

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ

ΣΠΟΥΔΩΝ

ΑΣΚΗΣΗ, ΕΡΓΟΣΠΡΟΜΕΤΡΙΑ ΚΑΙ

ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Η συνύπαρξη βρογχεκτασιών σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια(ΧΑΠ):διάγνωση, πρόγνωση και αντιμετώπιση.

Εμμανουηλίδου Ανατολή

Πνευμονολόγος

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Δανιήλ Ζωή, Καθηγήτρια Πνευμονολογίας, Επιβλέπουσα Καθηγήτρια

Γουργουλιάνης Κων/νος, Καθηγητής Πνευμονολογίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Στειρόπουλος Πασχάλης, Επίκουρος Πνευμονολογίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα, Ιανουάριος 2018

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ

ΣΠΟΥΔΩΝ

ΑΣΚΗΣΗ, ΕΡΓΟΣΠΙΡΟΜΕΤΡΙΑ ΚΑΙ

ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ



Coexisting bronchiectasis in patients with chronic obstructive pulmonary disease(COPD):diagnosis, prognosis and treatment.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Περίληψη στα Ελληνικά - Λέξεις κλειδιά.....	4
Περίληψη στα Αγγλικά (Abstract) - Λέξεις κλειδιά.....	5
Εισαγωγή.....	6
Γενικό Μέρος.....	7
Ειδικό Μέρος.....	23
Σκοπός.....	23
Υλικό και Μέθοδος.....	24
Αποτελέσματα.....	26
Συζήτηση	29
Συμπεράσματα.....	35
Βιβλιογραφία.....	37

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ιστορικό: Υπάρχουν ενδείξεις ότι η συνύπαρξη βρογχεκτασιών σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) επιδεινώνει την πορεία της νόσου.

Σκοπός: Στόχος αυτής της μελέτης ήταν να αξιολογήσει αναδρομικά τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά και την προγνωστική αξία των βρογχεκτασιών σε ασθενείς με ΧΑΠ στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας στην περιοχή της Θράκης.

Μέθοδος: Τα δεδομένα από 12 ασθενείς με ΧΑΠ συνελέχθησαν αναδρομικά στο διάστημα μεταξύ 2010 έως 2015 και αναλύθηκαν με το στατιστικό λογισμικό SPSS 18.

Αποτελέσματα: Από τους 12 ασθενείς με ΧΑΠ, οι 4 είχαν βρογχεκτασίες και οι 8 μόνο ΧΑΠ. Οι ασθενείς με ΧΑΠ και βρογχεκτασίες ήταν όλοι άνδρες, ενώ με ΧΑΠ οι άνδρες ανέρχονταν στο 62,5% και οι γυναίκες στο 37,5%. Η αναπνευστική λειτουργία ήταν χειρότερη στους ασθενείς με ΧΑΠ και βρογχεκτασίες έναντι των ασθενών με ΧΑΠ (μέση τιμή FEV₁ 40% έναντι 62,75% αντίστοιχα, $p=0,019$ και FVC 55,75% έναντι 82,25% αντίστοιχα, $p=0,014$). Η συχνότητα και η διάρκεια των παροξύνσεων στους ασθενείς με ΧΑΠ και βρογχεκτασίες ήταν μεγαλύτερες απ' αυτούς με ΧΑΠ (μέση τιμή αριθμού παροξύνσεων στην πενταετία 8 έναντι 4,5 αντίστοιχα, $p=0,003$ και μέση τιμή διάρκειας παροξύνσεων σε εβδομάδες 2,25 έναντι 1,25 αντίστοιχα, $p=0,046$). Οι ασθενείς με ΧΑΠ και βρογχεκτασίες είχαν περισσότερα συμπτώματα στις παροξύνσεις, όπως αξιολογήθηκαν με το ερωτηματολόγιο CAT, έναντι αυτών με ΧΑΠ (μέση τιμή 27,75 έναντι 18,37, $p=0,0117$) και ήταν μεγαλύτερης ηλικίας (66,75 ετών έναντι 54,62 ετών αντίστοιχα, $p=0,042$). Τέλος, σε έναν από τους ασθενείς με ΧΑΠ και βρογχεκτασίες απομονώθηκε στα πτύελα ψευδομονάδα. Η ανάλυση συσχέτισης Pearson's έδειξε ότι οι ασθενείς με ΧΑΠ και βρογχεκτασίες είχαν χειρότερη αναπνευστική λειτουργία και περισσότερες παροξύνσεις από αυτούς με ΧΑΠ ($r = -0.777$, $p=0.003$).

Συμπεράσματα: Οι βρογχεκτασίες συνδέονται με χειρότερη αναπνευστική λειτουργία, περισσότερες και μεγαλύτερης διάρκειας παροξύνσεις στους ασθενείς με ΧΑΠ, πιο έντονα συμπτώματα στις παροξύνσεις και αύξηση του ποσοστού βακτηριακής παρουσίας στους αεραγωγούς. Η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία είναι σημαντική.

Λέξεις-κλειδιά: ΧΑΠ, βρογχεκτασίες, παροξύνσεις, αναπνευστική λειτουργία, αντιμετώπιση

ABSTRACT

Background: There is evidence that coexisting bronchiectasis in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) aggravates the course of the disease.

Aim: The objective of this study was to assess retrospectively the demographic and clinical characteristics and prognostic value of bronchiectasis in patients with COPD in primary care in the area of Thrace.

Methods: Data from 12 patients with COPD were retrospectively collected and analyzed with SPSS 18 statistical software between 2010 and 2015.

Results: From 12 patients with COPD, 4 had and bronchiectasis and 8 only COPD. The patients with COPD and bronchiectasis were only men and with COPD were 62,5% male and 37,5% female. The lung function was worse in COPD patients with bronchiectasis than COPD (mean of FEV₁ 40% versus 62.75% ,p=0,019 and mean of FVC 55,75% versus 82,25%,p=0,014). The frequency and duration of exacerbations of COPD with bronchiectasis was longer than in those with COPD alone (mean of frequency 8 versus 4,5,p=0,003 and mean of duration 2,25 week versus 1,25, p=0,046). COPD patients with bronchiectasis had more symptoms in exacerbations of COPD than COPD patients, as were evaluate with CAT questionnaire (mean of CAT 27,75 versus 18,37 ,p=0,0117) and they were older than COPD(66,75 versus 54,62 years,p=0,042) also was isolated in sputum *Pseudomonas Aeruginosa*. The Pearson's relation showed that COPD patients with bronchiectasis had worse lung function and more frequency of exacerbations than the COPD patients ($r = -0,777$, $p=0,003$).

Conclusions: Bronchiectasis are associated with worse lung function, often and longer duration of COPD exacerbations, more symptoms in exacerbations and increased rate of airways bacterial presence . The sooner diagnosis and therapy are important.

