

**BOLALARDA SURUNKALI YO'TAL BILAN KECHUVCHI
KASALLIKLAR**

Karimdjanov I. A.

Oilaviy tibbiyotda bolalar kasalliklari kafedrası mudiri,
professor, tibbiyot fanlari doktori
e-mail: dr.ilhomjon@mail.ru

Zakirova U. I.

Oilaviy tibbiyotda bolalar kasalliklari kafedrası dotsenti,
tibbiyot fanlari doktori
Toshkent tibbiyot akademiyasi

Annotatsiya

Surunkali yo'tal 4 haftadan ko'proq davom etadigan kunlik yo'tal deb ta'riflanadi. Choziluvchan bakterial bronxit (CHBB) maktabgacha yoshdagi bolalarda surunkali nam yo'talning belgilari yoki boshqa o'ziga xos sabablari bo'lmagan keng tarqalgan sababidir va uni tuzalishi odatda tegishli peroral antibiotikining 2 haftalik kursidan keyin sodir bo'ladi. Tashxis asosan klinik; odatda instrumental tadqiqotlar talab qilinmaydi.

CHBB bilan og'rigan bemorlarda bronxoalveolyar lavajda (BAL) topilgan eng keng tarqalgan bakteriyalarga Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae va Moraxella catarrhalis kiradi. Hozirgi vaqtda CHBB patogenezida viruslarning roli to'g'risida ishonchli ma'lumotlar mavjud emas, garchi CHBB bo'lgan bolalarda BALda turli xil viruslar mavjud..

Nafas yo'llarining yumshatilishi odatda CHBB bo'lgan bolalarda uchraydi va aksincha, immunitet tanqisligining har qanday turi bilan bog'liqlik yo'q. Amoksitsillin-klavulanat eng ko'p ishlatiladigan antibiotik hisoblanadi, chunki yo'talni to'xtatish uchun ba'zida birinchi qator sifatida uzoq muddatli terapiya (2 haftadan ortiq) talab

qilinadi. Agar uzoq muddatli antibiotiklar bilan davolanishga qaramay, nam yo'tal davom etsa, asosiy kasallikdan shubha qilish kerak.

Bundan tashqari, CHBB va bronxoektazlar o'rtasidagi bog'liqlik haqida bir nechta fikrlar mavjud, chunki so'nggi dalillar shuni ko'rsatadiki, takroriy CHBB (yiliga > 3 epizod) va pastki nafas yo'llarida H. influenzae infeksiyasining mavjudligi bronxoektaz rivojlanishi uchun muhim xavf omillari bo'lib ko'rinadi. Bu CHBB bilan og'rigan bolalarni diqqat bilan kuzatib borish muhimligini va bronxoektaz uchun xavf omillari bo'lgan bemorlarda ko'krak qafasining kompyuter tomografiyasini (KT) ko'rib chiqish zarurligini ta'kidlaydi.

Kalit so'zlar: choziluvchan bakterial bronxit; bolalar; yo'tal, bronxoektaz, antibiotik terapiyasi

Kirish. Surunkali yo'tal xalqaro ko'rsatmalarga ko'ra, 4 haftadan ko'proq davom etadigan kunlik yo'tal deb ta'riflanadi [1-4].

Shu bilan birga, ingliz mualliflari surunkali yo'talni 8 haftadan ko'proq davom etadigan yo'tal deb ta'riflaydilar. Yo'talni bunday tasniflashning asosiy sababi shundaki, 3-4 haftalik davr yo'talning eng keng tarqalgan yuqumli sabablarini bartaraf etishga imkon beradi, bu esa qo'shimcha tekshiruvdan o'tishi kerak bo'lgan bolalarni aniqlashga imkon beradi [5]) biroq, Britaniya torakal jamiyatining (BTJ) tavsiyalari oxirgi marta 2008 yilda yangilangan va surunkali yo'talning tavsiya etilgan davomiyligi hozirda 4 hafta.

Bolalikda surunkali yo'tal sezilarli darajada kasallanish va hayot sifatining pasayishi (XS) bilan bog'liq bo'lib, bolaning uyqusiga, o'ynash qobiliyatiga va maktabdagi faoliyatiga ta'sir qiladi. Bu, shuningdek, ota-onalar uchun tashvish holatini keltirib chiqarishi mumkin. Shunga qaramay, surunkali yo'talning XS ga haqiqiy ta'sirini aniqlash qiyin (6). Sog'liqni saqlash bilan bog'liq hayot sifatining umumiy ko'rsatkichlari ham, surunkali yo'talga xos bo'lgan CHBB bilan og'rigan bolalarning hayot sifati ko'rsatkichlari astma yoki bronxoektaz kabi boshqa nafas olish kasalliklari bo'lgan bolalarga o'xshaydi [1].

Surunkali yo'talning etiologiyasi astma, yuqori nafas yo'llarining yo'tal sindromi va bronxoektaz kabi bir nechta heterojen kasalliklarni o'z ichiga oladi. Surunkali nam yo'tal nafas yo'llarining surunkali yiringli kasalligi, shu jumladan bronxoektazning belgisi bo'lishi mumkin [7, 8].

1-jadval

Choziluvchan bakterial bronxit diagnostikasi mezonlari

| Klinik jihatdan aniqlangan CHBB | Mikro CHBB | Keng tarqalgan CHBB | Qaytalanuvchi CHBB |
|---|---|---|-------------------------------|
| Doimiy surunkali (>4 hafta davom etadigan) nam yoki samarali yo'tal Nam yoki samarali yo'talning boshqa sabablarini ko'rsatadigan belgilar yo'q. | 4 haftadan ortiq davom etadigan surunkali nam yo'talanamnezda | Klinik jihatdan aniqlangan CHBB yoki mikro CHBB | Takroriy epizodlar (yiliga>3) |
| Nam yoki samarali yo'talning boshqa sabablarini ko'rsatadigan alomatlar yoki belgilar yo'q. | Moslashuvchan bronkoskopiya natijasida olingan BALda nafas olish patogenining ijobiy kulturasi (bakterial o'sish $\geq 10^4$ KOE/ml). | Klinik jihatdan aniqlangan CHBB | |

| | | | |
|--|---|---|--|
| Yo'tal tegishli og'iz orqali antibiotic bilan davolashning 2 haftalik kursidan so'ng bartaraf etildi | Yo'tal tegishli og'iz orqali antibiotic bilan davolashning 2 haftalik kursidan so'ng bartaraf etildi (amoksitsillin-klavulan kislotasi). | Yo'tal 4 haftalik antibiotiklar bilan davolashdan keyin yo'qoladi – | |
|--|---|---|--|

Evropa nafas olish jamiyati (EPJ) rahbariyatining yangi ta'rifiga ko'ra, CHBB klinik jihatdan quyidagi uchta mezonga asoslanadi: "surunkali (>4 hafta davom etadigan) nam yoki samarali yo'talning mavjudligi; nam yoki samarali yo'talning boshqa sabablarini ko'rsatadigan belgilar yoki belgilarning yo'qligi (ya'ni yo'talning o'ziga xos belgilari) (2-jadval); tegishli og'iz antibiotikining 2-4 haftalik kursidan keyin yo'talning yo'qolishi" [1, 4].

