνσης χωρίς νοσηλεία τους τελευταίους 12 μήνες συστήνεται η έναρξη μακροχρόνιας προφυλακτικής αγωγής με μακρολίδες για τουλάχιστον 6 μήνες με παράλληλη παρακολούθηση και εκτίμηση της κλινικής τους ανταπόκρισης. (103)

Οι μακρολίδες έχουν ανοσοτροποποιητικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες επιπλέον της αντιμικροβιακής τους λειτουργίας. Είναι λίγες οι μελέτες εκτίμησης της αποτελεσματικότητάς τους στη θεραπεία παιδιών με μη- ΚΙ βρογχεκτασίες. Τα αποτελέσματα από τις διάφορες μελέτες ήταν όμως ανθαρρυντικά. Απαιτούνται περαιτέρω πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες ώστε να προσδιοριστεί η βέλτιστη διάρκεια θεραπείας, το κλινικό προφίλ των παιδιών με μη ΚΙ- βρογχεκτασίες

τα οποία θα ωφεληθούν από τη θεραπεία με μακρολίδες και να εκτιμηθεί η κλινική σημασία εμφάνισης ανθεκτικών στις μακρολίδες βακτηρίων. (97)

Τα εισπνεόμενα αντιβιοτικά χρησιμοποιούνται επίσης στη θεραπεία των ασθενών με μη- ΚΙ βρογχεκτασίες, δρώντας στο όργανο στόχος και πετυχαίνοντας τις απαραίτητες συγκεντρώσεις του φαρμάκου στους αεραγωγούς. Μετά τη θεραπεία με εισπνεόμενη αντιβίωση φάνηκε ελάττωση της βακτηριακής πυκνότητας των πτυέλων των ασθενών. Η μείωση του βακτηριακού φορτίου οδηγεί σε ελάττωση της ενδοβρογχικής φλεγμονής των ασθενών, μείωση του κινδύνου εξάρσεων και βελτίωση της κλινικής τους εικόνας. (141) Ακόμη, η μακροχρόνια θεραπεία με εισπνεόμενα αντιβιοτικά ελαττώνει τον αριθμό των νοσηλειών των ασθενών με μη- ΚΙ βρογχεκτασίες και περιορίζει τη διάρκεια νοσηλείας τους. (142, 143)

Παράλληλα, δεν υπάρχουν δεδομένα τα οποία να δείχνουν ότι η χρήση των εισπνεόμενων αντιβιοτικών στους ασθενείς με μη- ΚΙ βρογχεκτασίες οδηγεί σε ανάπτυξη αντοχής της *Pseudomonas aeruginosa* ή υπερανάπτυξη άλλων βακτηρίων. (141)

Όσον αφορά στις ανεπιθύμητες ενέργειες οι ασθενείς που έλαβαν εισπνεόμενη αντιβιοτική αγωγή ανέφεραν επεισόδια συριγμού και βρογχόσπασμου συχνότερα συγκριτικά με αυτούς που δεν λάμβαναν εισπνεόμενη αντιβίωση. Βέβαια, ορισμένοι από αυτούς τους ασθενείς είχαν συμπτώματα, όπως ο βήχας και η δύσπνοια, ήδη από την ένταξή τους στη μελέτη. (141)

Συνεχίζοντας, συστήνεται η αποφυγή του καπνίσματος τόσο από τους ίδιους τους ασθενείς, όσο και από το περιβάλλον τους, η διαβίωση όταν αυτό είναι δυνατό σε

περιβάλλον με χαμηλή ατμοσφαιρική ρύπανση, η ολοκληρωμένη και ποιοτική διατροφή και η επαρκής πρόσληψη βιταμίνης D.(103)

Τα παιδιά και οι έφηβοι ενθαρρύνονται να αθλούνται, προτείνεται να λαμβάνουν ψυχολογική υποστήριξη και να εκπαιδεύονται στη χρήση και φροντίδα του θεραπευτικού εξοπλισμού τους.(103)

Ιδιαίτερα σημαντική είναι η ανοσοποίηση αυτών των παιδιών βάσει του εθνικού προγράμματος εμβολιασμού, συμπεριλαμβανομένων των εμβολίων έναντι του πνευμονιόκοκκου και της εποχικής γρίπης. Τα παιδιά και οι γονείς εκπαιδεύονται όσον αφορά στο βήχα και στην υγιεινή των χεριών και όσο αυτό είναι δυνατό δίνεται η οδηγία να αποφεύγουν τα άτομα με συμπτώματα ιογενούς λοίμωξης του αναπνευστικού.(103)

Όσον αφορά στη δυνατότητα χειρουργικής παρέμβασης, αυτή συστήνεται σπάνια, όταν échουν αποτύχει οι υπόλοιπες παρεμβάσεις και τα παιδιά/ έφηβοι έχουn κακή ποιότητα ζωής. Για τη λήψη της απόφασης συνυπολογίζονται η ηλικία του παιδιού, η συμπτωματολογία, η έκταση και η εντόπιση των βρογχεκτασιών, η υποκείμενη αιτία, η δυνατότητα/ εξειδίκευση των χειρουργών, η ύπαρξη κατάλληλης προεγχειρητικής και μετεγχειρητικής φροντίδας και η δυνατότητα βελτίωσης της κατάστασης του ασθενούς μετά την παρέμβαση (103)

Συνολική βελτίωση της κατάστασης των ασθενών μετά τη χειρουργική αφαίρεση των πνευμονικών τμημάτων με τις βρογχεκτασίες αναφέρεται σε αρκετές μελέτες παιδιών. Κάποιες αναδρομικές μελέτες ανέφεραν πλήρη υποχώρηση των συμπτωμάτων στο 42-73% των παιδιών. Μετεγχειρητικές επιπλοκές συνέβησαν στο 13-17% των ασθενών και ο δείκτης θνησιμότητας ήταν στο 5,6%.(144, 145)

Ολοκληρώνοντας, όσον αφορά στην τακτική παρακολούθηση αυτών των παιδιών/εφήβων συστήνεται ο έλεγχος πτυέλων κάθε 6-12 μήνες, για έγκαιρη ανίχνευση νέων παθογόνων, ιδιαίτερα του μικροβίου *Pseudomonas aeruginosa*, ώστε σε επεισόδια έξαρσης να δίνεται η κατάλληλη αντιβιοτική αγωγή.(103)

Επίσης, οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να προσέρχονται στα αντίστοιχα εξωτερικά ιατρεία κάθε 3-6 μήνες για έλεγχο της γενικής τους κατάστασης, της αναπνευστικής τους λειτουργίας και την ύπαρξη συννοσηροτήτων, όπως άσθμα, ΓΟΠ, διαταραχές σίτισης, οδοντιατρικά προβλήματα ή προβλήματα ύπνου.(103)

Συχνά αυτοί οι ασθενείς χρειάζονται νοσηλεία για χορήγηση ενδοφλέβιας αντιβιοτικής αγωγής. Επανάληψη της αξονικής τομογραφίας θώρακα συστήνεται όταν υπάρχει συγκεκριμένο ερώτημα το οποίο πρέπει να απαντηθεί και θα αλλάξει τη διαχείριση του ασθενούς.(103)

Σημασία της πρόληψης των επεισοδίων παρόξυνσης της νόσου

Στους ασθενείς με νόσο η οποία προδιαθέτει στην εμφάνιση βρογχεκτασιών (όπως είναι η ΠΔΚ και οι πρωτοπαθείς ανοσοανεπάρκειες) η παρεμπόδιση ή επιβράδυνση της εμφάνισης βρογχεκτασιών μέσω περιορισμού των αναπνευστικών λοιμώξεων αποτελεί μόνιμο σκοπό.(146, 147)

Στη μελέτη των Ellerman et al. (146) φάνηκε πως υπάρχει προοδευτική επιδείνωση της πνευμονικής λειτουργίας, όταν η θεραπεία είναι ανεπαρκής, ενώ δύναται να διατηρηθεί η πνευμονική λειτουργία με την κατάλληλη αντιβιοτική αγωγή και τη συστηματική φυσιοθεραπεία.

Ακόμη, οι υποτροπές της νόσου έχουν αρνητική επίδραση στην ποιότητα ζωής των ασθενών, αυξάνοντας παράλληλα τις δαπάνες για την υγεία. (37, 148) Οι καλύτεροι δείκτες εκτίμησης της ποιότητας ζωής των κλινικά σταθερών ασθενών με βρογχεκτασίες περιλαμβάνουν τη δύσπνοια, το δείκτη FEV1 και την παραγωγή πτυέλων. (149)

Οι Li et al.(100) μελέτησαν 101 παιδιά με βρογχεκτασίες και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η γνώση της υποκείμενης αιτίας μπορεί να οδηγήσει σε εξατομικευμένη θεραπεία του ασθενή, με αποτέλεσμα τη βελτίωση της πρόγνωσης(146) και τη μείωση των υποτροπών(38).

Η ετήσια συχνότητα των υποτροπών της νόσου φάνηκε να συνδέεται άμεσα με την πάχυνση του τοιχώματος των βρόγχων, όπως αυτό απεικονίζεται στην HRCT θώρακος(150), με τη σημαντική πάχυνση αυτού να αποτελεί το δυσμενέστερο προγνωστικό στοιχείο σε μελέτη σειράς αξονικών θώρακος.(120)

Παρακολούθηση των παιδιών με μη KI- βρογχεκτασίες

Η παρακολούθηση της πορείας των παιδιών με μη KI- βρογχεκτασίες λαμβάνει χώρα με την καταγραφή ποικίλων παραμέτρων, όπως η κλινική συμπτωματολογία, ο αριθμός των νοσηλειών και η έκταση της νόσου, όπως αυτή καθορίζεται απεικονιστικά. (150)

Επιπλέον, τα ερωτηματολόγια εκτίμησης της ποιότητας ζωής των ασθενών αποτελούν σημαντικό εργαλείο για το follow- up αυτών (149), όπως επίσης η παρακολούθηση της διακύμανσης των δεικτών φλεγμονής (105), του βάρους και της πνευμονικής τους λειτουργίας.(104, 151)

Στη μελέτη των Karur et al. (58) φάνηκε πως τόσο η πνευμονική λειτουργία των παιδιών με μη ΚΙ- βρογχεκτασίες όσο και τα ανθρωπομετρικά τους χαρακτηριστικά παρέμειναν σταθερά σε διάστημα 3 με 5 χρόνων.