Keywords: COPD, bronchiectasis, exacerbations, lung function,treatment

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) είναι η πιο κοινή ασθένεια του αναπνευστικού συστήματος σε όλο τον κόσμο. Η ΧΑΠ είναι μια ασθένεια των αεραγωγών με μεταβλητή κλινική πορεία που δεν είναι καλά προβλεπόμενη με βάση μόνο τις συνήθεις αντικειμενικές εξετάσεις όπως η σπυρομέτρηση. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Disease) η ΧΑΠ ορίζεται ως μη αναστρέψιμη απόφραξη των αεραγωγών που διαγιγνώσκεται με την σπυρομέτρηση όταν ο λόγος FEV1/FVC < 70% μετά βρογχοδιαστολή (βίαιος εκπνεόμενος όγκος αέρα το πρώτο δευτερόλεπτο προς βίαιη ζωτική χωρητικότητα), σε ασθενείς με ιστορικό καπνίσματος [1]. Οι βρογχεκτασίες είναι μια χρόνια διαταραχή των πνευμόνων που χαρακτηρίζεται από μόνιμη διάταση των βρόγχων οδηγώντας σε διαταραχή της βλεννοκροσσώτης κάθαρσης, χρόνια φλεγμονή των αεραγωγών και βακτηριακό αποικισμό. Οι βρογχεκτασίες επιβεβαιώνονται είτε με αξονική τομογραφία θώρακος (CT), είτε με υψηλής ευκρίνειας αξονική τομογραφία θώρακος (HRCT). Αν και ιστορικά θεωρείται μια ξεχασμένη ασθένεια (πιο συχνά τα παλιά χρόνια, βρογχεκτασίες μετά από φυματίωση), τις τελευταίες δεκαετίες έχει γίνει μια ασθένεια με ανανεωμένο ενδιαφέρον υπό το φως της αύξησης του επιπολασμού και την αυξανόμενη επιβάρυνση στα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης. Με την αυξημένη χρήση αξονικής τομογραφίας θώρακος (CT) στην αξιολόγηση της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ), οι συνυπάρχουσες βρογχεκτασίες αναγνωρίζονται πιο συχνά [2]. Αρκετές μελέτες έχουν αποκαλύψει υψηλό επιπολασμό βρογχεκτασιών σε ασθενείς με ΧΑΠ [3]. Υπάρχουν ενδείξεις ότι οι βρογχεκτασίες επηρεάζουν τα κλινικά αποτελέσματα της ΧΑΠ διότι μελέτες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς με ΧΑΠ και βρογχεκτασίες έχουν υψηλότερο κίνδυνο να έχουν πιο πυώδη πτύελα, χρόνια αποικισμό με δυνητικά παθογόνους μικροοργανισμούς (PPM) και περισσότερες παροξύνσεις με μεγαλύτερη διάρκεια. Οι ασθενείς αυτοί φαίνεται να έχουν επίσης και χειρότερη αναπνευστική λειτουργία βάση σπυρομέτρησης (FEV1, FVC) [4].

Μέχρι σήμερα η θεραπεία των βρογχεκτασιών είναι προέκταση κυρίως της κυστικής ίνωσης. Υψηλής ποιότητας στοιχεία λείπουν ακόμη για την θεραπεία ασθενών ΧΑΠ με συνύπαρξη βρογχεκτασιών. Παρόλο που από μόνη της η ΧΑΠ καλύπτεται πλήρως από κατευθυντήριες οδηγίες ως προς την αντιμετώπισή της, η συνύπαρξη όμως και βρογχεκτασιών αφήνει μεγάλα κενά στις γνώσεις μας ως προς τον τρόπο αντιμετώπισης και τονίζει την ανάγκη για επιπλέον κλινική έρευνα καθώς και συλλογικές εργασίες. Η θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών με ΧΑΠ και βρογχεκτασίες είναι διαφορετική απ' αυτήν που αφορά όσους έχουν μόνο ΧΑΠ. Στοχεύει στην αντιμετώπιση των παροξύνσεων, που συνήθως είναι μικροβιακής αιτιολογίας, με κατάλληλες αντιβιοτικές θεραπείες είτε με εισπνεόμενες αντιβιώσεις είτε από του στόματος χορήγηση. Επίσης σε σταθερή κατάσταση η

χορήγηση από του στόματος μακρολιδών επί μακρόν, ως χημειοπροφύλαξη, έχει θετικά αποτελέσματα σε αυτούς τους ασθενείς που ο βρογχικός βλεννογόνος είναι αποικισμένος με δυνητικά παθογόνους μικροοργανισμούς. Όσο απαραίτητη είναι η θεραπευτική παρέμβαση των εισπνεομένων βρογχοδιασταλτικών και της χορήγησης αντιβίωσης, άλλο τόσο ευεργετική και απαραίτητη είναι η αναπνευστική φυσικοθεραπεία. Οι ασθενείς με ΧΑΠ και βρογχεκτασίες έχουν πολλαπλά οφέλη με την συμμετοχή τους και την μακροπρόθεσμη προσήλωσή τους στην αναπνευστική φυσικοθεραπεία [5].

Η τρέχουσα αναδρομική μελέτη έδειξε ότι οι ασθενείς με ΧΑΠ και βρογχεκτασίες είχαν περισσότερες παροξύνσεις στην πενταετία, μεγαλύτερη διάρκεια των παροξύνσεων, πιο έντονα συμπτώματα στις παροξύνσεις βάση ερωτηματολογίου CAT και συχνότερο αποικισμό του βρογχικού βλεννογόνου με δυνητικά παθογόνους μικροοργανισμούς συμπεριλαμβανομένης της ψευδομονάδας. Επίσης, οι ασθενείς με ΧΑΠ και βρογχεκτασίες είχαν χειρότερη αναπνευστική λειτουργία, βάση σπιρομέτρησης (FEV₁, FVC), απ' ότι οι ασθενείς με ΧΑΠ και ήταν μεγαλύτερης ηλικίας. Επομένως η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία των βρογχεκτασιών είναι πολύ σημαντική για τους ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με ΧΑΠ.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) και οι βρογχεκτασίες μπορεί να συνυπάρχουν ως σύνδρομο επικάλυψης BCOS (COPD – bronchiectasis overlap syndrome). Η συνύπαρξη της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας και των βρογχεκτασιών δεν έχει διερευνηθεί ευρέως. Για τους ασθενείς και με τις δύο διαγνώσεις υπάρχει ανάγκη να κατανοήσουμε περισσότερα ειδικά όσον αφορά την επιδημιολογία, την πορεία και τη θεραπεία. ΧΑΠ και βρογχεκτασίες έχουν κοινά συμπτώματα όπως ο βήχας με παραγωγή πτυέλων και η ευαισθησία σε επαναλαμβανόμενες παροξύνσεις που οδηγούν σε νέα ή εμμένουσα λοίμωξη. Οι ασθενείς με ΧΑΠ διαγιγνώσκονται με βάση τη μη αναστρέψιμη απόφραξη των αεραγωγών κατά τη διενέργεια σπιρομετρικού ελέγχου. Η απόφραξη των αεραγωγών είναι αποτέλεσμα φλεγμονώδους απόκρισης των πνευμόνων σε επιβλαβή ερεθίσματα, ως επί το πλείστον στον καπνό του τσιγάρου. Οι βρογχεκτασίες διαγιγνώσκονται με την παρουσία διάτασης και πάχυνσης του τοιχώματος των αεραγωγών στον απεικονιστικό έλεγχο με αξονική τομογραφία θώρακος υψηλής ευκρίνειας. Επομένως, η διάγνωση βασίζεται στη δομή των αεραγωγών και κλινικά είναι σημαντική όταν υπάρχουν επίμονα συμπτώματα ή υποτροπιάζουσες βρογχικές λοιμώξεις. Ο αυξανόμενος αριθμός των ασθενών με ΧΑΠ επέβαλε τον έλεγχο με αξονική τομογραφία θώρακος ως μέρος της διάγνωσης τους αλλά και της παρακολούθησής τους. Τα φυσιολογικά κριτήρια για τη διάγνωση της ΧΑΠ και τα δομικά κριτήρια για τη διάγνωση των βρογχεκτασιών δημιουργούν τη δυνατότητα για τον κάθε ασθενή να πληρεί και τα δύο με αποτέλεσμα εννοιολογικά είτε τη συν-διάγνωση είτε το σύνδρομο επικάλυψης μεταξύ των δύο καταστάσεων [6].