2-jadval

Yo'tal va mumkin bo'lgan tashxis bilan bog'liq o'ziga xos belgilar

| | |
|---|---|
| <p>Yo'tal bilan bog'liq:</p> <ul style="list-style-type: none"> - O'z-o'zidan bartaraf qilinadigan yo'tal, o'zini yaxshi his qilish - Xirillash, quruq tungi yo'tal, atopiya, astma/allergiyaga o'xshashlik - Nafas yo'llarining uzoq muddatli infeksiyalari, nam yo'tal, ijobiy balg'am madaniyati/BALda CHBBda nafas olish patogeniga, bronxoektazlar | <p>Mumkin bo'lgan tashxis bilan:</p> <ul style="list-style-type: none"> Infektsiyadan keyingi yo'tal Astma CHBB, bronxoektazlar |
|---|---|

| | |
|---|---|
| <p>- Pastki nafas yo'llarining takroriy infeksiyalari, o'sishning sekinlashishi, surunkali sinusit, balgada qon kelishi, steatoreya</p> | <p>Mukovistsidoz</p> |
| <p>- Doimiy nam yo'tal, "baraban tayoqchalari", jismoniy mashqlar paytida nafas qisilishi, ko'krak qafasi deformatsiyasi, auskultativ ma'lumotlar</p> | <p>Surunkali yiringli o'pka kasalliklari</p> |
| <p>- Takroriy, og'ir yoki atipik infektsiya</p> | <p>Immunitet tanqisligi (birlamchi yoki ikkilamchi)</p> |
| <p>- Qusish, tupuk ajralishi, nevrologik rivojlanishning buzilishi</p> | <p>Gastroezofagial reflyuks kasalligi, yot jismning aspiratsiyasi</p> |
| <p>- Stridor, metall yoki ikki fazali yo'tal</p> | <p>Nafas olish yo'llarining anormalliklari</p> |
| <p>- Organ transpozitsiyasi, takroriy sinusit va / yoki otit, pastki nafas yo'llarining takroriy infeksiyalari -</p> | <p>(traxeomalaziya-bronxomalaziya)</p> <p>Birlamchi siliyar diskineziya</p> |

Klinik amaliyotda quyidagi qo'shimcha ta'riflar qo'llaniladi: CHBB- bu keng tarqalgan CHBB-mikro yoki zbb-klinik, yo'talni to'xtatish uchun 4 haftalik antibiotiklar bilan davolanishni talab qiladi; takroriy CHBB takroriy epizodlarni aniqlash uchun qo'llaniladi (yiliga>3) CHBB (1-jadval)[10].

Amerika pulmonologiya kolleji (CHEST) metodologiyasiga ko'ra, mikrobiologik asosda (yoki mikro-CHBB) CHBB ta'rifi " ≤ 14 yoshli bolalar uchun

pastki nafas yo'llaridan (bronxoalveolyar lavaj yoki balg'am tekshiruvda) tasdiqlangan CHBBda qo'llanilishi kerak. Respirator bakteriyalarining klinik jihatdan ahamiyatli zichligini ($\geq 10^4$ CFU / ml) CHBBdan ajratish uchun [3].

Ma'lumki, CHBB butun dunyo bo'ylab 0-6 yoshdagi maktabgacha yoshdagi bolalarda doimiy nam yo'talning keng tarqalgan sababidir (garchi u ba'zida katta yoshdagi bolalarda ham bo'lishi mumkin). Pulmonologga murojaat qilgan bolalarning 11-41%da tashxis qo'yiladi. Ushbu ma'lumotlar ikkita asosiy tadqiqot tomonidan qo'llab-quvvatlanadi: birinchisi, surunkali yo'talning sabablarini istiqbolli, ko'p markazli o'rganish bo'lib, 18 yoshgacha bo'lgan 346 bolani (o'rtacha yoshi 4,5 yosh) o'z ichiga oladi, ular Avstraliyaning beshta yirik kasalxonasidan va uchta uzoq qishloq klinikalaridan surunkali yo'talga qaratilgan bo'lib, u erda asosiy sabab (41%) bu CHBB [11]. Oxirgi, keyinchalik o'tkazilgan tadqiqot surunkali yo'tal uchun pediatriya bo'limiga yotqizilgan 17 yoshgacha bo'lgan 563 bolani (o'rtacha yoshi $5,4 \pm 3,8$ yosh) o'z ichiga olgan. Ushbu bemorlar orasida eng ko'p uchraydigan aniq tashxislar astma (24,9%), astmaga o'xshash belgilar (19%), CHBB (11,9%) va yuqori nafas yo'llarining yo'tal sindromi (9,1%) [12].

Kasallik diagnostikasi va klinik kechshi

Yuqorida aytib o'tilganidek, CHBB bilan og'rigan bolalarda eng ko'p uchraydigan belgi doimiy nam yo'taldir. Odatda, o'rtacha yosh 1,8 dan 4,8 yoshgacha bo'ladi, ammo CHBB keyinchalik (> 12 yil) paydo bo'lishi mumkin.

Ko'pincha otit yoki sinusit kabi yuqori nafas yo'llarining yallig'lanishi bilan hech qanday bog'liqlik yo'q, shuningdek, barmoqlarning qalinlashishi, ko'krak qafasi deformatsiyasi va auskultativ nam xirillash kabi o'pkaning surunkali yiringli kasalligi (OSYK) belgilari yo'q [10, 13]. Atopik belgilarning tarqalishi CHBBsiz bolalarnikiga o'xshaydi va tamaki tutuni ta'siri bilan o'ziga xos bog'liqlik aniqlanmagan. Shunga qaramay, tamaki ta'siri surunkali nafas olish yo'llari kasalliklari uchun xavf omili ekanligi ma'lum [10, 14].