Αν και δεν έχει καθοριστεί ακόμη το ιδανικό εργαλείο εκτίμησης των ασθενών με μη ΚΙ- βρογχεκτασίες, η μέτρηση της πνευμονικής λειτουργίας και η HRCT θώρακος αποτελούν τα πιο αντικειμενικά εργαλεία.(152, 153)

Η σπιρομέτρηση αποτελεί εύκολα προσιτή εξέταση εφόσον το επιτρέπει η ηλικία του παιδιού και δεν ενέχει τον κίνδυνο της ακτινοβολίας όπως η αξονική τομογραφία θώρακος. Η μη φυσιολογική πνευμονική λειτουργία αποτελεί ένδειξη χειρότερης ποιότητας ζωής στην ενήλικη ζωή. (149)

Αξιολόγηση της ποιότητας ζωής των παιδιών και εφήβων με βρογχεκτασίες

Η παρακολούθηση των χρόνιων αναπνευστικών παθήσεων παραδοσιακά γίνεται με την περιοδική εκτίμηση των κλινικών, λειτουργικών και απεικονιστικών αλλαγών της νόσου στην πάροδο του χρόνου. (33) Όμως, αυτές οι παράμετροι είναι ανεπαρκείς για την εκτίμηση της επίδρασης της νόσου στην καθημερινή ζωή των παιδιών.(154) Για αυτόν το λόγο, η συνεκτίμηση της σχετιζόμενης με την υγεία, ποιότητας ζωής έχει αρχίσει να αποκτά τη θέση της στη διαχείριση των παιδιατρικών νόσων. Έτσι, έχει ξεκινήσει μία προσπάθεια ανάπτυξης και αξιολόγησης εργαλείων και ειδικών για τη νόσο ερωτηματολογίων, τα οποία απευθύνονται στους παιδιατρικούς ασθενείς και

στους γονείς αυτών. (155, 156) Η ποιότητα ζωής επηρεάζεται σημαντικά από την αναπνευστική λειτουργία του ασθενούς, τόσο αναφορικά με την φυσική του δραστηριότητα, όσο και με τη νοητική του λειτουργία. (154)

Οι γονείς των παιδιών με μη- ΚΙ βρογχεκτασίες έχουν αυξημένο άγχος και επιβαρυσμένη ψυχική υγεία, συγκριτικά με τους γονείς παιδιών που πάσχουν από ΚΙ, το οποίο ίσως οφείλεται στην όχι τόσο εντατική αλληλεπίδραση με τους επαγγελματίες υγείας. (157)

Οι περισσότερες μελέτες που αφορούν στην ποιότητα ζωής των ασθενών με μη- ΚΙ βρογχεκτασίες χρησιμοποιούν εργαλεία αξιολόγησης του χρόνιου βήχα, τα οποία αν και δίνουν σημαντική πληροφορία, είναι ανεπαρκή. (154)

Πρόσφατα, αναπτύχθηκαν ερωτηματολόγια εκτίμησης της ποιότητας ζωής ενηλίκων ασθενών με βρογχεκτασίες με καλή αναπαραγωγικότητα και αξιοπιστία. (155)

Όσον αφορά στα παιδιά, έχει αναπτυχθεί ένα εργαλείο εκτίμησης της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής για τους παιδιατρικούς ασθενείς με ΠΔΚ, το οποίο αξιολογεί συγκεκριμένες πληροφορίες σχετικές με τη νόσο. (158) Εντούτοις, η πρόοδος στο συγκεκριμένο τομέα αναφορικά με τα παιδιά με μη- ΚΙ βρογχεκτασίες παραμένει περιορισμένη. (32)

Ειδικό Μέρος

Σκοπός

Οι χρόνιες ενδοβρογχικές λοιμώξεις χαρακτηρίζονται, όπως προειπώθηκε, από την παρουσία υγρού βήχα διάρκειας μεγαλύτερης των 4 εβδομάδων και ευθύνονται για αυξημένη νοσηρότητα και φτωχή ποιότητα ζωής. Όσον αφορά στην παιδική ηλικία, εμφανίζονται συνήθως σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 6 ετών. Η ΕΒΒ και οι μη-ΚΙ βρογχεκτασίες αποτελούν τα δύο άκρα της ίδιας νοσολογικής οντότητας, ενώ η ΧΠΠΝ αποτελεί ενδιάμεσο στάδιο έχοντας παρόμοια κλινικά χαρακτηριστικά με αυτά των ασθενών με βρογχεκτασίες χωρίς όμως την αντίστοιχη ακτινολογική εικόνα.

Στο BAL των παιδιών με χρόνια ενδοβρογχική λοίμωξη επικρατεί η ουδετεροφιλική φλεγμονή και οι μικροοργανισμοί οι οποίοι απομονώνονται αρχικά συνήθως είναι οι *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* και *Moraxella catarrhalis*. Η εξέλιξη της νόσου συνήθως οδηγεί σε έκπτωση της πνευμονικής λειτουργίας και χρόνια λοίμωξη από *Pseudomonas aeruginosa*.

Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η μελέτη του βακτηριακού φορτίου των βρόγχων και η κατανόηση του ρόλου του σε παιδιά με EBB/ ΧΠΠΝ και μη- ΚΙ βρογχεκτασίες. Η μελέτη κατά κύριο λόγο εστιάσθηκε στη σημασία της χρόνιας ενδοβρογχικής λοίμωξης από *Pseudomonas aeruginosa* που αποτελεί ένα από τα υψηλότερης παθογονικότητας βακτήρια της χρόνιας ενδοβρογχικής φλεγμονής και η παρουσία της υποδηλώνει σοβαρή χρόνια λοίμωξη.

Υλικό- μέθοδοι

Επιλογή ασθενών

Η παρούσα μελέτη πραγματοποιήθηκε στην Παιδοπνευμονολογική Μονάδα της Γ΄ Πανεπιστημιακής Παιδιατρικής Κλινικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (ΕΚΠΑ) του Νοσοκομείου Αττικών, που είναι ένα από τα κέντρα αναφοράς για τις χρόνιες παιδιατρικές παθήσεις του αναπνευστικού συστήματος, στην Ελλάδα.

Μελετήθηκαν 54 παιδιά με EBB/ ΧΠΠΝ και βρογχεκτασίες, τα οποία είχαν

διαγνωσθεί και παρακολουθούνταν στο συγκεκριμένο τμήμα. Η καταγραφή των δεδομένων στηρίχθηκε σε αναδρομικά στοιχεία και την προοπτική παρακολούθηση των ασθενών που διήρκησε τρία έτη.

Ως χρονιότητα του βήχα ορίστηκε η παρουσία του για περισσότερες από 4 εβδομάδες, χωρίς βελτίωση. Ο χαρακτηρισμός της ποιότητας του βήχα ως υγρού ή ξηρού βασίστηκε στην περιγραφή των γονέων και επιβεβαιωνόταν από έναν τουλάχιστον γιατρό κατά την εκτίμηση του παιδιού στο ειδικό ιατρείο. Τα παιδιά τα οποία συμπεριλήφθησαν στη μελέτη παρουσίαζαν συμπτωματολογία η οποία επέμενε παρά τη χορήγηση εμπειρικής αντιβιοτικής αγωγής για τουλάχιστον δύο φορές.

Εύκαμπτη βρογχοσκόπηση

Ένας αριθμός των παιδιών αυτών υποβλήθηκαν σε εύκαμπτη βρογχοσκόπηση. Η τελευταία πραγματοποιήθηκε με το καταλληλότερο από τα δύο διαθέσιμα βρογχοσκόπια (εξωτερικής διαμέτρου 2,8 mm και 4,0 mm- Olympus, Tokyo, Japan), υπό γενική αναισθησία, αυτόματη αναπνοή και διαρρινική προσπέλαση.

Βρογχοσκοπικά η επιβεβαίωση της βρογχίτιδας βασίστηκε σε ανωμαλίες του βλεννογόνου/ φλεγμονή (ερύθημα, εκκρίσεις και οίδημα), μαλάκυνση των βρόγχων και αποφρακτικές/ ινωτικές αλλοιώσεις. Τα βρογχοσκοπικά ευρήματα αξιολογήθηκαν

σύμφωνα με την κατάταξη που προτάθηκε από τους Chang et al. (124) ως εξής: τύπος I: ανωμαλία του βλεννογόνου/ φλεγμονή μόνο, τύπος II: βρογχομαλακία, τύπος III: αποφρακτικού/ ινωτικού τύπου αλλοιώσεις, τύπος IV: συνδυασμός μαλάκυνσης/ αποφρακτικού τύπου αλλοιώσεων, τύπος V: καμία ανωμαλία. Εφόσον ο ασθενής ήταν σε αντιβιοτική αγωγή αυτή είχε διακοπεί τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν τη βρογχοσκόπηση.

Το βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (BAL) ελήφθη μετά από χορήγηση 3 δόσεων φυσιολογικού ορού (1ml/kg, maximum 20ml φυσιολογικού ορού/ δόση) στον δεξιό μέσο βρόγχο ή στη γλωσσίδα ή στον βρόγχο όπου παρατηρούνταν ο μεγαλύτερος βαθμός φλεγμονής επισκοπικά ή τα σοβαρότερα παθολογικά ευρήματα στην HRCT). Η μεταφορά του BAL στο εργαστήριο γινόταν άμεσα και ακολουθούσε η επεξεργασία και ανάλυσή του τις επόμενες ώρες.

Για τη συμβατική καλλιέργεια χρησιμοποιήθηκε το 1ο δείγμα, ενώ για τις κυτταρολογικές αναλύσεις το 2ο και 3ο δείγμα. Ο συνολικός αριθμός των κυττάρων και τα ποσοστά των επί μέρους υποπληθυσμών προσδιορίστηκαν με μέτρηση σε αντικειμενοφόρο πλάκα. Τιμές υψηλότερες από τα ανώτερα όρια όπως αυτά έχουν προσδιοριστεί από τους Midulla et al. (159) θεωρήθηκαν ως παθολογικές. Πραγματοποιήθηκαν ποσοτικές καλλιέργειες για κοινά αερόβια και αναερόβια βακτήρια και μύκητες. Θετικά για ένα είδος βακτηρίου θεωρήθηκαν τα δείγματα στα οποία η ανάπτυξη ήταν $\geq 10^5$ cfu/ml ή $\geq 10^4$ cfu/ml εάν η κυτταρολογική εξέταση ήταν ενδεικτική ουδετεροφιλικής φλεγμονής.

Εργαστηριακός Έλεγχος

Οι διαγνωστικές δοκιμασίες που πραγματοποιήθηκαν αφορούσαν σε δοκιμασία ιδρώτα ή/ και γενετική ανάλυση των CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) μεταλλάξεων της ΚΙ και μέτρηση των ανοσοσφαιρινών και των υποτάξεων της IgG. Επιπλέον, μέτρηση ρινικού μονοξειδίου του αζώτου (nNO, nasal nitric oxide), και μελέτη της κινητικότητας των κροσσών σε βιοψία του ρινικού κροσσώτου επιθηλίου πραγματοποιούνταν όταν τα κλινικά χαρακτηριστικά ήταν συμβατά με ΠΔΚ.