Ποια η σημασία της ΧΑΠ – βρογχεκτασίες για τους ασθενείς που πληρούν και τις δύο διαγνώσεις; Είναι σημαντικό να τεθεί η πρώτη διάγνωση, δεδομένου ότι έχει επιπτώσεις στην καλύτερη διαχείριση των ασθενών. Η διερεύνηση των αιτιολογικών παραγόντων διαφέρει στις δύο διαγνώσεις. Για παράδειγμα, ο έλεγχος της απουσίας α1 – αντιθρυψίνης δε συνιστάται στους ασθενείς με βρογχεκτασίες γιατί έχουν χαμηλό ποσοστό αυτής, ενώ στους ασθενείς με ΧΑΠ συνίσταται με την πρωτοδιάγνωση ιδίως της σοβαρής ΧΑΠ. Επίσης η αξιολόγηση των ανοσοσφαιρινών ορού είναι υποχρεωτική κατά τον έλεγχο των βρογχεκτασιών, αλλά δεν αποτελούν μέρος των κατευθυντήριων γραμμών στη ΧΑΠ ακόμη και σε ασθενείς που παρουσιάζουν επαναλαμβανόμενες παροξύνσεις. Είναι σημαντικό να τεθεί η κύρια διάγνωση είτε ως ΧΑΠ με δευτερεύουσες αλλαγές βρογχεκτασίες είτε ως πρωτογενείς βρογχεκτασίες με δευτερογενή σταθερή απόφραξη των αεραγωγών. Σε ασθενείς καπνιστές με δύσπνοια επί μακρόν χωρίς στοιχεία λοίμωξης και με παρουσία εμφυσήματος και ήπιες, διάχυτες βρογχεκτασίες, όλα δείχνουν ότι η ΧΑΠ είναι το κύριο πρόβλημα. Ένα ιστορικό καπνίσματος μικρότερο του 20 πακέτα/ έτη (pack / years) καθιστά τη ΧΑΠ λιγότερο πιθανή διάγνωση. Πολλοί ασθενείς με πρωτοπαθή βρογχεκτασία δεν έχουν καπνίσει ποτέ. Αυτή η ομάδα ασθενών με ΧΑΠ και βρογχεκτασίες έχει τη χειρότερη πρόγνωση και ως εκ τούτου εξακολουθεί να υπάρχει ανάγκη να προσδιοριστεί, ποιες οδηγίες είναι πιο αποτελεσματικές. Μια βασική μελέτη στο Ηνωμένο Βασίλειο διατύπωσε ότι το 30% του πληθυσμού της ΧΑΠ της πρωτοβάθμιας περίθαλψης είχαν και βρογχεκτασίες. Επί του παρόντος η ΧΑΠ δε θεωρείται αιτία δημιουργίας βρογχεκτασιών. Οι βρογχεκτασίες σε ασθενείς με πρωτοπαθή ΧΑΠ θεωρούνται καλύτερα ένας φαινότυπος της ΧΑΠ. Μια πρόσφατη μελέτη με 201 ασθενείς με ΧΑΠ και βρογχεκτασίες έδειξε αύξηση των παροξύνσεων και του δείκτη θνησιμότητας περί των 48 μηνών. Επίσης, μια μονοκεντρική μελέτη έδειξε σχεδόν τρεις φορές αυξημένη θνησιμότητα σε ασθενείς με βρογχεκτασίες που συνδέονταν με ΧΑΠ (5ετής θνησιμότητα 55% σε σύγκριση με 20% σε εκείνους με βρογχεκτασίες χωρίς ΧΑΠ). Σε σύγκριση η μελέτη TORCH (Towards a Revolution in COPD Health) είχε ένα ποσοστό θνησιμότητας τριών ετών μικρότερης του 20%. Η απόφραξη των αεραγωγών σε ασθενείς με βρογχεκτασίες είναι ίσως ένας δείκτης σοβαρότητας της νόσου. Έχουν πρόσφατα θεσπιστεί δύο προγνωστικοί δείκτες: Bronchiectasis Severity Index και FACED, και οι δύο περιλαμβάνουν τη μέτρηση με σπιρομέτρηση του βίαιου εκπνεόμενου όγκου αέρα το πρώτο δευτερόλεπτο, το οποίο όμως μειώνεται και σε περιοριστικές παθήσεις. Είναι σαφές ότι υπάρχει πραγματική ανάγκη για την έγκαιρη διάγνωση και την αντιμετώπιση της νόσου των μικρών αεραγωγών που είναι κοινή και για τις δύο συνθήκες και η πιο σημαντική περιοχή της απόφραξης των αεραγωγών [7].

Η ύπαρξη βρογχεκτασιών προβλέπει χειρότερη πρόγνωση σε ασθενείς με ΧΑΠ. Οι βρογχεκτασίες είναι συχνές σε ασθενείς με ΧΑΠ. Η ΧΑΠ είναι η πιο κοινή ασθένεια του αναπνευστικού συστήματος σε όλο τον κόσμο. Σύμφωνα με μια έρευνα στην οποία συμμετείχαν 12 χώρες και έγινε από το COPD International Patient Survey, έδειξε ποσοστά εκτιμώμενου