Odatda, ota-onalar xirillash haqida xabar berishsa-da, auskultatsiya paytida "ko'krak qafasidagi xirillash" va auskultatsiya paytida xirillash eng ko'p eshitiladi.

Ba'zida CHBB belgilari o'xshash elementlar tufayli astma belgilari bilan aralashib ketadi va ba'zida ular birga uchrashi mumkin. Ushbu ikkita klinik kechish asosan yo'tal turi (CHBB bilan nam va astma bilan tez-tez quruq va/yoki tungi) va CHBBda antibiotiklar bilan davolanishga javob bilan farq qiladi [10].

Agar bolada surunkali nam yo'tal bo'lsa va shoshilinch va asosiy dorilarga javob bermaydigan astma shubhasi bo'lsa, CHBB uchun empirik davolanishni baholash kerak [8, 9].

Shunday qilib, CHBB diagnostikasi asosan klinik hisoblanadi; umuman olganda, instrumental tadqiqotlar talab qilinmaydi. Ko'krak qafasi rentgenografiyasidan o'tgan bolalarda sezilarli o'zgarishlar bo'lmaydi, shuning uchun tekshiruv natijalari ko'p hollarda normaldir (ba'zida ko'krak qafasi rentgenogrammalarida faqat peribronxial o'zgarishlar ko'rsatiladi) [8, 15]. Funktsional o'pka testini o'tkazishda natijalar odatda normaldir [10].

CHBB, astma kabi boshqa kasalliklar bilan birga kelishi mumkin bo'lsa-da, hozirgi kunga qadar havo oqimining ob'ektiv qaytariladigan chegarasini baholaydigan tadqiqotlar mavjud emas [1].

Kompyuter tomografiyasi (KT) faqat asosiy bronxoektaz belgilarining mavjudligini baholash uchun samarasiz davolanishdan so'ng amalga oshirilishi kerak. Pastki nafas yo'llaridan moslashuvchan bronkoskop bilan to'p

Antibiotik terapiyasining uchta kursidan keyin qaytalanish holatlarida pastki nafas yo'llaridan moslashuvchan bronkoskop yordamida BAL o'tkazilishi kerak; biroq, vaqti ota-onalar bilan ham kelishilgan bo'lishi kerak. Evropa nafas olish jamiyati (ENOJ) xulosasiga ko'ra, BAL odatda o'pkaning eng ta'sirlangan hududidan (rentgen va/yoki endoskopik usulda aniqlanadi) o'tkaziladi [8, 16, 17].

Chaqaloqlarda ko'pincha o'ng pastki bolakda BALni bajarish osonroq bo'ladi, bu afzal qilingan joy, chunki bu joylar suyuqlikni yaxshiroq tiklashni ta'minlaydi. BAL odatda bemorlar tomonidan yaxshi muhosaba qilinmaydi va bu xavfsiz protsedura bo'lsa-da, gipoksemiyaga olib kelishi mumkin; shuning uchun yaqinda o'tkazilgan tadqiqot bal va bronxial aspirat (BA) natijalarini taqqoslab, ikkinchisi shunga o'xshash

natijalarga olib keladimi yoki yo'qligini aniqladi [17, 18, 19]. BAL va BA ekinlari ko'pchilik bemorlarda bir xil natija berdi (66%). Davolashni tanlashga ta'sir qiluvchi farqlar faqat kam sonli CHBB bemorlarida aniqlangan (10% ortiqcha davolangan, 6% davolanmagan, 4% boshqa terapiya olgan bo'lar edi). Tadqiqot shuni ko'rsatdiki, BAL hali ham oltin standart bo'lib qolmoqda, garchi ba ko'p hollarda natijalar o'xshashligini hisobga olib, BAL o'tkazilmagan hollarda ko'rib chiqilishi mumkin [19].

Yuqoridagilardan farqli o'laroq, Britaniya Torakal Jamiyatining(BTJ) tavsiyalari shuni ko'rsatadiki, CHBB bilan og'rigan bolalar orasida bvirga kechuvchi kasalliklarni istisno qilish va tashxis qo'yilishidan oldin balg'amni ekishni o'tkazish kerak [5].

Xuddi shunday, agar tegishli antibiotiklarni qabul qilganidan keyin 4 hafta o'tgach nam yo'tal davom etsa, CHEST rahbariyati "qo'shimcha tadqiqotlar (masalan, ko'krak qafasi tomografiyasini otkazib yoki otkazmasdan miqdoriy kultura va sezgirlikni bilan moslashuvchan bronkoskopiya otkazish)" o'tkazishni taklif qiladi[3].

Choziluvchan bakterial bronxit etiologiyasi va patogenezini

Haemophilus influenzae yuqori bakterial yuklama ($\geq 10^5$ CFU/ml) bo'lgan CHBBli (47-81%) bemorlarda BALda topilgan eng keng tarqalgan bakteriya ekanligi ma'lum. H. influenzae shtammlarining aksariyati turli xil genotiplarni ifodalovchi notipik (NTHi) shtammlardir (10). Streptococcus pneumoniae (24-39%) va Moraxella catarrhalis (19-43%) turli tadqiqotlarda har xil foizlarda kuzatiladi. Va nihoyat, shuni ta'kidlash kerakki, bir nechta patogen bakteriyalarni o'z ichiga olgan polimikrobiyal infeksiyalar CHBB bilan kasallangan bolalar BALida qayd etilgan (30-50%) [1, 20, 21].

Turli tadqiqotlar CHBBli bolalarda pastki nafas yo'llarining mikrobiotasi ko'rib chiqilgan. Birinchi tadqiqotda bronxoektaz, mukovitsidozli va CHBB bo'lgan bolalar o'rtasida mikrobiota tarkibida sezilarli farqlar aniqlanmadi; asosiy mikrobiota ustunlik bilan ustma-ust qo'yilgan H. influenzae va og'zaki aerob va anaerob (masalan, prevotella melaninogenica). Bu kattalar tomonidan olingan ma'lumotlardan farq qiladi va nafas yo'llarining surunkali infeksiyasi xuddi shu tarzda nafas yo'llarining normal mikrobiotadan etarli darajada tozalanmaganligi bilan boshlanadi, ammo vaqt o'tishi

bilan ushbu kasallik guruhlaridagi mikrobiota antibiotiklardan foydalanish natijasida asta-sekin bir-biridan ajralib chiqadi [10, 22].