Λήψη πτυέλων για καλλιέργεια πραγματοποιούνταν σε κάθε προγραμματισμένο ή έκτακτο έλεγχο. Εφόσον τα παιδιά δεν μπορούσαν να παράξουν πτύελα ελαμβάνετο δείγμα φαρυγγικού επιχρίσματος μετά από βήχα ή λήψη δείγματος σταγονιδίων μετά από βήχα (throat ή cough swab).

Απεικόνιση

Ο ακτινολογικός έλεγχος περιελάμβανε HRCT θώρακος για την εκτίμηση του είδους και της έκτασης της βλάβης των βρόγχων και του πνευμονικού παρεγχύματος και την παρουσία ή όχι βρογχεκτασιών.

Η απεικονιστική μελέτη διεξήχθη στον Υπολογιστικό Τομογράφο 64 τομών του Β' Εργαστηρίου Ακτινολογίας του ΠΓΝ "Αττικόν" με πρωτόκολλα χαμηλής δόσης (low

dose) ακτινοβολίας ενώ ελήφθησαν όλα τα απαιτούμενα μέτρα προστασίας που προβλέπονται από τους διεθνείς και ελληνικούς κανόνες ακτινοπροστασίας.

Τα κριτήρια για τη διάγνωση των βρογχεκτασιών στην HRCT ήταν η διάταση των βρόγχων με λόγο βρόγχου προς τη συνοδό αρτηρία μεγαλύτερο από 0.80 (33, 160), το σημείο των «γραμμών του τραμ», δηλαδή παράλληλη απεικόνιση των βρογχικών τοιχωμάτων στην κατά μήκος τομή στην HRCT θώρακος, απεικόνιση των βρόγχων σε απόσταση ενός εκατοστού από τον πλευρικό υπεζωκότα. Όλες οι HRCTs αξιολογήθηκαν από τον ίδιο ακτινολόγο και έγινε βαθμονόμηση των βλαβών με τη μέθοδο που έχει περιγραφεί από τους Bhalla και συν. (161)

Pseudomonas aeruginosa

Επειδή έχει φανεί ότι το μικρόβιο *Pseudomonas aeruginosa* συμβάλλει στην έκπτωση της πνευμονικής λειτουργίας, στην επιδείνωση της ακτινολογικής εικόνας, στον αυξημένο αριθμό επεισοδίων έξαρσης της νόσου και αποτελεί σημαντικό δείκτη σοβαρότητας των βρογχεκτασιών τόσο στους ενήλικες όσο και στον παιδιατρικό πληθυσμό(52, 66, 71, 162, 163) η παρούσα μελέτη περιέγραψε την κλινική πορεία των

παιδιών με μη- ΚΙ βρογχεκτασίες ή χρόνια πυώδη πνευμονική νόσο στα οποία απομονώθηκε η *Pseudomonas*.

Παρακολούθηση

Τα δεδομένα αναφορικά με το χρόνο έναρξης του υγρού βήχα, το χρόνο επίσκεψης στο κέντρο μας και τη διάρκεια του χρόνου παρακολούθησης συγκεντρώθηκαν από τα ιατρικά ιστορικά των ασθενών.

Για το σκοπό της παρούσας μελέτης ως ύφεση της νόσου ορίστηκε η απουσία καθημερινού υγρού βήχα για 6 συνεχείς μήνες και η ύπαρξη τριών συνεχόμενων αρνητικών καλλιιεργειών στα τελευταία follow up των ασθενών.

Η θεραπευτική προσέγγιση των παιδιών αυτών λόγω της απουσίας σαφών κατευθυντήριων οδηγιών στηρίζονταν σε μεγάλο βαθμό στην κλινική εμπειρία και κρίση του θεράποντος ιατρού. Στις θεραπευτικές επιλογές, πέρα από τη συστηματική χορήγηση αντιβιοτικής αγωγής στις εξάρσεις της νόσου, χρησιμοποιήθηκαν τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή, η εισπνεόμενη κολιστίνη, η χορήγηση νεφελοποιημένου υπέρτονου διαλύματος χλωριούχου νατρίου, η αζιθρομυκίνη ως αντιφλεγμονώδης αγωγή, και η φυσιοθεραπεία.

Το μεσοδιάστημα των προγραμματισμένων επισκέψεων ήταν οι 3 μήνες όπου εκτός της κλινικής εξέτασης και της λήψης δείγματος για καλλιέργεια γινόταν εκτίμηση της πνευμονικής λειτουργίας με σπιρομέτρηση, εφόσον το παιδί ήταν μεγαλύτερο των 5 ετών και μπορούσε να την εκτελέσει ικανοποιητικά.

Στατιστική ανάλυση

Οι μεταβλητές περιγράφηκαν ως διάμεσες τιμές με ενδοτεταρτημοριακό εύρος (IQR, interquartile range). Πραγματοποιήθηκαν μονομεταβλητές συγκρίσεις με τη δοκιμή

του Fisher (Fisher's exact test) και τη δοκιμή κατάταξης του Wilcoxon (Wilcoxon rank-sum test).

Για την πολυμεταβλητή στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το Cox μοντέλο αναλογικών κινδύνων χρησιμοποιώντας την ηλικία, την παρουσία βρογχεκτασιών, τη χρήση εισπνεόμενης κολιστίνης, εισπνεόμενου υπέρτονου διαλύματος χλωριούχου νατρίου και τη λήψη αζιθρομυκίνης ως συμμεταβλητές.

Ο έλεγχος της αναλογικής υπόθεσης στο μοντέλο μας έγινε με το τεστ του Schoenfeld.

Αποτελέσματα

Στη μελέτη συμμετείχαν 54 παιδιά με EBB/ ΧΠΠΝ ή βρογχεκτασίες και απομόνωση *Pseudomonas* τουλάχιστον μία φορά. Από αυτά τα 31 ήταν αγόρια και τα 23 ήταν κορίτσια, η διάμεσος τιμή της ηλικία τους ήταν το ένα έτος και εμφάνιζαν υγρό βήχα για περίπου 1.5 χρόνο πριν την απομόνωση της *Pseudomonas*, 26 από αυτά είχαν στην HRCT θώρακος βρογχεκτασίες. Στους Πίνακες 2- 5 παρουσιάζονται λεπτομερώς τα κλινικά χαρακτηριστικά αυτών των ασθενών.

Όσον αφορά στην πνευμονική τους λειτουργία μόνο 16 ασθενείς από αυτούς είχαν έγκυρες σπιρομετρήσεις τόσο ταυτόχρονα με την απομόνωση της ψευδομονάδας όσο και στο τελευταίο follow -up, χωρίς όμως να καταδειχθεί διαφορά στις ppFEV1 τιμές μεταξύ των δύο μετρήσεων (93.2 ± 1.3 , και 94.0 ± 1.5 , αντίστοιχα, $p=0.43$). Η ίδια σύγκριση έγινε και στην ομάδα των 8 ασθενών, οι οποίοι παρουσίασαν ύφεση της νόσου, και δε βρέθηκε επίσης καμία διαφορά (93.7 ± 2.0 , και 94.4 ± 2.2 , αντίστοιχα, $p=0.68$).

Για την ανάδειξη συσχέτισης μεταξύ των κλινικών χαρακτηριστικών των ασθενών και της έκβασης της νόσου εφαρμόστηκε το Cox μοντέλο αναλογικών κινδύνων, το οποίο έδειξε ότι η χρήση της εισπνεόμενης κολιστίνης και η παρουσία βρογχεκτασιών στην HRCT θώρακος ήταν στατιστικά σημαντικοί δείκτες όσον αφορά στην πορεία της νόσου (HR:3.99; 95%CI:1.12-14.14; $p= 0.032$, και HR:0.24; 95%CI:0.08-0.71; $p= 0.010$). Οι υπολογισμένοι σχετικοί κίνδυνοι έδειξαν ότι οι ασθενείς που λάμβαναν εισπνεόμενη κολιστίνη ήταν, κατά μέσο όρο περίπου 4 φορές πιο πιθανό να πετύχουν ύφεση της νόσου συγκριτικά με τους ασθενείς που δε λάμβαναν το φάρμακο, ενώ οι ασθενείς με ακτινολογικά επιβεβαιωμένες βρογχεκτασίες ήταν, κατά μέσο όρο, περίπου 4 φορές λιγότερο πιθανό να πετύχουν ύφεση συγκριτικά με τους ασθενείς χωρίς

βρογχεκτασίες. Η ηλικία, η χρήση της αζιθρομυκίνης και οι εισπνοές με υπέρτονο διάλυμα συμμετείχαν επίσης ως συμμεταβλητές στο μοντέλο του Cox, χωρίς όμως να φανεί συσχέτιση μεταξύ αυτών και της ύφεσης της νόσου (HR:1.13; 95%CI:0.99-1.28; $p=0.06$, HR:1.34; 95%CI:0.46-3.93; $p= 0.58$, HR:0.80; 95%CI:0.22-2.87; $p= 0.74$, αντίστοιχα). Οι διαφορές στο χρόνο έως την ύφεση της νόσου σε σχέση με τους δύο αυτούς σημαντικούς δείκτες φαίνονται στην εικόνα 1.

Το εργαλείο αξιολόγησης του Schoenfeld έδειξε ότι δεν υπήρξε παραβίαση της αναλογικής υπόθεσης στο μοντέλο μας (all $p >0.05$).

Συζήτηση

Η απουσία εθνικών ή διεθνών κατευθυντήριων οδηγιών για την εκρίζωση ή καταστολή του μικροβίου *Pseudomonas aeruginosa* στα παιδιά με μη- ΚΙ ενδοβρογχική λοίμωξη οδήγησε σε διαφορετικές προσεγγίσεις των ασθενών από τους γιατρούς του τμήματός μας, με αποτέλεσμα οι θεραπευτικές αποφάσεις να λαμβάνονται βάσει της υποκειμενικής κλινικής κρίσης του κάθε γιατρού.

Το σημαντικό αυτό μειονέκτημα που αφορά τη θεραπευτική προσέγγιση, ήταν πλεονέκτημα για την πραγματοποίηση της παρούσας μελέτη ένας από τους στόχους της οποίας ήταν να δείξει την αποτελεσματικότητα των διαφορετικών θεραπειών.