επιπολασμού της ΧΑΠ, που ήταν παρόμοια σε όλες τις χώρες και υψηλότερα από αυτά που αναφέρθηκαν πριν από μια δεκαετία. Η αύξηση του επιπολασμού της ΧΑΠ και η θνησιμότητα έχει οδηγήσει σε μια μεγαλύτερη οικονομική επιβάρυνση από τη νόσο για τους ασθενείς και τις οικογένειές τους. Προηγούμενες μελέτες έχουν αναφέρει ένα πολύ υψηλό επιπολασμό βρογχεκτασιών σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ΧΑΠ. Η διάγνωση και η θεραπεία της ΧΑΠ και βρογχεκτασιών μαζί φαίνεται να είναι πιο περίπλοκη απ' ό,τι η διάγνωση και η θεραπεία της κάθε ασθένειας μόνη της. Στόχος μιας αναδρομικής μελέτης σε νοσοκομείο της Σαγκάης στην Κίνα ήταν να αξιολογήσει τα κλινικά χαρακτηριστικά και την προγνωστική αξία των βρογχεκτασιών σε ασθενείς με ΧΑΠ. Η τρέχουσα έρευνα έδειξε ότι οι ασθενείς με ΧΑΠ και βρογχεκτασίες είχαν περισσότερη σοβαρή βρογχική φλεγμονή, οι παροξύνσεις ήταν πιο έντονες και διαρκούσαν περισσότερο, συχνότερο αποικισμό του βρογχικού βλεννογόνου με παθογόνους μικροοργανισμούς και μεγαλύτερη μείωσης της αναπνευστικής λειτουργίας. Για το λόγο αυτό η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία των βρογχεκτασιών είναι πολύ σημαντική για τους ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με σοβαρή ΧΑΠ. Στην αναδρομική μελέτη συμμετείχαν 896 ασθενείς από νοσοκομείο της Σαγκάης που νοσηλεύτηκαν σε πνευμονολογική κλινική μεταξύ 2009 και 2013. Βρογχεκτασίες είχαν 311 ασθενείς με ΧΑΠ (34,7%) ενώ η ομάδα της ΧΑΠ χωρίς βρογχεκτασίες ανερχόταν σε 585 άτομα (65,3%). Η μέση ηλικία ήταν 66,2 έτη και το 84,9 ήταν άνδρες με ΧΑΠ. Δεκαέξι ασθενείς παρουσίασαν nasosinusitis (18%), εκατόν οχτώ ιστορικό φυματίωσης (12,1%) και εννέα τουλάχιστον ένα επεισόδιο πνευμονίας (1%). Ο πιο συχνά απομονωμένος PPM ήταν *Monilia albicans* (245 ασθενείς), *Aspergillus* (40 ασθενείς), *Pseudomonas aeruginosa* (38 ασθενείς) από τους οποίους οι 27 είχαν βρογχεκτασίες. Οι ασθενείς με ΧΑΠ και βρογχεκτασίες έτειναν να είναι μεγαλύτερης ηλικίας και άνδρες, είχαν μεγαλύτερη διάρκεια συμπτωμάτων, πιο πυώδη απόχρεμψη, μεγαλύτερη συστηματική φλεγμονή, φτωχότερη διατροφική κατάσταση, μεγαλύτερο μήκος νοσηλείας και πιο θετικές καλλιέργειες πτυέλων με παθογόνα μικρόβια. Από τους ασθενείς που είχαν βρογχεκτασίες οι 256 (82,3%), είχαν κυλινδρικές βρογχεκτασίες και αυτοί παρουσίαζαν υψηλότερα επίπεδα PO₂, ενώ η σοβαρότητα της δύσπνοιας ήταν μέτρια σε σύγκριση με εκείνη που είχαν κυστικές ή μικτές βρογχεκτασίες. Ωστόσο, δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στη σοβαρότητα της δύσπνοιας μεταξύ των ασθενών με κυστικές και με μικτές βρογχεκτασίες. Οι ασθενείς με ΧΑΠ και βρογχεκτασίες είχαν ένα χαμηλότερο ποσοστό επιβίωσης από τους ασθενείς με ΧΑΠ χωρίς βρογχεκτασίες. Η παρόξυνση της ΧΑΠ είναι μία οξεία εκδήλωση που χαρακτηρίζεται από επιδείνωση των αναπνευστικών συμπτωμάτων του ασθενούς. Οι ασθενείς με ΧΑΠ που έχασαν τη ζωή τους ήταν μεγαλύτερης ηλικίας, παρουσίαζαν μεγαλύτερη διάρκεια συμπτωμάτων, υψηλότερη επικράτηση των βρογχεκτασιών, μεγαλύτερο αριθμό θετικών καλλιεργείων πτυέλων (PPM) και χαμηλότερη συγκέντρωση λευκωματίνης ορού. Οι ασθενείς σ' αυτήν τη μελέτη ήταν μεγαλύτερης ηλικίας και οι περισσότεροι άνδρες. Όμως οι ασθενείς με ΧΑΠ και βρογχεκτασίες, ήταν περισσότερο γυναίκες, είχαν μεγαλύτερη διάρκεια συμπτωμάτων, μεγαλύτερο μήκος νοσηλείας,

φτωχότερη διατροφική κατάσταση, πιο πυώδη πτύελα στην απόχρεμψη με θετικές καλλιέργειες και μεγαλύτερη συστηματική φλεγμονή. Η ομάδα με ΧΑΠ χωρίς βρογχεκτασίες είχε υψηλότερο δείκτη καπνίσματος (pack/years). Οι ασθενείς με ΧΑΠ και βρογχεκτασίες είχαν χαμηλότερο ποσοστό επιβίωσης από τους ασθενείς με ΧΑΠ χωρίς βρογχεκτασίες. Υπήρξε μια σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων. Ο πιο σημαντικός παράγοντας που σχετίζεται με την παρουσία βρογχεκτασιών είναι η απομόνωση ψευδομονάδας (*pseudomonas aeruginosa*) στα πτύελα ασθενών με ΧΑΠ. Ωστόσο, συμπληρωματικές μελέτες με μεγαλύτερο μέγεθος δείγματος απαιτούνται για να επιβεβαιώσουν αυτά τα ευρήματα. Η παρουσία των βρογχεκτασιών συνδέθηκε με αύξηση της θνησιμότητας από κάθε αιτία σε ασθενείς με ΧΑΠ και τονίζει τη σημασία της έγκαιρης διάγνωσης και της θεραπείας [8].

Μια από τις πιο δύσκολες πλευρές των χρόνιων αναπνευστικών παθήσεων είναι οι παροξύνσεις. Στην περίπτωση των βρογχεκτασιών αλλά και των άλλων αναπνευστικών ασθενειών, οι παροξύνσεις έχουν εμφανή αρνητική επίδραση στην πρόγνωση του ασθενούς, ιδιαίτερα οι σοβαρές παροξύνσεις. Είναι εξίσου δύσκολο να προσδιοριστούν οι συγκεκριμένοι παράμετροι που πρέπει να χρησιμοποιηθούν για τον ορισμό μιας επιδείνωσης. Ένας τέτοιος ορισμός πρέπει να παρουσιάζει μια τέλεια διαγνωστική αξία, να βασίζεται σε αντικειμενικές μετρήσεις που συνδέονται με τη φλεγμονή / βρογχική λοίμωξη (βιοδείκτες) και τις συνέπειές τους (οξεία κλινικά συμπτώματα) [9]. Όσον αφορά τους βιοδείκτες υπάρχουν κάποιες ελπιδοφόρες μελέτες που δεν έχουν όμως επαρκώς συγκεκριμένες αντικειμενικές μετρήσεις. Σε μια μονοκεντρική προοπτική μελέτη κοόρτης μελετήθηκε η συσχέτιση της δραστηριότητας της ελαστάσης και της δεσμοσίνης με τις παροξύνσεις και την μείωση της αναπνευστικής λειτουργίας στις βρογχεκτασίες. Η ελαστάση των ουδετεροφίλων των πτυέλων και η δεσμοσίνη ορού είναι δείκτες της αποικοδόμησης ενδογενούς ελαστίνης και πιθανόν βιοδείκτες της σοβαρότητας της νόσου και της εξέλιξης των βρογχεκτασιών. Κατά τη διάρκεια μιας τριετούς παρακολούθησης μετρήθηκε η αυξημένη δραστηριότητα ελαστάσης πτυέλων όπου συνδεόταν με περισσότερες παροξύνσεις. Η ελαστάση πτυέλων αυξήθηκε στις παροξύνσεις και ανταποκρίθηκε στη θεραπεία με αντιβιοτικά. Η δεσμοσίνη συσχετίστηκε με την ελαστάση των πτυέλων και με τον κίνδυνο σοβαρών παροξύνσεων, αλλά όχι με μείωση της αναπνευστικής λειτουργίας. Η αυξημένη δραστηριότητα ελαστάσης πτυέλων συσχετίστηκε με το δείκτη σοβαρότητας των βρογχεκτασιών όπως επίσης και με το βαθμό δύσπνοιας κατά MRC (Medical Research Council dyspnea score) και με μείωση της FEV1. Η ουδετεροφιλική ελαστάση των πτυέλων είναι ένας βιοδείκτης της σοβαρότητας της νόσου [10]. Ωστόσο σε μια πρόσφατη δημοσίευση θεσπίστηκε συναινετικός ορισμός για τις παροξύνσεις από μια ευρεία ομάδα ειδικών. Στη συστηματική ανασκόπηση του ορισμού των παροξύνσεων χρησιμοποιήθηκαν κλινικές δοκιμές από τον Ιανουάριο του 2000 έως τον Δεκέμβριο του 2015. Κατόπιν, η ομάδα εργασίας των ειδικών από Ευρώπη, Βόρεια Αμερική, Αυστραλία και Νότια Αφρική ενέκρινε ομόφωνα τον ορισμό ως εξής: αν ένας ενήλικας με βρογχεκτασίες εμφανίζει επιδείνωση τριών ή περισσότερων από τα ακόλουθα έξι βασικά συμπτώματα για τουλάχιστον 48 ώρες