2016 yilda o'tkazilgan ikkinchi tadqiqot CHBB, bronxoektaz va nazorat guruhidagi bolalarda yuqori va pastki nafas yo'llarining mikrobiotasi o'rtasida sezilarli farqlarni aniqladi. 2017-yilda britaniyalik tadqiqotchilar guruhi 20 nafar sog'lom nazorat guruhi va 24 nafar CHBB bilan kasallangan bolalarning himoyalangan tishlarini tozalashni solishtirdi va ikkinchisining mikrobiotasi to'yinganlik va bir xillik jihatidan kamroq farq qilishini aniqladi [23].

Bakterial jamoalarda CHBB bilan og'rigan bolalarda proteobakteriyalar ustunlik qilgan va indikator turlarini tahlil qilish Gemofilus va Neisseria asosan bemorlar guruhi bilan bog'liqligini ko'rsatdi. Keyinchalik o'tkazilgan tadqiqot shuni ko'rsatdiki, bir yoki bir nechta nafas olish yo'llari patogenlari CHBB bilan kasallangan bolalar BALda aniqlangan [24].

Bundan tashqari, CHBB bilan og'rigan bolalarda BALning yuqori bakterial biomassasi neytrofil yallig'lanish bilan kuchli bog'liqligi ko'rsatilgan. CHBB mikrobiotasi nazorat mikrobiotasidan farq qiladi va to'rt xil mikrobiota patternlariga birlashtirilgan bo'lib, ularda nafas olish yo'llari patogenlari yoki boshqa mikrobiota turlari (masalan, Prevotella) topilgan [25]. Nafas olish patogenlari kulturasida, yallig'lanish belgilari va BAL bakterial biomassasi CHBB sub'ektlari orasida alfa xilma-xilligining bu o'zgarishi bilan bog'liq emasligi aniqlandi. Bu shuni ko'rsatadiki, CHBBda bakterial biomassaning yallig'lanishi va ko'payishi faqat bitta patogen turi tufayli yuzaga kelishi mumkin emas [10].

Ushbu ikkita so'nggi tadqiqot ma'lumotlari o'rtasidagi farqlar bemorlar guruhining o'rtacha yoshi, geografik farqlar yoki yuqori nafas yo'llarining florasi bilan BALning ifloslanishi bilan bog'liq bo'lishi mumkin.

Va nihoyat, tadqiqotning so'nggi qiziqarli xulosasi shundaki, prevotella bilan bog'liq profillar patogenlar ustunlik qiladigan mikrobiota bilan kasallangan bolalar profiliga o'xshash edi va bu hatto mikrobiota ham ba'zi hollarda bu bemorlarda yallig'lanishni kuchaytirishini anglatishi mumkin.

Bu nima uchun surunkali yo'tal bilan og'rigan va nafas olish yo'llari kasalliklari aniqlanmagan yallig'lanishi kamroq bo'lgan ba'zi bolalar hali ham antibiotiklar bilan davolanishga javob berishini tushuntirishi mumkin. Shu bilan birga, Prevotellaning yuqori nisbiy yuki CHBBli bolalarda antibiotiklarni (4 hafta) uzoqroq qabul qilish zarurligini tushuntirishi mumkinligini aniqlash uchun qo'shimcha tadqiqotlar talab etiladi [10, 22, 26].

Shuning uchun bronxoektazning qaytalanishi va rivojlanishida ishtirok etadigan boshqa bakteriyalarni aniqlash uchun mikrobiotaning CHBB patogenezidagi rolini tushunish muhimdir [25].

Bioplenka-bu " hujayradan tashqari polimer moddasidan matritsaga o'ralgan sirt bilan bog'liq mikroob hujayralari to'plami; bakteriyalarning o'sishi va faolligi bu organizmlar biriktirishi mumkin bo'lgan sirtni kiritish orqali sezilarli darajada oshadi." Ushbu matritsa bakteriyalarni antibiotiklardan himoya qilish orqali antibiotiklarning kirib borishini kamaytiradi[27, 28].

Surunkali bakterial bronxit bir yoki bir nechta patogenlar to'planib, dominant joyni egallagan havo yo'llarida bioplenka hosil qilganda rivojlanadi deb taxmin qilish oqilona. Bioplenkalrda bitta tur yoki aralash populyatsiyalarning ustunligi surunkali yallig'lanish holatini keltirib chiqaradi, bu esa notipik H. influenzae (NTHi) kabi ba'zi bakteriyalar uchun qulay muhit yaratadi. Virusli infeksiya nafaqat sirt biriktirilishini va bioplenkani biriktirilishini boshlashga imkon beradi, balki otkirlanish uchun ham boshlangich mexanizm bolib yallig'lanish reaksiyasini kuchaytiradigan planktonik organizmlarning chiqarilishi bilan tavsiflanadi.

Bioplenraning mavjudligi uzoq muddatli antibiotik terapiyasini talab qilishi mumkin va bronxoektazli bolalar BALda ham, CHBB ham aniqlanadi [10].

Viruslar

Virusning har xil turlari aniqlangan BALda CHBB bilan kasallangan bolalarda , ammo uning klinik ahamiyati aniq emas. Ushbu sub'ektlarning birinchi tadqiqotida nazorat guruhiga (38%) nisbatan CHBB (67%) bo'lgan bemorlarda virusni aniqlashning yuqori darajasi qayd etilgan va eng ko'p aniqlangan virus CHBB-BALda

adenovirus (AdV) bo'lgan (23%) nazorat guruhiga nisbatan, nazorat guruhi (4%) H. influenza qo'shma infeksiyasi bilan tez-tez uchraydi. Xuddi shu tadqiqotda rinovirus (41%), inson bokavirusi (4%) va inson koronavirusi (4%) kabi boshqa viruslar aniqlandi, bu ikki guruhda qisman tarqaldi [13].