Κατά την ανάλυση των δεδομένων φάνηκε ότι η θεραπεία με εισπνεόμενη κολιστίνη αυξάνει την πιθανότητα ύφεσης της νόσου, ενώ η παρουσία ακτινολογικά επιβεβαιωμένων βρογχεκτασιών ελαττώνει αυτήν την πιθανότητα. Αντίθετα, δεν καταδείχθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της πορείας της νόσου και των άλλων δύο θεραπευτικών επιλογών, συγκεκριμένα της χορήγησης αζιθρομυκίνης και των εισπνοών με υπέρτονο διάλυμα χλωριούχου νατρίου. Ωστόσο, η απουσία ανάδειξης στατιστικώς σημαντικού αποτελέσματος δεν μπορεί να αποκλείσει πιθανό κλινικό όφελος των ασθενών οι οποίοι λαμβάνουν από του στόματος αζιθρομυκίνη ή/ και εισπνοές με υπέρτονο διάλυμα χλωριούχου νατρίου.

Η παρουσία της *Pseudomonas aeruginosa* στους αεραγωγούς των ασθενών με μη- ΚΙ βρογχεκτασίες έχει συσχετισθεί με την προοδευτική έκπτωση της πνευμονικής λειτουργίας, την αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα (52, 164, 165). Όμως, παρά την πρόοδο της γνώσης όσον αφορά στη χρόνια βρογχική λοίμωξη από *Pseudomonas aeruginosa* οι περισσότερες πληροφορίες προέρχονται ακόμη από τους ασθενείς με ΚΙ (166). Επιπλέον, δεν υπάρχει ένας κοινά αποδεκτός ορισμός της χρόνιας

ενδοβρογχικής λοίμωξης από *Pseudomonas aeruginosa* και αυτοί που χρησιμοποιούνται βασίζονται στα μικροβιολογικά αποτελέσματα των καλλιιεργειών πτυέλων ασθενών με ΚΙ (70). Στα παιδιά, ωστόσο, σπάνια έχουμε αποβολή πτυέλων με αποτέλεσμα να χρησιμοποιούνται εναλλακτικοί τρόποι συλλογής δειγμάτων για τη μελέτη των βακτηρίων που εδράζονται στους βρόγχους. Το βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα είναι ένας τέτοιος τρόπος, λαμβάνεται μέσω της βρογχοσκόπησης, που είναι μια επεμβατική διαδικασία, οπότε δεν είναι κατάλληλη μέθοδος για την τακτική παρακολούθηση των ασθενών. Πρακτικά, οι μοναδικές εναλλακτικές μέθοδοι συλλογής υλικού προερχόμενου από τους βρόγχους στους παιδιατρικούς ασθενείς είναι η λήψη φαρυγγικού επιχρίσματος μετά από βήχα ή η λήψη δείγματος σταγονιδίων μετά από βήχα (throat or cough swabs). Οι δύο αυτές μέθοδοι, παρά το γεγονός της ευκολίας λήψης, δεν έχουν την ευαισθησία της καλλιέργειας των πτυέλων ή του βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος (167).

Επιπλέον πρόβλημα στην απομόνωση των υπεύθυνων μικροοργανισμών, αποτελεί ο σχηματισμός βιομεμβρανών ενδοβρογχικά. Όπως έχει φανεί, είναι δύσκολο να απομονωθούν όλα τα κλινικά σημαντικά βακτήρια που είναι εγκατεστημένα σε βιομεμβρανικούς σχηματισμούς με τις συμβατικές μεθόδους καλλιέργειας (168).

Οι παραπάνω λόγοι καταδεικνύουν τη δυσκολία που υπάρχει στην απομόνωση των υπεύθυνων μικροοργανισμών στις χρόνιες ενδοβρογχικές λοιμώξεις. Επομένως, η απομόνωση της *Pseudomonas aeruginosa* για πρώτη φορά δεν μπορεί να αποκλείσει την ύπαρξη χρόνιας λοίμωξης από το συγκεκριμένο μικρόβιο, ιδιαίτερα αν τα συμπτώματα προϋπήρχαν για μεγάλο χρονικό διάστημα και/ ή το παιδί δεν ανταποκρίνονταν επαρκώς στη συμβατική αντιβιοτική αγωγή. Η δυσκολία και η

αβεβαιότητα στον προσδιορισμό της έναρξης της λοίμωξης και στην εγκατάσταση χρόνιας φλεγμονής από *Pseudomonas aeruginosa* είναι ο λόγος που δικαιολογεί την έναρξη χρήσης εισπνεόμενων αντιβιοτικών ως μέσο ελέγχου της εξάπλωσης της λοίμωξης με υποκειμενικά κριτήρια που βασίζονται στην κλινική εμπειρία του εκάστοτε θεράποντα, ακόμη και αν δεν πληρούνται τα, ασαφή ούτως ή άλλως, κριτήρια της χρόνιας λοίμωξης από ψευδομονάδα.

Τα εισπνεόμενα αντιβιοτικά επιτυγχάνουν υψηλή συγκέντρωση στους αεραγωγούς χωρίς τις παρενέργειες που παρατηρούνται όταν αυτά λαμβάνονται από τη συστηματική οδό (169, 170). Αν και έχουν αναπτυχθεί και χρησιμοποιούνται πολλά εισπνεόμενα αντιβιοτικά μόνο η κολιστίνη ήταν διαθέσιμη για τους ασθενείς μας, καθώς είναι το μοναδικό εισπνεόμενο αντιβιοτικό που αποζημιώνεται από το Εθνικό σύστημα υγείας για τους ασθενείς που δεν πάσχουν από ΚΙ.

Η μακροχρόνια θεραπεία με εισπνεόμενα αντιβιοτικά μειώνει τον αριθμό των εξάρσεων της νόσου, ελαττώνει το βακτηριακό φορτίο και βελτιώνει την πνευμονική λειτουργία σε πολλές περιπτώσεις χρόνιας ενδοβρογχικής λοίμωξης (141, 169, 171, 172). Τα δεδομένα μας είναι σε συμφωνία με τα παραπάνω αποτελέσματα, καθώς φάνηκε ότι η μακροχρόνια χρήση της εισπνεόμενης κολιστίνης αυξάνει την πιθανότητα ύφεσης της νόσου.

Οι βρογχεκτασίες όπως έχει αναφερθεί παραπάνω είναι το τελικό στάδιο της χρόνιας ενδοβρογχικής λοίμωξης και η παρουσία τους έχει σχέση με τη σοβαρότητα των κλινικών συμπτωμάτων και το βαθμό της ουδετεροφιλικής φλεγμονής των αεραγωγών (31). Είναι ιδιαίτερα δύσκολο, αν και όχι αδύνατο, να αναστραφούν (33, 36). Το αποτέλεσμα στο οποίο καταλήξαμε, δηλαδή το ότι η παρουσία τους ελαττώνει την

πιθανότητα ύφεσης της νόσου, ήταν σε μεγάλο βαθμό αναμενόμενο, καθώς η ύπαρξή τους δηλώνει τη σοβαρότητα και την έκταση της νόσου.

Η παρούσα μελέτη έχει σημαντικούς περιορισμούς. Πρώτον, πρόκειται για μελέτη παρατήρησης βασισμένη στα δεδομένα ενός κέντρου οπότε αναφέρεται στον πληθυσμό που εξυπηρετεί το συγκεκριμένο νοσοκομείο. Το γεγονός αυτό εμποδίζει τη γενίκευση των αποτελεσμάτων. Ο αριθμός των ασθενών ήταν σχετικά μικρός, οπότε σφάλματα τύπου 2 (ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα) όσον αφορά στη θεραπεία των ασθενών με αζιθρομυκίνη και υπέρτονο διάλυμα χλωριούχου νατρίου δεν μπορούν να αποκλεισθούν. Ένα μεγαλύτερο δείγμα ασθενών θα ήταν απαραίτητο ώστε να γίνει κατανοητή και η συμβολή των υπόλοιπων μικροβίων που απομονώνονται στις καλλιέργειες αυτών των παιδιών. Τέλος, χρησιμοποιήθηκε ένας λειτουργικός ορισμός ύφεσης της νόσου που δεν είναι ισοδύναμος με την πραγματική ύφεση.

Συμπερασματικά, η *Pseudomonas aeruginosa* είναι ένα μικρόβιο το οποίο αναπτύσσεται συχνά στα παιδιά με χρόνια ενδοβρογχική λοίμωξη και η εισπνεόμενη κολιστίνη είναι μία χρήσιμη, θεραπευτική επιλογή για αυτά. Τα παιδιά με EBB/ ΧΠΠΝ έχουν καλύτερη πρόγνωση σε σύγκριση με τα παιδιά με εγκατεστημένες βρογχεκτασίες.

Βιβλιογραφία

1. Chang AB, Robertson CF, Van Asperen PP, Glasgow NJ, Mellis CM, Masters IB, et al. A multicenter study on chronic cough in children : burden and etiologies based on a standardized management pathway. *Chest*. 2012;142(4):943-50.
2. Shields MD, Bush A, Everard ML, McKenzie S, Primhak R. BTS guidelines: Recommendations for the assessment and management of cough in children. *Thorax*. 2008;63 Suppl 3:iii1-iii15.
3. Marchant JM, Newcombe PA, Juniper EF, Sheffield JK, Stathis SL, Chang AB. What is the burden of chronic cough for families? *Chest*. 2008;134(2):303-9.
4. Chang AB. Therapy for cough: where does it fall short? Expert review of respiratory medicine. 2011;5(4):503-13.
5. Chang AB, Oppenheimer JJ, Weinberger M, Weir K, Rubin BK, Irwin RS. Use of Management Pathways or Algorithms in Children With Chronic Cough: Systematic Reviews. *Chest*. 2016;149(1):106-19.
6. Chang A, Widdicombe J, Chung F, Boushey H. Cough: Mechanisms, Causes and Therapy. 2003.
7. Chang AB, Gaffney JT, Eastburn MM, Faoagali J, Cox NC, Masters IB. Cough quality in children: a comparison of subjective vs. bronchoscopic findings. *Respiratory research*. 2005;6(1):3.
8. Hashimoto Y, Murata A, Mikami M, Nakamura S, Yamanaka E, Kudoh S. Influence of the rheological properties of airway mucus on cough sound generation. *Respirology (Carlton, Vic)*. 2003;8(1):45-51.