όπως βήχας, όγκος πτυέλων ,χαρακτηριστικά πτυέλων , δύσπνοια και / ή ανοχή στην άσκηση, κόπωση και / ή κακουχία, αιμόπτυση, τότε ο κλινικός γιατρός αποφασίζει ότι απαιτείται αλλαγή στη θεραπεία των βρογχεκτασιών [11]. Ένα σημαντικό σημείο είναι ότι ο παραπάνω ορισμός στον οποίο κατέληξαν οι ειδικοί είναι ένας ορισμός για χρήση στην έρευνα, καθώς μπορεί να έχει μεγάλη εξειδίκευση (μικρή πιθανότητα εντοπισμού παροξυσμών που δεν είναι στην πραγματικότητα παροξυσμοί). Αυτό οδηγεί περισσότερο προς τις πιο σοβαρές παροξύνσεις, αν και είναι προτιμότερο, διότι οι σοβαρές μορφές είναι αυτές που φαίνεται να επηρεάζουν πιο πολύ την πρόγνωση ενός ασθενούς. Είναι σημαντικό να γίνει διάκριση αυτού του ορισμού που προορίζεται για ερευνητικούς σκοπούς και έως πού εφαρμόζεται στην κλινική πράξη. Το τελευταίο ενδεχομένως θα απαιτούσε μια ευρύτερη συναίνεση και θα έπρεπε να έχει μεγαλύτερη ευαισθησία για να αποφευχθεί μια επιδείνωση εξαιτίας της αδυναμίας εντοπισμού μιας παρόξυνσης και της μη αντιμετώπισής της. Τέλος, ανάλογα με την γεωγραφική περιοχή στην οποία βρίσκονται οι ασθενείς, οι παροξύνσεις μπορεί να οριστούν διαφορετικά και συνεπώς να αντιμετωπιστούν διαφορετικά. Επομένως, είναι σκόπιμο να συγχαρούμε την προσπάθεια και να ενθαρρυνθούν και άλλοι ερευνητές από διάφορα μέρη με πολλούς άλλους ορισμούς που παραμένουν ασαφείς όσον αφορά τις βρογχεκτασίες όπως τα ακτινολογικά και κλινικά κριτήρια διάγνωσης, τον αποικισμό μικροβίων και τη χρόνια /ή την αρχική βρογχική λοίμωξη και τη φαινοτυπική πολυπλοκότητα [9].

Το σύνδρομο επικάλυψης βρογχεκτασίες – ΧΑΠ πρόσφατα ορίστηκε και χρειάζεται περαιτέρω έρευνες. Σε μια πρόσφατη μελέτη εκτιμήθηκαν οι επιπτώσεις των βρογχεκτασιών στην πορεία της ΧΑΠ. Παρακολούθηθηκαν για ένα έτος 119 ασθενείς με ΧΑΠ με μέσο όρο αναπνευστικής λειτουργίας FEV_1 47,5% και το 79,8% ήταν άνδρες. Χωρίστηκαν σε δύο ομάδες ανάλογα με την παρουσία ή όχι βρογχεκτασιών κατόπιν διενέργειας αξονικής τομογραφία θώρακος υψηλής ευκρίνειας (HRCT). Σκοπός ήταν να εκτιμηθεί πώς οι βρογχεκτασίες επηρεάζουν την πορεία της ΧΑΠ. Έγινε σύγκριση των δημογραφικών τους παραμέτρων της αναπνευστικής τους λειτουργίας, των συμπτωμάτων τους, της σωματικής τους δραστηριότητας, της συστηματικής φλεγμονής και της μικροβιολογικής εξέτασης των πτυέλων. Το 37,3% είχαν βρογχεκτασίες και είχαν μεγαλύτερη διάρκεια της ΧΑΠ (8 έτη έναντι 5 έτη $p=0.001$), χειρότερη αναπνευστική λειτουργία (FEV_1 41,9% έναντι 50,3% $p=0.017$) αλλά μικρότερη μείωση FEV_1 (42 έναντι 109 ml/έτος) και μικρότερη επιβάρυνση του καπνίσματος (33,2 έναντι 47,1 πακέτα/έτη $p=0,004$) σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς βρογχεκτασίες. Το δυναμικό των παθογόνων μικροοργανισμών (PPM) σε δείγματα πτυέλων ανιχνεύθηκαν σε 12 από 19 (66,7%) σταθερούς ασθενείς με βρογχεκτασίες και σε 2 από 32 (6,3%) σταθερούς ασθενείς χωρίς βρογχεκτασίες. Οι ασθενείς με βρογχεκτασίες εμφάνισαν περισσότερες παροξύνσεις (2,30 έναντι 1,86) και νοσηλείες (1,53 έναντι 1,43) και το ποσοστό των παθογόνων μικροοργανισμών στα δείγματα πτυέλων ήταν υψηλότερο (31,9%) από ότι σε ασθενείς χωρίς βρογχεκτασίες (12,8%). Επιπλέον, οι βρογχεκτασίες οδηγούν σε περισσότερα συμπτώματα (CAT 26

έναντι 22), χειρότερη ποιότητα ζωής (SGRQ 64,66 έναντι 54,44) και υψηλότερη συστηματική φλεγμονή (CRP 8.95 έναντι 7.03 mg/l), αλλά οι διαφορές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές. Η φυσική ικανότητα ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες (6MWTD 356 έναντι 360 m). Επομένως, η συνύπαρξη βρογχεκτασιών σε ασθενείς με ΧΑΠ συνδέεται με μεγαλύτερη διάρκεια της ΧΑΠ, χειρότερη αναπνευστική λειτουργία, μικρότερη επιβάρυνση του καπνίσματος και αύξηση του ποσοστού των βακτηρίων στους αεραγωγούς σε σταθερή κατάσταση [12]. Μια προοπτική συγχρονική μελέτη, συμπεριέλαβε 35 ασθενείς με ΧΑΠ που είχαν βρογχεκτασίες και 25 χωρίς βρογχεκτασίες. Όλοι οι ασθενείς είχαν μέτρια και σοβαρή ΧΑΠ κατά GOLD και ελέγχθηκαν τα κλινικά, λειτουργικά και βακτηριολογικά χαρακτηριστικά τους. Καταγράφηκε η κλινική σημασία της συνύπαρξης βρογχεκτασιών σε ασθενείς με ΧΑΠ. Οι ασθενείς με βρογχεκτασίες και ΧΑΠ βρέθηκαν να έχουν υψηλές τιμές PCO₂ στα αέρια αρτηριακού αίματος και αυξημένο αριθμό παθογόνων μικροοργανισμών στα πτύελά τους και μείωση των τιμών στη σπιρομέτρηση (μέτρηση της FEV₁) [13]. Επίσης, σε μια αναδρομική μελέτη στο διάστημα 2013-2015 έγινε σύγκριση στην αντοχή, στην άσκηση (6MWTD) με 6λεπτη δοκιμασία βάδισης σε ασθενείς με σοβαρή απόφραξη η FEV₁<50%. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες: αυτοί που είχαν ΧΑΠ με βρογχεκτασίες και αυτοί με ΧΑΠ χωρίς βρογχεκτασίες. Η μέση ηλικία ήταν τα 63 έτη και ακολούθησαν ένα πρόγραμμα πνευμονικής αποκατάστασης. Εξετάστηκαν τα δημογραφικά τους χαρακτηριστικά (ηλικία, φύλο, δείκτης μάζας σώματος, κάπνισμα), η αναπνευστική τους λειτουργία η FEV₁ και η FVC και η 6λεπτη δοκιμασία βάδισης (6MWTD). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά την αντοχή στην άσκηση (6MWTD), αλλά μπορεί να είναι κλινικά σημαντική για την προσαρμογή του προγράμματος πνευμονικής αποκατάστασης. Η ΧΑΠ και οι βρογχεκτασίες και οι δύο χαρακτηρίζονται από απόφραξη των αεραγωγών, η φυσιοπαθολογία όμως είναι διαφορετική, ως εκ τούτου η συστημική επίδραση των παροξύνσεων μπορεί να έχει διαφορετική επίδραση στην ικανότητα για άσκηση [14].