Adabiyotda 2019 yilda nashr etilgan ushbu mavzu bo'yicha faqat bitta tadqiqot mavjud bo'lib, uning ma'lumotlari allaqachon ma'lum bo'lganlarga ziddir. Ushbu tadqiqot CHBB bemorlari va nazorat guruhidagi BALda 10 ta keng tarqalgan virusni qidiradi. Ikkala guruhda ham aniqlash tezligi deyarli bir xil (23,5-28,6%). Bundan tashqari, oldingi tadqiqotlardan farqli o'laroq, CHBB holatlarida BALdagi adenoviruslar aniqlanmagan. Ushbu qarama-qarshi ma'lumotlarga asoslanib, hozirgi vaqtda CHBB virus tufayli kelib chiqishi mumkinligi haqida aniq dalillar yo'qligini aytishimiz mumkin [30].

CHBBni nafas olish yo'llarining aniq shikastlanishlari bilan bog'liqligi

Nafas olish yo'llarining jiddiy shikastlanishi va takroriy bronxit o'rtasidagi bog'liqlik yaxshi ma'lum. Nafas olish yo'llarining yumshatilishi ko'pincha CHBB bo'lgan bolalarda aniqlanadi. Bu nafas yo'llarining oraligiga ta'sir qilishi mumkin, shuning uchun CHBBga moyil bo'ladi, ammo nafas yo'llarining yallig'lanishi ham ayanchli doirada yumshatilishga moyil bo'lishi mumkin (10, 31, 32).

Kompare M. va boshqalarning retrospektiv tadqiqotida CHBB va traxeobronxomalaziyalar uzoq davom etgan yo'tal, xirillash va / yoki shovqinli nafas oladigan 70 bolani (20 qiz va 50 o'g'il) tekshirdi, ularda balda $\geq 10^4$ CFU/ml potentsial patogen bakteriyalar aniqlandi; boshqa jiddiy kasalliklarga chalingan bolalar (astma, mukovistsidoz va boshqa ma'lum surunkali kasalliklar) chiqarib tashlandi. Ular CHBB holatlarining 74 %da yumshoqlik haqida xabar berishdi [33,34]

Wurzel D.F. va boshqalarning istiqbolli tadqiqotlari. 104 nafar CHBB bilan kasallangan bolalar guruhida traxeo va/yoki bronxomalaziya bilan bog'liqlik bolalarning 68%da kuzatilgan [13].

Bundan tashqari, nafas yo'llarining yumshatilishi yo'talning samaradorligini pasaytirishi va shilliq qavatning normal harakatlanishiga xalaqit berishi mumkin, bu nafas yo'llarini bakteriyalardan tozalashning muhim mexanizmi hisoblanadi.

Donnelly D. va boshqalarning ma'lumotlariga ko'ra, nafas olish yo'llarining yumshatilishi o'pkaning normal himoya mexanizmlarini buzilishiga olib kelishi mumkin, bu surunkali yo'tal va CHBB rivojlanishiga olib keladi (21, 34).

Choziluvchan bacterial bronxitda immunitet holati va yallig'lanish

CHBB bilan og'riq bolalarda odatda immunitet tanqisligi yo'q; shuning uchun ularning ko'pchiligida qonda immunoglobulinlari (IgG, IgA, IgM va IgE) ning normal yoshi, shuningdek oqsil (qoqshol) va konjuge polisakkarid oqsiliga (H. influenzae turi b) normal antitanachalar javobi kuzatiladi.[9, 13].

Biroq, bir nechta tadqiqotlar 25,5 dan 44% gacha bo'lgan neytrofil foizlari bilan nafas yo'llarining kuchli neytrofiliyasi mavjudligini xabar qildi; eozinofiliya topilmadi va faqat bitta tadqiqotda limfotsitlarning foiz o'sishi qayd etildi [9, 21, 35, 36]. Limfotsitlarning subpopulyatsiyasi normal edi, faqat CD56 va CD16 ning tabiiy killer hujayralari darajasining oshishi, ehtimol, yaqinda virusli infeksiya bilan bog'liq. Interleukin (IL)-8, IL-1b va faol matritsali metalloproteinaza-9 darajasining oshishi neytrofiliya darajasi bilan bog'liq ko'rinadi [13, 37,38].

Chang A.B. va boshqalarning tadqiqotlarida inson b-defenzin-2 va mannozni bog'laydigan lektin darajasining oshganligini aniqladi, NTHga javoban kaspaza-1 ga bog'liq yallig'lanishga qarshi yo'llarning faollashishi ham Pediatrik CHBB bemorlarida aniqlandi, chunki patogenlarni aniqlashning tug'ma mexanizmlari ham, tozalash mexanizmlari ham normal edi (36).). Bundan tashqari, Tollga o'xshash retseptor 2 (TLR-2) va Tollga o'xshash retseptor 4 (TLR-4) ning nazorat guruhiga nisbatan CHBB bilan kasallangan bolalar BALida yuqori darajalari haqida xabar berilgan [38].

Va nihoyat, yana bir tadqiqot alveolyar makrofaglar (efferotsitoz) tomonidan apoptotik hujayralar klirensining buzilishi ehtimolini ko'rib chiqadi. Qolgan apoptotik hujayralar yallig'lanishga qarshi ta'sirga ega bo'lgan ikkilamchi nekrozga duchor

bo'lishi mumkin, bu surunkali yallig'lanish va to'qimalarning shikastlanishini oshiradi [10, 39]

2008 yilda . Chang AB et.al.u "CHBB, SYOK va bronxoektazlar asosiy patobiologik mexanizmlarni bi xilligi va ortib borayotgan tortishish spektrida o'zgaruvchan ravishda rivojlanadigan"paradigmani taklif qildi. O'xshashliklar surunkali nam yo'tal, xirillash, mukosiliyar klirensning buzilishi, endobronxial bakterial infeksiya va nafas yo'llarining neytrofil yallig'lanishidir. Ushbu holatlar o'rtasidagi asosiy farqlar klinik o'girlik, 2-4 haftagacha antibiotiklar bilan etarli darajada davolanishdan keyin yaxshilanishi, ko'krak qafasining yuqori aniqlikdagi KT natijalari va keyingi davolanishdir [8, 10, 40]

Ushbu kuzatuvlardan kelib chiqqan holda, bronxoektazlarda CHBB evolyutsiyasini bashorat qiluvchi ko'proq elementlarning mavjudligini aniqlash uchun tahlil o'tkazildi, bu nima uchun takroriy CHBB bo'lgan bolalar orasida ba'zi sub'ektlarda o'pka oqibatlari aniqlanmaganligini tushuntirishga qodir, boshqa bolalarda esa bronxoektaz rivojlanadi. Yaqinda o'tkazilgan istiqbolli kohort tadqiqotida 161 nafar pediatrik CHBB bemorining 2 yillik natijalari baholandi va bronxoektaz uchun ikkita asosiy xavf omili aniqlandi: CHBBning qaytalanishi (yiliga > 3 epizod) va ijobiy kultura BALda H. influenzaega. Ushbu topilma bronxoektazni rivojlanish xavfi (etti baravar ko'p) infeksiyaning yo'qligi bilan taqqoslaganda. [41].