9. Lau GTY, Laird P, Stevenson PG, Schultz A. Frequency of protracted bacterial bronchitis and management pre-respiratory referral. *Journal of paediatrics and child health*. 2022;58(1):97-103.
10. O'Grady KF, Drescher BJ, Goyal V, Phillips N, Acworth J, Marchant JM, et al. Chronic cough postacute respiratory illness in children: a cohort study. *Archives of disease in childhood*. 2017;102(11):1044-8.
11. Chang AB, Landau LI, Van Asperen PP, Glasgow NJ, Robertson CF, Marchant JM, et al. Cough in children: definitions and clinical evaluation. *The Medical journal of Australia*. 2006;184(8):398-403.
12. Benschoter DT. Bronchiectasis, Chronic Suppurative Lung Disease and Protracted Bacterial Bronchitis. *Current problems in pediatric and adolescent health care*. 2018;48(4):119-23.
13. Bush A, Floto RA. Pathophysiology, causes and genetics of paediatric and adult bronchiectasis. *Respirology (Carlton, Vic)*. 2019;24(11):1053-62.
14. Lee CH, Kim K, Hyun MK, Jang EJ, Lee NR, Yim JJ. Use of inhaled corticosteroids and the risk of tuberculosis. *Thorax*. 2013;68(12):1105-13.
15. Ernst P, Gonzalez AV, Brassard P, Suissa S. Inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease and the risk of hospitalization for pneumonia. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2007;176(2):162-6.
16. Brassard P, Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled corticosteroids and risk of tuberculosis in patients with respiratory diseases. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011;183(5):675-8.

17. Sabroe I, Postma D, Heijink I, Dockrell DH. The yin and the yang of immunosuppression with inhaled corticosteroids. *Thorax*. 2013;68(12):1085-7.
18. Andréjak C, Nielsen R, Thomsen V, Duhaut P, Sørensen HT, Thomsen RW. Chronic respiratory disease, inhaled corticosteroids and risk of non-tuberculous mycobacteriosis. *Thorax*. 2013;68(3):256-62.
19. Kompare M, Weinberger M. Protracted bacterial bronchitis in young children: association with airway malacia. *The Journal of pediatrics*. 2012;160(1):88-92.
20. Baines KJ, Upham JW, Yerkovich ST, Chang AB, Marchant JM, Carroll M, et al. Mediators of neutrophil function in children with protracted bacterial bronchitis. *Chest*. 2014;146(4):1013-20.
21. Marchant JM, Gibson PG, Grissell TV, Timmins NL, Masters IB, Chang AB. Prospective assessment of protracted bacterial bronchitis: airway inflammation and innate immune activation. *Pediatric pulmonology*. 2008;43(11):1092-9.
22. Yang X, Li H, Ma Q, Zhang Q, Wang C. Neutrophilic Asthma Is Associated with Increased Airway Bacterial Burden and Disordered Community Composition. *BioMed research international*. 2018;2018:9230234.
23. Simpson JL, Grissell TV, Douwes J, Scott RJ, Boyle MJ, Gibson PG. Innate immune activation in neutrophilic asthma and bronchiectasis. *Thorax*. 2007;62(3):211-8.
24. Green BJ, Wiryachaiporn S, Grainge C, Rogers GB, Kehagia V, Lau L, et al. Potentially pathogenic airway bacteria and neutrophilic inflammation in treatment resistant severe asthma. *PloS one*. 2014;9(6):e100645.

25. Ruffles TJC, Marchant JM, Masters IB, Yerkovich ST, Wurzel DF, Gibson PG, et al. Outcomes of protracted bacterial bronchitis in children: A 5-year prospective cohort study. *Respirology (Carlton, Vic)*. 2021;26(3):241-8.
26. Pizzutto SJ, Yerkovich ST, Upham JW, Hales BJ, Thomas WR, Chang AB. Children with chronic suppurative lung disease have a reduced capacity to synthesize interferon-gamma in vitro in response to non-typeable *Haemophilus influenzae*. *PLoS one*. 2014;9(8):e104236.
27. Hodge S, Upham JW, Pizzutto S, Petsky HL, Yerkovich S, Baines KJ, et al. Is Alveolar Macrophage Phagocytic Dysfunction in Children With Protracted Bacterial Bronchitis a Forerunner to Bronchiectasis? *Chest*. 2016;149(2):508-15.
28. Kantar A, Chang AB, Shields MD, Marchant JM, Grimwood K, Grigg J, et al. ERS statement on protracted bacterial bronchitis in children. *The European respiratory journal*. 2017;50(2).
29. Chang AB, Oppenheimer JJ, Weinberger MM, Rubin BK, Grant CC, Weir K, et al. Management of Children With Chronic Wet Cough and Protracted Bacterial Bronchitis: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2017;151(4):884-90.
30. Goyal V, Grimwood K, Marchant J, Masters IB, Chang AB. Does failed chronic wet cough response to antibiotics predict bronchiectasis? *Archives of disease in childhood*. 2014;99(6):522-5.
31. Douros K, Alexopoulou E, Nicopoulou A, Anthracopoulos MB, Fretzayas A, Yiallourous P, et al. Bronchoscopic and high-resolution CT scan findings in children with chronic wet cough. *Chest*. 2011;140(2):317-23.

32. Poeta M, Maglione M, Borrelli M, Santamaria F. Non-cystic fibrosis bronchiectasis in children and adolescents: Neglected and emerging issues. *Pediatrics and neonatology*. 2020;61(3):255-62.
33. Chang AB, Bush A, Grimwood K. Bronchiectasis in children: diagnosis and treatment. *Lancet (London, England)*. 2018;392(10150):866-79.
34. Chang AB, Masel JP, Boyce NC, Wheaton G, Torzillo PJ. Non-CF bronchiectasis: clinical and HRCT evaluation. *Pediatric pulmonology*. 2003;35(6):477-83.
35. Singleton R, Morris A, Redding G, Poll J, Holck P, Martinez P, et al. Bronchiectasis in Alaska Native children: causes and clinical courses. *Pediatric pulmonology*. 2000;29(3):182-7.
36. Edwards EA, Metcalfe R, Milne DG, Thompson J, Byrnes CA. Retrospective review of children presenting with non cystic fibrosis bronchiectasis: HRCT features and clinical relationships. *Pediatric pulmonology*. 2003;36(2):87-93.
37. Säynäjäkangas O, Keistinen T, Tuuponen T, Kivelä SL. Evaluation of the incidence and age distribution of bronchiectasis from the Finnish hospital discharge register. *Central European journal of public health*. 1998;6(3):235-7.
38. Karadag B, Karakoc F, Ersu R, Kut A, Bakac S, Dagli E. Non-cystic-fibrosis bronchiectasis in children: a persisting problem in developing countries. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 2005;72(3):233-8.
39. Boyton RJ. Regulation of immunity in bronchiectasis. *Medical mycology*. 2009;47 Suppl 1:S175-82.

40. Whitwell F. A study of the pathology and pathogenesis of bronchiectasis. *Thorax*. 1952;7(3):213-39.
41. King PT. The Role of the Immune Response in the Pathogenesis of Bronchiectasis. *BioMed research international*. 2018;2018:6802637.
42. King PT. The pathophysiology of bronchiectasis. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2009;4:411-9.
43. Sepper R, Konttinen YT, Ding Y, Takagi M, Sorsa T. Human neutrophil collagenase (MMP-8), identified in bronchiectasis BAL fluid, correlates with severity of disease. *Chest*. 1995;107(6):1641-7.
44. Griese EU, Ilett KF, Kitteringham NR, Eichelbaum M, Powell H, Spargo RM, et al. Allele and genotype frequencies of polymorphic cytochromes P4502D6, 2C19 and 2E1 in aborigines from western Australia. *Pharmacogenetics*. 2001;11(1):69-76.
45. Ramsay CE, Hayden CM, Tiller KJ, Burton PR, Goldblatt J, Lesouef PN. Polymorphisms in the beta2-adrenoreceptor gene are associated with decreased airway responsiveness. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 1999;29(9):1195-203.
46. Stockley RA. Lung infections. 1. Role of bacteria in the pathogenesis and progression of acute and chronic lung infection. *Thorax*. 1998;53(1):58-62.
47. Ip M, Lauder IJ, Wong WY, Lam WK, So SY. Multivariate analysis of factors affecting pulmonary function in bronchiectasis. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 1993;60(1):45-50.

48. Zheng L, Lam WK, Tipoe GL, Shum IH, Yan C, Leung R, et al. Overexpression of matrix metalloproteinase-8 and -9 in bronchiectatic airways in vivo. *The European respiratory journal*. 2002;20(1):170-6.
49. Angrill J, Agustí C, De Celis R, Filella X, Rañó A, Elena M, et al. Bronchial inflammation and colonization in patients with clinically stable bronchiectasis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001;164(9):1628-32.
50. Angrill J, Agustí C, de Celis R, Rañó A, Gonzalez J, Solé T, et al. Bacterial colonisation in patients with bronchiectasis: microbiological pattern and risk factors. *Thorax*. 2002;57(1):15-9.
51. Ellis DA, Thornley PE, Wightman AJ, Walker M, Chalmers J, Crofton JW. Present outlook in bronchiectasis: clinical and social study and review of factors influencing prognosis. *Thorax*. 1981;36(9):659-64.
52. 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;132(5):1565-72.
53. Rosenbluth DB, Wilson K, Ferkol T, Schuster DP. Lung function decline in cystic fibrosis patients and timing for lung transplantation referral. *Chest*. 2004;126(2):412-9.
54. Evans SA, Turner SM, Bosch BJ, Hardy CC, Woodhead MA. Lung function in bronchiectasis: the influence of *Pseudomonas aeruginosa*. *The European respiratory journal*. 1996;9(8):1601-4.
55. Nicotra MB, Rivera M, Dale AM, Shepherd R, Carter R. Clinical, pathophysiologic, and microbiologic characterization of bronchiectasis in an aging cohort. *Chest*. 1995;108(4):955-61.

56. King PT, Holdsworth SR, Freezer NJ, Villanueva E, Gallagher M, Holmes PW. Outcome in adult bronchiectasis. *Copd*. 2005;2(1):27-34.
57. King PT, Holdsworth SR, Farmer M, Freezer N, Villanueva E, Holmes PW. Phenotypes of adult bronchiectasis: onset of productive cough in childhood and adulthood. *Copd*. 2009;6(2):130-6.
58. Kapur N, Masters IB, Chang AB. Longitudinal growth and lung function in pediatric non-cystic fibrosis bronchiectasis: what influences lung function stability? *Chest*. 2010;138(1):158-64.
59. Bastardo CM, Sonnappa S, Stanojevic S, Navarro A, Lopez PM, Jaffe A, et al. Non-cystic fibrosis bronchiectasis in childhood: longitudinal growth and lung function. *Thorax*. 2009;64(3):246-51.
60. Twiss J, Metcalfe R, Edwards E, Byrnes C. New Zealand national incidence of bronchiectasis "too high" for a developed country. *Archives of disease in childhood*. 2005;90(7):737-40.
61. Haidopoulou K, Calder A, Jones A, Jaffe A, Sonnappa S. Bronchiectasis secondary to primary immunodeficiency in children: longitudinal changes in structure and function. *Pediatric pulmonology*. 2009;44(7):669-75.
62. Twiss J, Stewart AW, Byrnes CA. Longitudinal pulmonary function of childhood bronchiectasis and comparison with cystic fibrosis. *Thorax*. 2006;61(5):414-8.
63. Frija-Masson J, Martin C, Regard L, Lothe MN, Touqui L, Durand A, et al. Bacteria-driven peribronchial lymphoid neogenesis in bronchiectasis and cystic fibrosis. *The European respiratory journal*. 2017;49(4).