ΧΑΠ και βρογχεκτασίες είναι δύο διαφορετικές αλλά σχετιζόμενες ασθένειες που εμφανίζονται χωριστά αλλά μπορούν και να συνυπάρχουν. Σε μια αναδρομική μελέτη έγινε σύγκριση ασθενών με ΧΑΠ με και χωρίς βρογχεκτασίες. Στόχος ήταν να αναλυθεί η επίδραση των βρογχεκτασιών σε ημέρες νοσηλείας σε ασθενείς με παροξυσμούς ΧΑΠ, που νοσηλεύτηκαν κατά την περίοδο 2010 – 2014, οι οποίοι υποβλήθηκαν και σε αξονική τομογραφία θώρακος υψηλής ευκρίνειας. Έγινε σύγκριση της κλινικής εικόνας και της λειτουργικής ικανότητας μεταξύ των ασθενών μόνο με ΧΑΠ και αυτών που είχαν ΧΑΠ με βρογχεκτασίες. Από τα αποτελέσματα δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές όσον αφορά τις κλινικές και λειτουργικές παραμέτρους μεταξύ ασθενών με ΧΑΠ με ή χωρίς βρογχεκτασίες. Από τους 67 ασθενείς ΧΑΠ με βρογχεκτασίες οι 49 ήταν άνδρες και FEV₁ 47+-9%, FVC 61+-12%, PaO₂ 62+-13mmHg ενώ 145 ήταν οι ασθενείς ΧΑΠ χωρίς βρογχεκτασίες και FEV₁ 47+-8%, FVC 64+-10%, PaO₂ 64+-9mmHg. Όμως, οι ασθενείς με ΧΑΠ και βρογχεκτασίες είχαν

περισσότερες ημέρες νοσηλείας απ' ότι αυτοί χωρίς βρογχεκτασίες (8,22+-3,67 vs 6,88+-3,43 ημέρες [15]. Σε μια άλλη προοπτική πολυκεντρική μελέτη στο Ηνωμένο Βασίλειο έγινε σύγκριση των ασθενών με παρόξυνση ΧΑΠ, που νοσηλεύτηκαν από το 2009 έως 2011. Οι ασθενείς με συνυπάρχουσες βρογχεκτασίες συγκρίθηκαν με ασθενείς μόνο με ΧΑΠ. Συμμετείχε μεγάλη ομάδα ασθενών, πιο συγκεκριμένα 1343 ασθενείς με ΧΑΠ, απ' αυτούς οι 136 είχαν συνυπάρχουσα διάγνωση βρογχεκτασιών. Τα δημογραφικά στοιχεία μεταξύ των δύο ομάδων ήταν παρόμοια. Από τους 136 με βρογχεκτασίες το 46,3% ήταν άνδρες και από τους 1207 χωρίς βρογχεκτασίες το 49,1% ήταν άνδρες. Η ηλικία αυτών με βρογχεκτασίες κυμαινόταν στα 70 έτη (62-79), ενώ χωρίς βρογχεκτασίες στα 72 έτη (63-80). Η λειτουργική τους ικανότητα αυτών με βρογχεκτασίες FEV₁ ανέρχεται σε ποσοστό 41% (33-61%) και αυτών χωρίς βρογχεκτασίες 47% (34-67%). Η ανάπτυξη παθογόνων μικροοργανισμών στα πτύελα αυτών με βρογχεκτασίες ήταν στο 41,9% και η εμφάνιση ψευδομονάδας στα πτύελα ήταν 7,3% σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς βρογχεκτασίες, που ήταν στο 24,8% η συγκέντρωση παθογόνων μικροοργανισμών και η εμφάνιση της ψευδομονάδας στα πτύελα ήταν 1,2%. Οι ασθενείς με βρογχεκτασίες είχαν σημαντικά αυξημένη αναλογία κινδύνου θνησιμότητας 30 ημερών. Επίσης, μετά το εξιτήριό τους από το νοσοκομείο είχαν αυξημένο κίνδυνο υποτροπής και επανεισόδου [16].

Δεν υπάρχουν επαρκή επιδημιολογικά στοιχεία για τις βρογχεκτασίες στους πληθυσμούς της νότιας Ευρώπης. Σκοπός μιας μελέτης στην Καταλονία της Ισπανίας ήταν να προσδιοριστεί ο επιπολασμός και η επίπτωση των βρογχεκτασιών και να περιγραφούν τα χαρακτηριστικά των ασθενών με ενεργό διάγνωση βρογχεκτασιών το 2012. Συνολικά συμμετείχαν 20.895 ασθενείς με βρογχεκτασίες. Στη μελέτη φαίνεται ότι ο επιπολασμός και η συχνότητα των βρογχεκτασιών να αυξάνονται με την ηλικία. Επίσης, σημαντικό εύρημα ήταν ότι η διαχείριση των βρογχεκτασιών στην πρωτοβάθμια περίθαλψη δεν ήταν η βέλτιστη [17]. Ο επιπολασμός των βρογχεκτασιών στη ΧΑΠ είναι μεταβλητός και ο ρόλος και τα κλινικά χαρακτηριστικά της συνύπαρξης βρογχεκτασιών δεν είναι ξεκάθαρα. Στη μελέτη AERIS (μελέτη κοόρτης) σε ασθενείς με ΧΑΠ εκτιμήθηκε η συχνότητα των βρογχεκτασιών και η αξιολόγηση της σχέσης της με κλινικές και εργαστηριακές παραμέτρους. Στη μελέτη τέθηκαν υπό παρακολούθηση 127 ασθενείς με μέτρια – πολύ σοβαρή ΧΑΠ για δύο χρόνια. Από τους 127 ασθενείς με ΧΑΠ, οι δέκα είχαν βρογχεκτασίες και από αυτούς οι επτά είχαν στα πτύελά τους δυνητικά παθογόνους μικροοργανισμούς (PPM). Τα άτομα με βρογχεκτασίες είχαν αυξήσει τα ουδετερόφιλα του αίματος και των πτυέλων. Η συγκεκριμένη μελέτη είχε μικρό επιπολασμό βρογχεκτασιών. Σ' αυτή τη μικρή μελέτη φαίνεται ότι οι ασθενείς με ΧΑΠ και βρογχεκτασίες είχαν χειρότερη αναπνευστική λειτουργία, FEV₁ 48% χωρίς βρογχεκτασίες έναντι FEV₁ 39% με βρογχεκτασίες. Επίσης παρατηρήθηκε αύξηση των ουδετερόφιλων τόσο στον ορό του αίματος όσο και στα πτύελα [18]. Με την αυξημένη χρήση αξονικής τομογραφίας υψηλής ευκρίνειας (HRCT) στους ασθενείς με ΧΑΠ, οι συνυπάρχουσες βρογχεκτασίες αναγνωρίζονται πιο συχνά.