Bundan tashqari, mualliflar shuni ko'rsatdiki, CHBB bilan kasallangan har 12 boladan 1 nafariga 2 yillik kuzatuvdan so'ng bronxoektaz tashxisi qo'yiladi, ko'pchilik takroriy CHBB epizodlarini boshdan kechiradi. Ushbu tadqiqot yosh bolalarda CHBB va bronxoektaz o'rtasidagi bog'liqlikni tasdiqlovchi qo'shimcha dalillarni taqdim etadi. Bu, shuningdek, vaqt o'tishi bilan CHBBli bolalarni kuzatish va bronxoektaz rivojlanishi uchun xavf omillari bo'lgan bolalarda ko'krak qafasi tomografiyasini o'tkazish imkoniyatini ko'rib chiqish zarurligini ko'rsatishi mumkin [41].

CHBB va bronxoektazdagi pastki nafas yo'llari IL-8, matritalsali metalloproteinaza-9 va IL-1b kabi kuchli yallig'lanish sitokinlari vositachi reaksiyalar bilan aniq neytrofil yallig'lanish bilan tavsiflanganligini ko'rsatadigan ba'zi dalillar

diqqatga sazovordir. Bu topilmalarning barchasi nazorat guruhidan sezilarli darajada farq qiladi va pastki nafas yo'llarining mikrobiologik va patobiologik jihatlari CHBB va bronxoektazlarda o'xshash degan farazni qo'llab-quvvatlaydi [35, 38].

CHEST 2017 yilgi qo'llanmasi va ekspertlar guruhining hisobotiga ko'ra, ≤ 14 yoshli bolalarga nam/samarali yo'tal bilan tegishli antibiotiklarni buyurish yo'talning aniqligini yaxshilashi haqida yuqori sifatli dalillar mavjud. Agar 4 haftalik antibiotik terapiyasiga javoban nam yo'tal yo'qolmasa, asosiy kasallikni izlash uchun moslashuvchan bronkoskopiya, ko'krak qafasi tomografiyasi(KT) va immunitet testlari kabi keyingi tadqiqotlarni ko'rib chiqish kerak [3].

Choziluvchan bacterial bronxitni davolash

CHBB bilan bolalarni kamida 2 hafta davomida antibiotiklar bilan davolash kerak. Bir nechta tadqiqotlar o'tkazildi va uzoq muddatli antibiotiklar bilan davolash platsebo bilan solishtirganda yo'talni bartaraf etishga yordam beradi [42, 44].

Xususan, Marchant va boshq. tomonidan o'tkazilgan randomizatsiyalangan nazorat ostida o'tkazilgan tadqiqotda, shu jumladan surunkali nam yo'tal (> 3 hafta) bo'lgan 50 nafar bola (o'rtacha yoshi 1,9 yosh), amoksitsillin-klavulan kislotasi bilan 2 haftalik davolash platseboga nisbatan yo'talni kamaytirishga imkon berdi (48 va 16%) [26].

Amoksitsillin-klavulan kislotasi b-laktamazalarga nisbatan faolligi tufayli eng ko'p qo'llaniladigan antibiotik hisoblanadi, ammo penitsillinga IgE vositachiligida reaksiyasi bo'lgan bemorlarda ikkinchi yoki uchinchi avlod peroral sefalosporinlari, makrolidlar kabi boshqa variantlardan foydalanish mumkin [1].

Shunga qaramay, penitsillinlarga o'xshashligi sababli og'iz sefalosporinlarini (masalan ampitsillin va sefaleksin yoki sefaklor) qo'llashni bu bemorlarda oldini olish kerak [1]. Ba'zi bolalar 4 haftagacha davolanishni talab qiladi. Marshan J. va boshqalar yuqorida aytib o'tilgan randomizatsiyalangan nazorat ostida o'tkazilgan sinov shuni ko'rsatadiki, 2 haftalik davolanishdan so'ng davolanishga javob bermagan ko'plab bolalarda traxeobronxomalaziya birga kuzatilgan, garchi antibiotiklarning uzoq

muddatli kursi foydali yoki yo'qligini aniqlash uchun ishonchli dalillar zarur bo'lsa ham, antibiotik terapiyasining o'ziga xos xavfi borligini inobatga olish lozim [42, 44]

Bundan tashqari, ma'lum mezonlarga javob beradigan 144 bolani o'z ichiga olgan yana bir tadqiqot davomida surunkali nam yo'talning mavjudligi > 4 hafta va kamida 4 hafta davomida og'iz antibiotiklarini qabul qilish bilan yakunlanadi, ular CHBB, o'pka kistasi kasalliklari va bronxoektaz bilan bog'liq bo'lgan nafas olish bakterial patogenlariga qarshi qaratilgan.

Goyal V. va et al. 4 haftalik tegishli davolanishdan keyin yaxshilanmaydigan surunkali nam yo'tal bilan og'rigan bolalarda ko'krak qafasi kompyuter tomografiyasida bronxoektaz ehtimoli (88/105, 83,8%) oshganligini ko'rsatdi. Ba'zi klinisistlar simptomlar yo'qolganidan keyin ham uzoq muddatli terapiyadan foydalanishni afzal ko'rishadi va bu nafas yo'llarini uzoq vaqt davomida umumiy nafas olish bakteriyalaridan himoya qilish, qaytalanishni xavfini kamaytirishi va nafas yo'llarining yaxlitligini tiklashi bilan bog'liq. Shu bilan birga, antibiotiklarni uzoq muddatli davolash disbakterioz va antibiotiklarga chidamli shtammlarni ko'paytirishga olib kelishi mumkin. Va nihoyat, azitromitsinning 1 hafta davomida CHBBda tutgan o'rni aniq emas, garchi u SYOK yoki bronxoektazli bolalarda o'tkirlanish chastotasini ikki baravar kamaytirganga o'xshaydi (1, 45, 46).