64. Amati F, Simonetta E, Gramegna A, Tarsia P, Contarini M, Blasi F, et al. The biology of pulmonary exacerbations in bronchiectasis. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society*. 2019;28(154).
65. Chalmers JD, McHugh BJ, Docherty C, Govan JR, Hill AT. Vitamin-D deficiency is associated with chronic bacterial colonisation and disease severity in bronchiectasis. *Thorax*. 2013;68(1):39-47.
66. Davies G, Wells AU, Doffman S, Watanabe S, Wilson R. The effect of *Pseudomonas aeruginosa* on pulmonary function in patients with bronchiectasis. *The European respiratory journal*. 2006;28(5):974-9.
67. Patel IS, Seemungal TA, Wilks M, Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Wedzicha JA. Relationship between bacterial colonisation and the frequency, character, and severity of COPD exacerbations. *Thorax*. 2002;57(9):759-64.
68. Monsó E, Garcia-Aymerich J, Soler N, Farrero E, Felez MA, Antó JM, et al. Bacterial infection in exacerbated COPD with changes in sputum characteristics. *Epidemiology and infection*. 2003;131(1):799-804.
69. Koch C. Early infection and progression of cystic fibrosis lung disease. *Pediatric pulmonology*. 2002;34(3):232-6.
70. Pressler T, Bohmova C, Conway S, Dumcius S, Hjelte L, Høiby N, et al. Chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection definition: EuroCareCF Working Group report. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2011;10 Suppl 2:S75-8.

71. Miskiel KA, Wells AU, Rubens MB, Cole PJ, Hansell DM. Effects of airway infection by *Pseudomonas aeruginosa*: a computed tomographic study. *Thorax*. 1997;52(3):260-4.
72. Wilson CB, Jones PW, O'Leary CJ, Hansell DM, Cole PJ, Wilson R. Effect of sputum bacteriology on the quality of life of patients with bronchiectasis. *The European respiratory journal*. 1997;10(8):1754-60.
73. Tsang KW, Rutman A, Tanaka E, Lund V, Dewar A, Cole PJ, et al. Interaction of *Pseudomonas aeruginosa* with human respiratory mucosa in vitro. *The European respiratory journal*. 1994;7(10):1746-53.
74. Amitani R, Wilson R, Rutman A, Read R, Ward C, Burnett D, et al. Effects of human neutrophil elastase and *Pseudomonas aeruginosa* proteinases on human respiratory epithelium. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 1991;4(1):26-32.
75. Wilson R, Pitt T, Taylor G, Watson D, MacDermot J, Sykes D, et al. Pyocyanin and 1-hydroxyphenazine produced by *Pseudomonas aeruginosa* inhibit the beating of human respiratory cilia in vitro. *The Journal of clinical investigation*. 1987;79(1):221-9.
76. Pitt TL. Biology of *Pseudomonas aeruginosa* in relation to pulmonary infection in cystic fibrosis. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 1986;79 Suppl 12(Suppl 12):13-8.
77. Read RC, Roberts P, Munro N, Rutman A, Hastie A, Shryock T, et al. Effect of *Pseudomonas aeruginosa* rhamnolipids on mucociliary transport and ciliary beating. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 1992;72(6):2271-7.

78. Ramphal R, Pyle M. Further characterization of the tracheal receptor for *Pseudomonas aeruginosa*. *European journal of clinical microbiology*. 1985;4(2):160-2.
79. Regelman WE, Elliott GR, Warwick WJ, Clawson CC. Reduction of sputum *Pseudomonas aeruginosa* density by antibiotics improves lung function in cystic fibrosis more than do bronchodilators and chest physiotherapy alone. *The American review of respiratory disease*. 1990;141(4 Pt 1):914-21.
80. Rayner CF, Tillotson G, Cole PJ, Wilson R. Efficacy and safety of long-term ciprofloxacin in the management of severe bronchiectasis. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 1994;34(1):149-56.
81. Chan CH, Ho AK, Chan RC, Cheung H, Cheng AF. Mycobacteria as a cause of infective exacerbation in bronchiectasis. *Postgraduate medical journal*. 1992;68(805):896-9.
82. Wickremasinghe M, Ozerovitch LJ, Davies G, Wodehouse T, Chadwick MV, Abdallah S, et al. Non-tuberculous mycobacteria in patients with bronchiectasis. *Thorax*. 2005;60(12):1045-51.
83. Byun MK, Chang J, Kim HJ, Jeong SH. Differences of lung microbiome in patients with clinically stable and exacerbated bronchiectasis. *PloS one*. 2017;12(8):e0183553.
84. VanDevanter DR, Van Dalfsen JM. How much do *Pseudomonas* biofilms contribute to symptoms of pulmonary exacerbation in cystic fibrosis? *Pediatric pulmonology*. 2005;39(6):504-6.

85. Kartsioni E, Chatzipanagiotou S, Tamvakeras P, Douros K. The role of viral infections in pulmonary exacerbations of patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: A systematic review. *Respiratory investigation*. 2022;60(5):625-32.
86. Kapur N, Mackay IM, Sloots TP, Masters IB, Chang AB. Respiratory viruses in exacerbations of non-cystic fibrosis bronchiectasis in children. *Archives of disease in childhood*. 2014;99(8):749-53.
87. Chen CL, Huang Y, Yuan JJ, Li HM, Han XR, Martinez-Garcia MA, et al. The Roles of Bacteria and Viruses in Bronchiectasis Exacerbation: A Prospective Study. *Archivos de bronconeumologia*. 2020;56(10):621-9.
88. Gao YH, Guan WJ, Xu G, Lin ZY, Tang Y, Lin ZM, et al. The role of viral infection in pulmonary exacerbations of bronchiectasis in adults: a prospective study. *Chest*. 2015;147(6):1635-43.
89. Polverino E, Rosales-Mayor E, Benegas M, Menendez R, Alcaraz-Serrano V, Ansotegui E, et al. Pneumonic and non-pneumonic exacerbations in bronchiectasis: Clinical and microbiological differences. *The Journal of infection*. 2018;77(2):99-106.
90. Metaxas EI, Balis E, Papaparaskevas J, Spanakis N, Tatsis G, Tsakris A. Bronchiectasis exacerbations: The role of atypical bacteria, respiratory syncytial virus and pulmonary function tests. *Canadian respiratory journal*. 2015;22(3):163-6.
91. 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 pulmonary medicine*. 2018;18(1):84.

92. Kapur N, Masters IB, Morris PS, Galligan J, Ware R, Chang AB. Defining pulmonary exacerbation in children with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Pediatric pulmonology*. 2012;47(1):68-75.
93. Chen CL, Huang Y, Martinez-Garcia MA, Yuan JJ, Li HM, de la Rosa-Carrillo D, et al. The Role of Epstein-Barr Virus in Adults With Bronchiectasis: A Prospective Cohort Study. *Open forum infectious diseases*. 2020;7(8):ofaa235.
94. Patel IS, Vlahos I, Wilkinson TM, Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Wilks M, et al. Bronchiectasis, exacerbation indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2004;170(4):400-7.
95. Lewis MM, Mortelliti MP, Yeager H, Jr., Tsou E. Clinical bronchiectasis complicating pulmonary sarcoidosis: case series of seven patients. *Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases : official journal of WASOG*. 2002;19(2):154-9.
96. Keistinen T, Säynäjäkangas O, Tuuponen T, Kivelä SL. Bronchiectasis: an orphan disease with a poorly-understood prognosis. *The European respiratory journal*. 1997;10(12):2784-7.
97. El Boustany P, Gachelin E, Colombari C, Cernoia J, Sudour P, Carsin A, et al. A review of non-cystic fibrosis bronchiectasis in children with a focus on the role of long-term treatment with macrolides. *Pediatric pulmonology*. 2019;54(4):487-96.
98. Pasteur MC, Helliwell SM, Houghton SJ, Webb SC, Foweraker JE, Coulden RA, et al. An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000;162(4 Pt 1):1277-84.

99. Doğru D, Nik-Ain A, Kiper N, Göçmen A, Özçelik U, Yalçın E, et al. Bronchiectasis: the consequence of late diagnosis in chronic respiratory symptoms. *Journal of tropical pediatrics*. 2005;51(6):362-5.
100. Li AM, Sonnappa S, Lex C, Wong E, Zacharasiewicz A, Bush A, et al. Non-CF bronchiectasis: does knowing the aetiology lead to changes in management? *The European respiratory journal*. 2005;26(1):8-14.
101. Kosar M, Kurt A, Keskin S, Keskin Z, Arslan H. Evaluation of effects of bronchiectasis on bronchial artery diameter with multidetector computed tomography. *Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987)*. 2014;55(2):171-8.
102. Kapur N, Masters IB, Chang AB. Exacerbations in noncystic fibrosis bronchiectasis: Clinical features and investigations. *Respiratory medicine*. 2009;103(11):1681-7.
103. Chang AB, Fortescue R, Grimwood K, Alexopoulou E, Bell L, Boyd J, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of children and adolescents with bronchiectasis. *The European respiratory journal*. 2021;58(2).
104. Chang AB, Bilton D. Exacerbations in cystic fibrosis: 4--Non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Thorax*. 2008;63(3):269-76.
105. Courtney JM, Kelly MG, Watt A, Garske L, Bradley J, Ennis M, et al. Quality of life and inflammation in exacerbations of bronchiectasis. *Chronic respiratory disease*. 2008;5(3):161-8.
106. O'Donnell DE, Parker CM. COPD exacerbations . 3: Pathophysiology. *Thorax*. 2006;61(4):354-61.

107. Säynäjäkangas O, Keistinen T, Tuuponen T, Kivelä SL. Bronchiectasis in Finland: trends in hospital treatment. *Respiratory medicine*. 1997;91(7):395-8.
108. Town GI, Crane J. Respiratory health and lung research in New Zealand. *Chronic respiratory disease*. 2006;3(3):167-9.
109. King P, Holdsworth S, Freezer N, Holmes P. Bronchiectasis. *Internal medicine journal*. 2006;36(11):729-37.
110. Failla ML. Trace elements and host defense: recent advances and continuing challenges. *The Journal of nutrition*. 2003;133(5 Suppl 1):1443s-7s.
111. Fatmi Z, White F. A comparison of 'cough and cold' and pneumonia: risk factors for pneumonia in children under 5 years revisited. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2002;6(4):294-301.
112. Gracey M. Annie B Cunning Lecture--Nutrition and infections in Australian aboriginal children. *Australian and New Zealand journal of medicine*. 1991;21(6):921-7.
113. Hatt LE, Waters HR. Determinants of child morbidity in Latin America: a pooled analysis of interactions between parental education and economic status. *Social science & medicine (1982)*. 2006;62(2):375-86.
114. Altin R, Savranlar A, Kart L, Mahmutyazicioglu K, Ozdemir H, Akdag B, et al. Presence and HRCT quantification of bronchiectasis in coal workers. *European journal of radiology*. 2004;52(2):157-63.
115. Li JS, Peat JK, Xuan W, Berry G. Meta-analysis on the association between environmental tobacco smoke (ETS) exposure and the prevalence of lower respiratory tract infection in early childhood. *Pediatric pulmonology*. 1999;27(1):5-13.