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει υψηλό επιπολασμό βρογχεκτασιών σε ασθενείς με ΧΑΠ, ποσοστό που κυμαίνεται από 20% έως 69%. Στην παγκόσμια πρωτοβουλία το 2014, για τις κατευθυντήριες γραμμές της ΧΑΠ (GOLD), οι βρογχεκτασίες καθορίστηκαν για πρώτη φορά ως συννοσηρότητα της ΧΑΠ και αυτό επικαιροποιήθηκε το 2015, οπότε και υπογραμμίζεται η επίδραση των βρογχεκτασιών στην πορεία της ΧΑΠ. Μελέτες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς με ΧΑΠ και συνυπάρχουσες βρογχεκτασίες έχουν υψηλότερο κίνδυνο από περισσότερες παροξύνσεις. Οι ασθενείς αυτοί έχουν πιο πυώδη πτύελα και μπορεί να σχετίζονται με χρόνια αποικισμό παθογόνων μικροοργανισμών και κατά την διάρκεια της σταθερής φάσης, καθώς και κατά τη διάρκεια των παροξύνσεων. Υπάρχουν ενδείξεις ότι οι βρογχεκτασίες επηρεάζουν τα κλινικά αποτελέσματα. Στην παρούσα μετα-ανάλυση αποσαφηνίζεται περαιτέρω η επίδραση των βρογχεκτασιών σε ασθενείς με ΧΑΠ. Στις μετα-αναλύσεις συμπεριλήφθηκαν έξι μελέτες παρατήρησης με 881 ασθενείς. Ο μέσος επιπολασμός των βρογχεκτασιών σε ασθενείς με ΧΑΠ ήταν 54,3%, κυμαινόμενο από 25,6% έως 69%. Η συνύπαρξη βρογχεκτασιών και ΧΑΠ ήταν συχνότερη σε άνδρες ασθενείς με μεγαλύτερο ιστορικό καπνίσματος. Οι ασθενείς με ΧΑΠ και βρογχεκτασίες είχαν μεγαλύτερη ημερήσια παραγωγή πτυέλων, συχνότερες παροξύνσεις, χειρότερη αναπνευστική λειτουργία, υψηλότερο επίπεδο φλεγμονωδών βιοδεικτών, περισσότερο χρόνο αποικισμό με παθογόνους μικροοργανισμούς και υψηλότερο ποσοστό απομόνωσης ψευδομονάδας στα πτύελα (*Pseudomonas aeruginosa*). Αυτή η μετα-ανάλυση κατέδειξε την επίδραση των βρογχεκτασιών σε ασθενείς με ΧΑΠ προς όλες τις κατευθύνσεις, υποδηλώνοντας ότι η συνύπαρξη βρογχεκτασιών πρέπει να θεωρείται παθολογικός φαινότυπος της ΧΑΠ [4].

Στη συγκεκριμένη μελέτη ανασκόπησης εξετάζονται ασθενείς με ΧΑΠ και συνυπάρχουσες βρογχεκτασίες, που θα μπορούσαν να αντιπροσωπεύουν ένα μοναδικό φαινότυπο, διότι φαίνεται να έχουν πιο σοβαρή ασθένεια με χειρότερα αποτελέσματα, περισσότερους δυνητικούς παθογόνους μικροοργανισμούς και πιο συχνές παροξύνσεις με δυνατότητες στοχευμένων θεραπειών. Οι χρόνιες παθήσεις κατώτερου αναπνευστικού, κυρίως η ΧΑΠ, αποτελούν την τρίτη κύρια αιτία θανάτου στις Ηνωμένες Πολιτείες. Οι συνολικοί θάνατοι από τη ΧΑΠ αναμένεται να αυξηθούν κατά περισσότερο από 30% τα επόμενα 10 χρόνια. Οι βρογχεκτασίες θεωρήθηκαν κάποτε ως ορφανή νόσο και από πολλές απόψεις εξακολουθεί να είναι, με περίπου 110.000 άτομα να υποβάλλονται σε αγωγή για βρογχεκτασίες μη κυστικής ίνωσης στις Ηνωμένες Πολιτείες με βάση την ανασκόπηση των βάσεων δεδομένων ασφαλιστικών απαιτήσεων. Ο επιπολασμός είναι άγνωστος, αλλά πιθανώς ποικίλλει σημαντικά σε ολόκληρο τον κόσμο. Ο επιπολασμός των βρογχεκτασιών στις Ηνωμένες Πολιτείες είναι περίπου 4,2 ανά 100.000 άτομα ηλικίας 18-34 ετών και 272 ανά 100.000 άτομα ηλικίας 75 ετών και άνω. Με την αυξανόμενη χρήση αξονικής τομογραφίας υψηλής ευκρίνειας (HRCT) μπορεί να υπάρξει αυξημένη αναγνώριση των βρογχεκτασιών. Οι βρογχεκτασίες είναι ένας κύκλος φλεγμονώδους και μολυσματικής βλάβης στα τοιχώματα των αεραγωγών, που οδηγούν στην καταστροφή των αεραγωγών. Η παρουσία δυνητικά παθογόνων μικροοργανισμών και πρωτεολυτικών