BTJ ning yo'tal bo'yicha tavsiyalari shuni ko'rsatadiki, CHBB bilan og'rigan barcha bolalar 4-6 hafta ichida antibiotiklar va fizioterapiya olishlari kerak [5].

Xulosa

CHBB butun dunyo bo'ylab maktabgacha yoshdagi bolalarda nam yo'talning keng tarqalgan sababidir; ko'pincha tashxis qo'yilmaydi yoki virusdan keyingi yo'tal, yoki astma kabi boshqa kasalliklar bilan yanglishilinadi va shuning uchun to'g'ri davolanmaydi.

Bolalarda surunkali nam yo'talni differentsial tashxislashda CHBBni hisobga olish infeksiyani yo'q qilish uchun erta va etarli antibiotik terapiyasini amalga oshirishga imkon beradi. Ko'krak qafasi rentgenografiyasi, BAL va antibiotikogramma odatda talab qilinmaydi va amoksitsillin-klavulan kislota bilan 2 haftalik empirik

terapiyani boshlash uchun klinik tashxis etarli. Ushbu terapiya H. Influenzae, S. Pneumoniae va M. Catarrhalis kabi bakteriyalar turlarini bartaraf etishga eng samarali hisoblanadi.

Bundan tashqari, adekvat terapiya bronxoektazda ishtirok etishi mumkin bo'lgan pastki nafas yo'llarining strukturaviy shikastlanishi bilan bog'liq bo'lgan uzoq davom etadigan yallig'lanish jarayonining paydo bo'lishining oldini oladi.

O'tkazilgan tadqiqotlar bolalarda CHBB va bronxoektaz o'rtasidagi bog'liqlikni tasdiqlaydi va bu klinik shubha tug'ilganda ushbu aloqani ko'rib chiqish va batafsilroq tadqiqotlar o'tkazish zarurligini ta'kidlaydi.

Adabiyotlar

1. Kantar A, Chang AB, Shields MD, Marchant JM, Grimwood K, Grigg J, et al.. ERS statement on protracted bacterial bronchitis in children. *Eur Respir J.* (2017) 50:1602139. 10.1183/13993003.02139-2016
2. Chang AB, Glomb WB. Guidelines for evaluating chronic cough in pediatrics. *Chest.* (2006) 129:260S–83S. 10.1378/chest.129.1_suppl.260S
3. 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) 151:884–90. 10.1016/j.chest.2017.01.025
4. Morice AH, Millqvist E, Bieksiene K, Birring SS, Diczpinigaitis P, Ribas CD, et al.. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *Eur Respir J.* (2020) 55:1901136. 10.1183/13993003.01136-2019
5. Shields MD, Bush A, Everard ML, McKenzie S, Primhak R. Recommendations for the assessment and management of cough in children. *Thorax.* (2008) 63(Suppl. 3):1–16. 10.1136/thx.2007.077370
6. Newcombe PA, Sheffield JK, Chang AB. Minimally important change in a parent-proxy quality-of-life questionnaire for pediatric chronic cough. *Chest.* (2011) 139:576–80. 10.1378/chest.10-1476

7. Kantar A. Update on pediatric cough. *Lung*. (2016) 194:9–14. 10.1007/s00408-015-9815-6
8. Chang AB, Redding GJ, Everard ML. Chronic wet cough: protracted bronchitis, chronic suppurative lung disease and bronchiectasis. *Pediatr Pulmonol*. (2008) 43:519–31. 10.1002/ppul.20821
9. Karimdjnov I.A., Zokirova U.I., Yusupova G.A., Karimova U.N. The role of association of ADRB2 gene polymorphism with therapeutic response to β 2-agonists in children with recurrent bronchial obstruction. *Child's Health*. (2022) 17:19-23. 10.22141/2224-0551.17.2.2022.1497
10. Chang AB, Upham JW, Masters IB, Redding GR, Gibson PG, Marchant JM, et al.. Protracted bacterial bronchitis: the last decade and the road ahead. *Pediatr Pulmonol*. (2016) 51:225–42 10.1002/ppul.23351
11. 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) 142:943–50. 10.1378/chest.11-2725
12. Gedik AH, Cakir E, Torun E, Demir AD, Kucukkoc M, Erenberk U, et al.. Evaluation of 563 children with chronic cough accompanied by a new clinical algorithm. *Ital J Pediatr*. (2015) 41:73. 10.1186/s13052-015-0180-0
13. Wurzel DF, Marchant JM, Yerkovich ST, Upham JW, Mackay IM, Masters IB, et al.. Prospective characterization of protracted bacterial bronchitis in children. *Chest*. (2014) 145:1271–8. 10.1378/chest.13-2442 [
14. Stämpfli MR, Anderson GP. How cigarette smoke skews immune responses to promote infection, lung disease and cancer. *Nat Rev Immunol*. (2009) 9:377–84. 10.1038/nri2530
15. Marchant JM, Masters IB, Taylor SM, Chang AB. Utility of signs and symptoms of chronic cough in predicting specific cause in children. *Thorax*. (2006) 61:694–8. 10.1136/thx.2005.056986

16. Di Filippo P, Scaparrotta A, Petrosino M, Attanasi M, Di Pillo S, Chiarelli F, et al.. An underestimated cause of chronic cough: the protracted bacterial bronchitis. *Ann Thorac Med.* (2018) 13:7. 10.4103/atm.ATM_12_17
17. de Blic J, Midulla F, Barbato A, Clement A, Dab I, Eber E, et al.. Bronchoalveolar lavage in children. *Eur Respir J.* (2000) 15:217–31. 10.1183/09031936.00.15121700
18. Pohunek P, Pokorná H, StríŽ I. Comparison of cell profiles in separately evaluated fractions of bronchoalveolar lavage (BAL) fluid in children. *Thorax.* (1996) 51:615–8. 10.1136/thx.51.6.615 [
19. Verhulst S, Boel L, van Hoorenbeeck K. Protracted bacterial bronchitis: bronchial aspirate versus bronchoalveolar lavage findings: a single-centre retrospective study. *BMJ Paediatr Open.* (2019) 3:e000507. 10.1136/bmjpo-2019-000507
20. Wurzel DF, Marchant JM, Clark JE, Masters IB, Yerkovich ST, Upham JW, et al.. Wet cough in children: Infective and inflammatory characteristics in bronchoalveolar lavage fluid. *Pediatr Pulmonol.* (2014) 49:561–8. 10.1002/ppul.22792
21. Donnelly D, Critchlow A, Everard ML. Outcomes in children treated for persistent bacterial bronchitis. *Thorax.* (2007) 62:80–4. 10.1136/thx.2006.058933
22. van Der Gast CJ, Cuthbertson L, Rogers GB, Pope C, Marsh RL, Redding GJ, et al.. Three clinically distinct chronic pediatric airway infections share a common core microbiota. *Ann Am Thorac Soc.* (2014) 11:1039–48. 10.1513/AnnalsATS.201312-456OC
23. Marsh RL, Kaestli M, Chang AB, Binks MJ, Pope CE, Hoffman LR, et al.. The microbiota in bronchoalveolar lavage from young children with chronic lung disease includes taxa present in both the oropharynx and nasopharynx. *Microbiome.* (2016) 4:37. 10.1186/s40168-016-0182-1
24. Cuthbertson L, Craven V, Bingle L, Cookson WOCM, Everard ML, Moffatt MF. The impact of persistent bacterial bronchitis on the pulmonary microbiome of children. *PLoS ONE.* (2017) 12:e190075. 10.1371/journal.pone.0190075