116. Ezzati M, Kammen D. Indoor air pollution from biomass combustion and acute respiratory infections in Kenya: an exposure-response study. *Lancet (London, England)*. 2001;358(9282):619-24.
117. Tsang KW, Lam WK, Kwok E, Chan KN, Hu WH, Ooi GC, et al. *Helicobacter pylori* and upper gastrointestinal symptoms in bronchiectasis. *The European respiratory journal*. 1999;14(6):1345-50.
118. Field CE. Bronchiectasis. Third report on a follow-up study of medical and surgical cases from childhood. *Archives of disease in childhood*. 1969;44(237):551-61.
119. Bahous J, Cartier A, Pineau L, Bernard C, Ghezzi H, Martin RR, et al. Pulmonary function tests and airway responsiveness to methacholine in chronic bronchiectasis of the adult. *Bulletin europeen de physiopathologie respiratoire*. 1984;20(4):375-80.
120. Sheehan RE, Wells AU, Copley SJ, Desai SR, Howling SJ, Cole PJ, et al. A comparison of serial computed tomography and functional change in bronchiectasis. *The European respiratory journal*. 2002;20(3):581-7.
121. Nursoy MA, Kilinc AA, Abdillahi FK, Ustabas Kahraman F, Al Shadfan LM, Sumbul B, et al. Relationships Between Bronchoscopy, Microbiology, and Radiology in Noncystic Fibrosis Bronchiectasis. *Pediatric allergy, immunology, and pulmonology*. 2021;34(2):46-52.
122. Pasteur MC, Bilton D, Hill AT. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax*. 2010;65 Suppl 1:i1-58.

123. Pizzutto SJ, Grimwood K, Bauert P, Schutz KL, Yerkovich ST, Upham JW, et al. Bronchoscopy contributes to the clinical management of indigenous children newly diagnosed with bronchiectasis. *Pediatric pulmonology*. 2013;48(1):67-73.
124. Chang AB, Boyce NC, Masters IB, Torzillo PJ, Masel JP. Bronchoscopic findings in children with non-cystic fibrosis chronic suppurative lung disease. *Thorax*. 2002;57(11):935-8.
125. Finder JD. Primary bronchomalacia in infants and children. *The Journal of pediatrics*. 1997;130(1):59-66.
126. Chang AB, Faoagali J, Cox NC, Marchant JM, Dean B, Petsky HL, et al. A bronchoscopic scoring system for airway secretions--airway cellularity and microbiological validation. *Pediatric pulmonology*. 2006;41(9):887-92.
127. Forton JT. Detecting respiratory infection in children with cystic fibrosis: Cough swab, sputum induction or bronchoalveolar lavage. *Paediatric respiratory reviews*. 2019;31:28-31.
128. Rosenfeld M, Emerson J, Accurso F, Armstrong D, Castile R, Grimwood K, et al. Diagnostic accuracy of oropharyngeal cultures in infants and young children with cystic fibrosis. *Pediatric pulmonology*. 1999;28(5):321-8.
129. Ronchetti K, Tame JD, Paisey C, Thia LP, Doull I, Howe R, et al. The CF-Sputum Induction Trial (CF-SpIT) to assess lower airway bacterial sampling in young children with cystic fibrosis: a prospective internally controlled interventional trial. *The Lancet Respiratory medicine*. 2018;6(6):461-71.
130. Redding GJ. Update on treatment of childhood bronchiectasis unrelated to cystic-fibrosis. *Paediatric respiratory reviews*. 2011;12(2):119-23.

131. Lasserson T, Holt K, Evans D, Greenstone M. Anticholinergic therapy for bronchiectasis. The Cochrane database of systematic reviews. 2001;2001(4):Cd002163.
132. Kapur N, Bell S, Kolbe J, Chang AB. Inhaled steroids for bronchiectasis. The Cochrane database of systematic reviews. 2009(1):Cd000996.
133. Goyal V, Chang AB. Combination inhaled corticosteroids and long-acting beta2-agonists for children and adults with bronchiectasis. The Cochrane database of systematic reviews. 2014;2014(6):Cd010327.
134. Tsang KW, Tan KC, Ho PL, Ooi GC, Ho JC, Mak J, et al. Inhaled fluticasone in bronchiectasis: a 12 month study. *Thorax*. 2005;60(3):239-43.
135. Crockett AJ, Cranston JM, Latimer KM, Alpers JH. Mucolytics for bronchiectasis. The Cochrane database of systematic reviews. 2001(1):Cd001289.
136. Jones AP, Wallis CE. Recombinant human deoxyribonuclease for cystic fibrosis. The Cochrane database of systematic reviews. 2003(3):Cd001127.
137. O'Donnell AE, Barker AF, Ilowite JS, Fick RB. Treatment of idiopathic bronchiectasis with aerosolized recombinant human DNase I. rhDNase Study Group. *Chest*. 1998;113(5):1329-34.
138. Snijders D, Fernandez Dominguez B, Calgaro S, Bertozzi I, Escribano Montaner A, Perilongo G, et al. Mucociliary clearance techniques for treating non-cystic fibrosis bronchiectasis: Is there evidence? *International journal of immunopathology and pharmacology*. 2015;28(2):150-9.
139. Lee AL, Burge AT, Holland AE. Airway clearance techniques for bronchiectasis. The Cochrane database of systematic reviews. 2015;2015(11):Cd008351.

140. Dupont M, Gacouin A, Lena H, Lavoué S, Brinchault G, Delaval P, et al. Survival of patients with bronchiectasis after the first ICU stay for respiratory failure. *Chest*. 2004;125(5):1815-20.
141. Yang JW, Fan LC, Lu HW, Miao XY, Mao B, Xu JF. Efficacy and safety of long-term inhaled antibiotic for patients with noncystic fibrosis bronchiectasis: a meta-analysis. *The clinical respiratory journal*. 2016;10(6):731-9.
142. Orriols R, Roig J, Ferrer J, Sampol G, Rosell A, Ferrer A, et al. Inhaled antibiotic therapy in non-cystic fibrosis patients with bronchiectasis and chronic bronchial infection by *Pseudomonas aeruginosa*. *Respiratory medicine*. 1999;93(7):476-80.
143. 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*. *The Annals of pharmacotherapy*. 2005;39(1):39-44.
144. Andrade CF, Melo IA, Holand AR, Silva É F, Fischer GB, Felicitii JC. Surgical treatment of non-cystic fibrosis bronchiectasis in Brazilian children. *Pediatric surgery international*. 2014;30(1):63-9.
145. Sirmali M, Karasu S, Türüt H, Gezer S, Kaya S, Taştepe I, et al. Surgical management of bronchiectasis in childhood. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2007;31(1):120-3.
146. Ellerman A, Bisgaard H. Longitudinal study of lung function in a cohort of primary ciliary dyskinesia. *The European respiratory journal*. 1997;10(10):2376-9.

147. Martínez García MA, de Rojas MD, Nauffal Manzur MD, Muñoz Pamplona MP, Compte Borrero L, Macián V, et al. Respiratory disorders in common variable immunodeficiency. *Respiratory medicine*. 2001;95(3):191-5.
148. Säynäjäkangas O, Keistinen T, Tuuponen T, Kivelä SL. The course of childhood bronchiectasis: a case report and considerations of hospital use. *International journal of circumpolar health*. 1998;57(4):276-9.
149. Martínez-García MA, Perpiñá-Tordera M, Román-Sánchez P, Soler-Cataluña JJ. Quality-of-life determinants in patients with clinically stable bronchiectasis. *Chest*. 2005;128(2):739-45.
150. Ooi GC, Khong PL, Chan-Yeung M, Ho JC, Chan PK, Lee JC, et al. High-resolution CT quantification of bronchiectasis: clinical and functional correlation. *Radiology*. 2002;225(3):663-72.
151. Redding GJ. Bronchiectasis in children. *Pediatric clinics of North America*. 2009;56(1):157-71, xi.
152. Roberts HR, Wells AU, Milne DG, Rubens MB, Kolbe J, Cole PJ, et al. Airflow obstruction in bronchiectasis: correlation between computed tomography features and pulmonary function tests. *Thorax*. 2000;55(3):198-204.
153. Santamaria F, Montella S, Camera L, Palumbo C, Greco L, Boner AL. Lung structure abnormalities, but normal lung function in pediatric bronchiectasis. *Chest*. 2006;130(2):480-6.
154. Nathan AM, de Bruyne JA, Eg KP, Thavagnanam S. Review: Quality of Life in Children with Non-cystic Fibrosis Bronchiectasis. *Frontiers in pediatrics*. 2017;5:84.

155. Quittner AL, O'Donnell AE, Salathe MA, Lewis SA, Li X, Montgomery AB, et al. Quality of Life Questionnaire-Bronchiectasis: final psychometric analyses and determination of minimal important difference scores. *Thorax*. 2015;70(1):12-20.
156. Behan L, Leigh MW, Dell SD, Dunn Galvin A, Quittner AL, Lucas JS. Validation of a health-related quality of life instrument for primary ciliary dyskinesia (QOL-PCD). *Thorax*. 2017;72(9):832-9.
157. Carotenuto M, Esposito M, Di Pasquale F, De Stefano S, Santamaria F. Psychological, cognitive and maternal stress assessment in children with primary ciliary dyskinesia. *World journal of pediatrics : WJP*. 2013;9(4):312-7.
158. Dell SD, Leigh MW, Lucas JS, Ferkol TW, Knowles MR, Alpern A, et al. Primary Ciliary Dyskinesia: First Health-related Quality-of-Life Measures for Pediatric Patients. *Annals of the American Thoracic Society*. 2016;13(10):1726-35.
159. Midulla F, de Blic J, Barbato A, Bush A, Eber E, Kotecha S, et al. Flexible endoscopy of paediatric airways. *The European respiratory journal*. 2003;22(4):698-708.
160. Kapur N, Masel JP, Watson D, Masters IB, Chang AB. Bronchoarterial ratio on high-resolution CT scan of the chest in children without pulmonary pathology: need to redefine bronchial dilatation. *Chest*. 2011;139(6):1445-50.
161. Bhalla M, Turcios N, Aponte V, Jenkins M, Leitman BS, McCauley DI, et al. Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. *Radiology*. 1991;179(3):783-8.
162. Wang H, Ji XB, Mao B, Li CW, Lu HW, Xu JF. *Pseudomonas aeruginosa* isolation in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: a retrospective study. *BMJ open*. 2018;8(3):e014613.

163. Kapur N, Stroil-Salama E, Morgan L, Yerkovich S, Holmes-Liew CL, King P, et al. Factors associated with "Frequent Exacerbator" phenotype in children with bronchiectasis: The first report on children from the Australian Bronchiectasis Registry. *Respiratory medicine*. 2021;188:106627.
164. Ho PL, Chan KN, Ip MS, Lam WK, Ho CS, Yuen KY, et al. The effect of *Pseudomonas aeruginosa* infection on clinical parameters in steady-state bronchiectasis. *Chest*. 1998;114(6):1594-8.
165. Loebinger MR, Wells AU, Hansell DM, Chinyanganya N, Devaraj A, Meister M, et al. Mortality in bronchiectasis: a long-term study assessing the factors influencing survival. *The European respiratory journal*. 2009;34(4):843-9.
166. Garcia-Clemente M, de la Rosa D, Máiz L, Girón R, Blanco M, Oliveira C, et al. Impact of *Pseudomonas aeruginosa* Infection on Patients with Chronic Inflammatory Airway Diseases. *Journal of clinical medicine*. 2020;9(12).
167. Jung A, Kleinau I, Schönian G, Bauernfeind A, Chen C, Griese M, et al. Sequential genotyping of *Pseudomonas aeruginosa* from upper and lower airways of cystic fibrosis patients. *The European respiratory journal*. 2002;20(6):1457-63.
168. Marsh RL, Thornton RB, Smith-Vaughan HC, Richmond P, Pizzutto SJ, Chang AB. Detection of biofilm in bronchoalveolar lavage from children with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Pediatric pulmonology*. 2015;50(3):284-92.
169. Varannai O, Gede N, Juhász MF, Szakács Z, Dembrovsky F, Németh D, et al. Therapeutic Approach of Chronic *Pseudomonas* Infection in Cystic Fibrosis-A Network Meta-Analysis. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*. 2021;10(8).

170. Geller DE, Pitlick WH, Nardella PA, Tracewell WG, Ramsey BW. Pharmacokinetics and bioavailability of aerosolized tobramycin in cystic fibrosis. *Chest*. 2002;122(1):219-26.
171. Laska IF, Crichton ML, Shoemark A, Chalmers JD. The efficacy and safety of inhaled antibiotics for the treatment of bronchiectasis in adults: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Respiratory medicine*. 2019;7(10):855-69.
172. Bruguera-Àvila N, Garcia-Olive I, Marin A, Prat C, Lacoma A, Gil M, et al. Microbiological Progress in Patients with Bronchial Infection with *Pseudomonas aeruginosa* Treated with Nebulised Colistin. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 2019;97(6):501-7.

Πίνακες αποτελεσμάτων

Πίνακας 2: Κλινικά χαρακτηριστικά των παιδιών με χρόνια ενδοβρογχική λοίμωξη και απομόνωση της *Pseudomonas aeruginosa*

	Ασθενείς με ύφεση (n=22)	Ασθενείς χωρίς ύφεση (n=32)	p
Φύλο (Α/Θ)	9/13	22/10	0.06
Διάμεσος τιμή (IQR) ηλικίας εμφάνισης υγρού βήχα (χρόνια)	1.3 (0.4-4.0)	1.1 (0.5-2.3)	0.57
Διάμεσος τιμή (IQR) διάρκειας του υγρού βήχα πριν την απομόνωση της Pa (χρόνια)	1.5 (0.9-3.1)	1.5 (1.1-2.7)	0.88
Διάμεσος τιμή (IQR) διάρκειας του follow- up (χρόνια)	1.9 (1.0-3.6)	1.8 (1.1-3.1)	0.88
Διάμεσος τιμή (IQR) ηλικίας απομόνωσης της Pa (χρόνια)	2.6 (1.5-6.1)	2.6 (1.5-4.5)	0.58
Pa: <i>Pseudomonas aeruginosa</i> IQR: Interquartile range			

Πίνακας 3: Μικροβιολογικά χαρακτηριστικά των παιδιών με χρόνια ενδοβρογχική λοίμωξη και απομόνωση της *Pseudomonas aeruginosa*

	Ασθενείς με ύφεση (n=22)	Ασθενείς χωρίς ύφεση (n=32)	p
Ασθενείς στους οποίους απομονώθηκε η Pa περισσότερες από μία φορές	1 (4.5%)	9 (28.1%)	0.036
Άλλα βακτήρια που απομονώθηκαν			
– <i>Pneumococcus</i>	2 (9.0%)	4 (12.5%)	0.69
– <i>Haemophilus influenzae</i>	5 (22.7%)	3 (9.3%)	0.25
– <i>Moraxella catarrhalis</i>	3 (13.6%)	4 (12.5%)	0.90
– <i>Staphylococcus aureus</i>	3 (13.6%)	3 (9.3%)	0.67
– <i>Gram-negative</i>	5 (22.7%)	10 (31.2%)	0.55
Gram-negative: Pathogenic gram-negative bacteria (<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Achromobacter xylosoxidans</i> , <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>)			

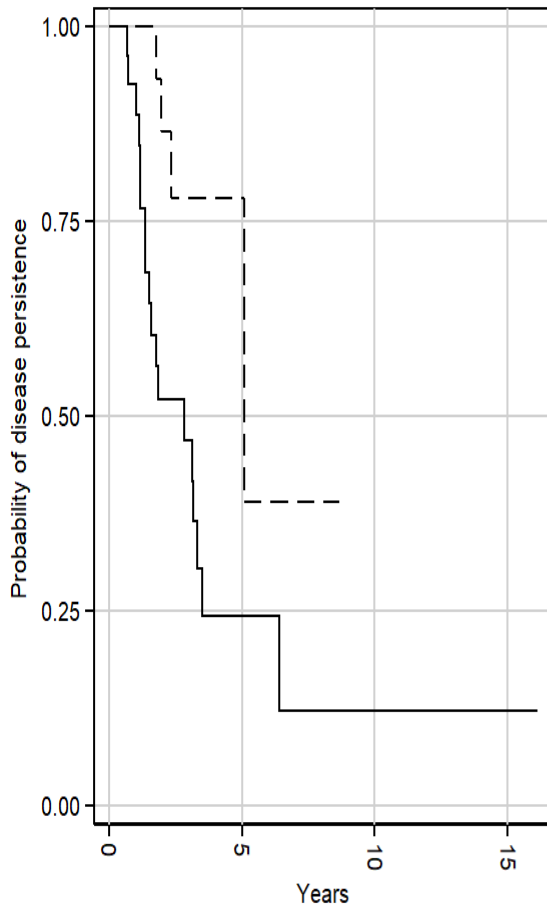
Πίνακας 4: Θεραπεία των παιδιών με χρόνια ενδοβρογχική λοίμωξη και απομόνωση της *Pseudomonas aeruginosa*

	Ασθενείς με ύφεση (n=22)	Ασθενείς χωρίς ύφεση (n=32)	p
Παιδιά σε μακροχρόνια αγωγή με εισπνεόμενη κολιστίνη (n; %)	18 (81.8%)	11 (34.4%)	0.001
Παιδιά σε μακροχρόνια αγωγή με αζιθρομυκίνη (n;%)	15 (68.1%)	14 (43.7%)	0.08
Παιδιά σε μακροχρόνια αγωγή με εισπνεόμενο υπέρτονο διάλυμα (n;%)	17 (77.2%)	17 (53.1%)	0.09

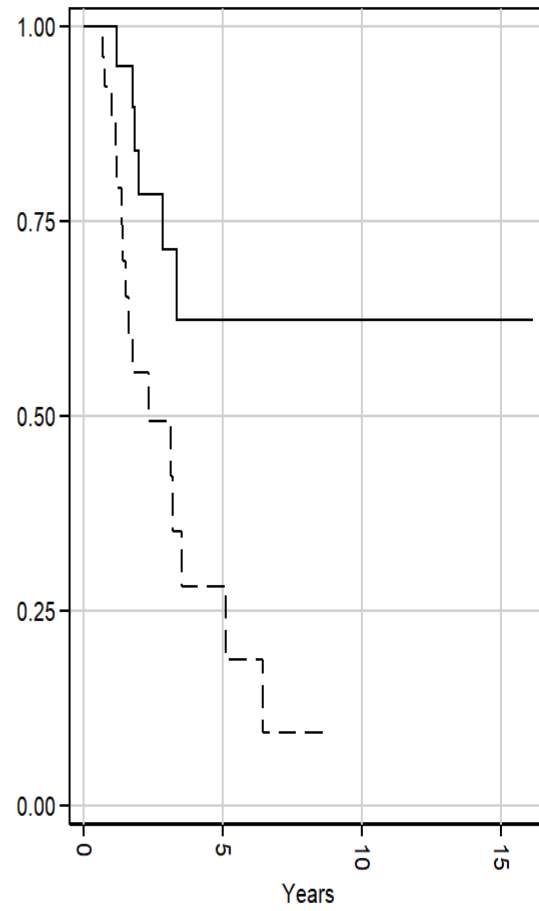
Πίνακας 5: FEV1 και HRCT θώρακος των παιδιών με χρόνια ενδοβρογχική λοίμωξη και απομόνωση της *Pseudomonas aeruginosa*

	Ασθενείς με ύφεση (n=22)	Ασθενείς χωρίς ύφεση (n=32)	p
ppFEV1 (IQR)*	93 (89.5-98.5)	90.5 (89-96.5)	0.71
Παιδιά με ακτινολογικά επιβεβαιωμένες βρογχεκτασίες	6 (27.2%)	20 (62.5%)	0.011
Διάμεσος τιμή (IQR) modified Bhalla score**	3 (2-4)	4 (2-5)	0.35
<p>*Percent predicted FEV1 (ppFEV1) μετρήθηκε μόνο σε 16 ασθενείς **Μετρήθηκε μόνο σε 26 ασθενείς με εγκατεστημένες βρογχεκτασίες</p>			

Εικόνα 1: Επιμονή της νόσου σε ασθενείς με και χωρίς θεραπεία με εισπνεόμενα αντιβιοτικά (A), και παρουσία ή απουσία βρογχεκτασιών (B)



- - - Without nebulised antibiotics
 — With nebulised antibiotics



- - - Without bronchiectasis
 — With bronchiectasis