25. Marsh RL, Smith-Vaughan HC, Chen ACH, Marchant JM, Yerkovich ST, Gibson PG, et al.. Multiple respiratory microbiota profiles are associated with lower airway inflammation in children with protracted bacterial bronchitis. *Chest*. (2019) 155:778–86. 10.1016/j.chest.2019.01.002
26. Marchant J, Masters IB, Champion A, Petsky H, Chang AB. Randomised controlled trial of amoxicillin clavulanate in children with chronic wet cough. *Thorax*. (2012) 67:689–93. 10.1136/thoraxjnl-2011-201506 [
27. Donlan R. Biofilms: microbial life on surfaces. *Emerg Infect Disease*. (2002) 8:881–90. 10.3201/eid0809.020063
28. Stewart PS. Mechanisms of antibiotic resistance in bacterial biofilms. *Int J Med Microbiol*. (2002) 292:107–13. 10.1078/1438-4221-00196
29. Ishak A, Everard ML. Persistent and recurrent bacterial Bronchitis-A paradigm shift in our understanding of chronic respiratory disease. *Front Pediatr*. (2017) 5:19. 10.3389/fped.2017.00019
30. Wang Y, Hao C, Ji W, Lu Y, Wu M, Chen S, et al.. Detecting respiratory viruses in children with protracted bacterial bronchitis. *Respir Med*. (2019) 151:55–8. 10.1016/j.rmed.2019.04.003
31. Boogaard R, Huijsmans SH, Pijnenburg MWH, Tiddens HAWM, de Jongste JC, Merkus PJFM. Tracheomalacia and bronchomalacia in children: incidence and patient characteristics. *Chest*. (2005) 128:3391–7. 10.1378/chest.128.5.3391
32. Chang AB, Boyce NC, Masters IB, Torzillo PJ, Masel JP. Bronchoscopic findings in children with non-cystic fibrosis chronic suppurative lung disease. *Thorax*. (2002) 57:935–8. 10.1136/thorax.57.11.935
33. Kompore M, Weinberger M. Protracted bacterial bronchitis in young children: association with airway malacia. *J Pediatr*. (2012) 160:88–92. 10.1016/j.jpeds.2011.06.049
34. Fahy J V, Dickey BF. Airway mucus function and dysfunction. *N Engl J Med*. (2010) 363:2233–47. 10.1056/NEJMra0910061

35. 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) 146:1013–20. 10.1378/chest.14-0131
36. Chang AB, Yerkovich ST, Gibson PG, Anderson-James S, Petsky HL, Carroll ML, et al.. Pulmonary innate immunity in children with protracted bacterial bronchitis. *J Pediatr*. (2012) 161:621–5.e1. 10.1016/j.jpeds.2012.03.049
37. Wang Y, Hao C, Chi F, Yu X, Sun H, Huang L, et al.. Clinical characteristics of protracted bacterial bronchitis in Chinese infants¹. *Sci Rep*. (2015) 5:137. 10.1038/srep13731
38. Marchant JM, Gibson PG, Grissell T V, Timmins NL, Masters IB, Chang AB. Prospective assessment of protracted bacterial bronchitis: airway inflammation and innate immune activation. *Pediatr Pulmonol*. (2008) 43:1092–9. 10.1002/ppul.20906
39. Vandivier RW, Henson PM, Douglas IS. Burying the dead: the impact of failed apoptotic cell removal (efferocytosis) on chronic inflammatory lung disease. *Chest*. (2006) 129:1673–82. 10.1378/chest.129.6.1673 [
40. Chang AB, Marchant JM. Protracted bacterial bronchitis is a precursor for bronchiectasis in children: Myth or maxim? *Breathe*. (2019) 15:167–70. 10.1183/20734735.0178-2019
41. Wurzel DF, Marchant JM, Yerkovich ST, Upham JW, Petsky HL, Smith-Vaughan H, et al.. Protracted bacterial bronchitis in children: natural history and risk factors for bronchiectasis. *Chest*. (2016) 150:1101–8. 10.1016/j.chest.2016.06.030
42. Zokirova U.I., Karimdjanov I.A Differentiated rehabilitation of children with recurrent bronchitis. Tashkent, 2021, p.177-79.
43. Chang AB, Oppenheimer JJ, Weinberger M, Rubin BK, Irwin RS. Children with chronic wet or productive cough-Treatment and investigations. *Chest*. (2016) 149:120–42. 10.1378/chest.15-2065
44. Goyal V, Grimwood K, Marchant J, Masters IB, Chang AB. Does failed chronic wet cough response to antibiotics predict bronchiectasis? *Arch Dis Child*. (2014) 99:522–5. 10.1136/archdischild-2013-304793

45. Arrieta MC, Stiemsma LT, Amenyogbe N, Brown E, Finlay B. The intestinal microbiome in early life: health and disease. *Front Immunol.* (2014) 5:427. 10.3389/fimmu.2014.00427 [PMC free article]

46. Valery PC, Morris PS, Byrnes CA, Grimwood K, Torzillo PJ, Bauert PA, et al. Long-term azithromycin for indigenous children with non-cystic-fibrosis bronchiectasis or chronic suppurative lung disease (Bronchiectasis intervention study): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* (2013) 1:610–20. 10.1016/S2213-2600(13)70185-1