ενζύμων όπως οι εξωτοξίνες και οι ενδοτοξίνες σε ευαίσθητους ασθενείς μπορεί να προκαλέσει έναν κύκλο χρόνιας φλεγμονής και υποτροπιάζουσας μόλυνσης. Η μειωμένη κάθαρση των βλεννογόνων οδηγεί στην απελευθέρωση ενζύμων και χημειοκινών, που επιβαρύνουν περαιτέρω τους αεραγωγούς. Η ανάλυση των πτυέλων των ασθενών με βρογχεκτασίες έδειξε αυξημένες συγκεντρώσεις ελαστάσης, ιντερλευκίνης (IL-8) και TNF-α (Tumor Necrosis Factor-α). Οι βιοψίες έδειξαν διήθηση από ουδετερόφιλα, μακροφάγα και T λεμφοκύτταρα. Τα ουδετερόφιλα έλκονται από τους αεραγωγούς μετά από απόκριση των χημειοκινών που απελευθερώνονται από τα βακτήρια καθώς και του TNF-α που απελευθερώνεται από τα μακροφάγα. Η προοδευτική καταστροφή των αεραγωγών μπορεί να συμβεί εξαιτίας της υπερβολικής και απρόσκοπτης δραστηριότητας της ουδετερόφιλης ελαστάσης. Σε μια πρόσφατη ανασκόπηση αναφέρεται η παθογένεια της ΧΑΠ όπου την διαχώρισαν σε τρία διαφορετικά στάδια: την έναρξη, την εξέλιξη και την ενοποίηση. Η εκκίνηση περιλαμβάνει την εισπνοή τοξικών και οξειδωτικών ενώσεων (συχνότερα από τον καπνό του τσιγάρου), που παράγουν μια οξεία φλεγμονώδη απόκριση που προκαλείται από το NF-β και ενισχύεται από τη φλεγμονώδη απόκριση του ξενιστή. Υπάρχει μια ποικιλία μηχανισμών που εμπλέκονται στην εξέλιξη της ΧΑΠ μερικοί από τους οποίους αλληλοεπικαλύπτονται με την παθοφυσιολογία που παρατηρείται στις βρογχεκτασίες όπως η αποικοδόμηση της εξωκυτταρικής μήτρας από την ελαστάση, που αποδείχθηκε σε ασθενείς με έλλειψη α-1 αντιθρυψίνης (AATD). Η καταστροφή αυτή ενισχύεται περαιτέρω από την έκθεση στον καπνό του τσιγάρου. Τα φλεγμονώδη κύτταρα μπορεί να ενισχύσουν την ίνωση. Η σύνθετη παθογένεια της ΧΑΠ περιλαμβάνει διάφορους μηχανισμούς, οι οποίοι μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την καθοδήγηση κατευθυνόμενων θεραπειών. Οι συχνές παροξύνσεις έχουν αποδειχθεί ότι αποτελούν κακή πρόγνωση σε ασθενείς με ΧΑΠ. Οι ασθενείς με τρεις ή περισσότερες παροξύνσεις ΧΑΠ βρέθηκαν να έχουν υψηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας με αναλογία κινδύνου 4,13. Οι ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ΧΑΠ, που εμφάνισαν συχνότερες παροξύνσεις (>2,2 ετησίως) είχαν σημαντικά ταχύτερη μείωση του βίαιου εκπνεόμενου όγκου αέρα σε 1 δευτερόλεπτο (FEV₁ 40ml/έτος) σε σύγκριση με εκείνους που είχαν λιγότερο συχνές παροξύνσεις. Οι βρογχεκτασίες συσχετίστηκαν με διάφορους παράγοντες, που παρουσίαζαν πιο σοβαρή ΧΑΠ σε αυτές τις μελέτες. Η σοβαρή απόφραξη της ροής αέρα, ορίζεται ως FEV₁ 50% ή λιγότερο, η απομόνωση ενός δυνητικά παθογόνου μικροοργανισμού σε δείγματα πτυέλων και τουλάχιστον μια παρόξυνση ΧΑΠ απαιτούσε εισαγωγή στο νοσοκομείο κατά το παρελθόν έτος οι οποία σχετιζόταν με βρογχεκτασίες. Η συσχέτιση μεταξύ ψευδομονάδας στα πτύελα σε ασθενείς με ΧΑΠ και βρογχεκτασίες, δείχνει πιο σοβαρή ασθένεια, μεγαλύτερο βαθμό μείωσης της αναπνευστικής λειτουργίας και χειρότερα αποτελέσματα. Η συνύπαρξη βρογχεκτασιών σε ασθενείς με ΧΑΠ μπορεί να αντιπροσωπεύει ένα σοβαρότερο φαινότυπο της ΧΑΠ [19].

Στην παρακάτω μελέτη αξιολογείται η επίδραση που έχει η χρόνια ρινοκολπίτιδα (συννοσηρότητα) στον υψηλότερο επιπολασμό και στη σοβαρότητα των βρογχεκτασιών σε ασθενείς

με ΧΑΠ. Η χρόνια ρινοκολπίτιδα συνδέεται στενά με τις βρογχεκτασίες ή τη ΧΑΠ, αλλά είναι άγνωστη αν σχετίζεται με τις βρογχεκτασίες στη ΧΑΠ. Οι ασθενείς αυτής της μελέτης ήταν ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ με ή χωρίς βρογχεκτασίες και καταμετρήθηκαν πόσοι είχαν ρινοκολπίτιδα. Αξιολογήθηκαν οι διαφορές των κυττάρων των πτυέλων οι συγκεντρώσεις μεταλλοπρωτεϊνών (MMP-9) της ιντερλευκίνης (IL) IL-6, IL-8, IL-5. Σύνολο ήταν 136 ασθενείς, εκ των οποίων οι 66 είχαν χρόνια ρινοκολπίτιδα. Ο επιπολασμός των βρογχεκτασιών ήταν 57,6% στους ασθενείς που είχαν χρόνια ρινοκολπίτιδα και 37,1% σε αυτούς χωρίς ρινοκολπίτιδα. Οι ασθενείς με ΧΑΠ και βρογχεκτασίες που είχαν χρόνια ρινοκολπίτιδα εμφάνισαν σημαντικά υψηλότερη βαθμολογία βαρύτητας βρογχεκτασιών από αυτούς χωρίς ρινοκολπίτιδα. Επίσης η ομάδα ΧΑΠ με βρογχεκτασίες και ρινοκολπίτιδα εμφάνισαν μεγαλύτερο ποσοστό ηωσινοφίλων και επιπέδων IL-6 και MMP-9 στα πτύελα σε σύγκριση με την ομάδα χωρίς ρινοκολπίτιδα. Η χρόνια ρινοκολπίτιδα συσχετίστηκε με ΧΑΠ και βρογχεκτασίες και αυτό οφείλεται πιθανώς στην αυξημένη φλεγμονή των αεραγωγών [20]. Η παρακάτω μελέτη παρατήρησης διερεύνησε την ευαισθησία στον μύκητα ασπέργιλλο (*Aspergillus fumigatus*) σε μια κλινική ομάδα 300 ασθενών μη νοσηλευόμενους με ΧΑΠ και 50 πρώην καπνιστές. Μετρήθηκαν από το αίμα η ολική ανοσοσφαιρίνη E (IgE), ανοσοσφαιρίνες E και G (IgE, IgG) έναντι του ασπέργιλλου (A-Fum) με τη μέθοδο Immuno CAP 1000. Η 25 – υδροξύ – βιταμίνη D μετρήθηκε χρησιμοποιώντας ραδιοανοσοπροσδιορισμό (RIA). Τα αποτελέσματα δείχνουν υψηλό επιπολασμό του ασπέργιλλου σε ασθενείς με ΧΑΠ και υπογραμμίζουν τον πιθανό ρόλο στις βρογχεκτασίες που σχετίζονται με τη ΧΑΠ. Συσχέτιση μεταξύ ασπέργιλλου και έλλειψης βιταμίνης D δεν βρέθηκε. Λόγω του αναδρομικού σχεδιασμού αυτής της μελέτης, δεν μπόρεσε να αποδειχθεί μια αιτιώδη σχέση, όμως είναι η πρώτη αναφορά σχετικά με τη συσχέτιση μεταξύ ασπέργιλλου και βρογχεκτασιών στη ΧΑΠ [21].

Επίσης στην παρακάτω αναφερόμενη μελέτη παρουσιάζονται οι παράγοντες που σχετίζονται με τη βρογχεκτασία σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή ΧΑΠ. Καταγράφησαν σε νοσοκομείο του Πεκίνου 190 ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ από τον Ιούλιο του 2008 έως τον Ιούλιο του 2014, εκ των οποίων 87 (45,8%) είχαν βρογχεκτασίες στην αξονική τομογραφία θώρακος υψηλής ευκρίνειας (HRCT). Οι ασθενείς με ΧΑΠ και βρογχεκτασίες σε σύγκριση με τους ασθενείς μόνο με ΧΑΠ ήταν οι περισσότεροι άνδρες, είχαν μικρότερο δείκτη μάζας σώματος (BMI), μεγαλύτερο επιπολασμό από προηγούμενη φυματίωση, σοβαρότερη δύσπνοια, περισσότερες παροξύνσεις, υψηλότερες συγκεντρώσεις στο αίμα C – αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP), ινωδογόνου και ανοσοσφαιρίνης E (T-IgE), όπως και χειρότερη αναπνευστική λειτουργία (FEV1/FVC). Η ανάλυση έδειξε επίσης ότι το φύλο άρρεν, η προηγούμενη φυματίωση και τα αυξημένα επίπεδα T-IgE στον ορό ήταν παράγοντες κινδύνου για συνυπάρχουσα βρογχεκτασία. Πιο συγκεκριμένα, τα επίπεδα της T-IgE συσχετίστηκαν θετικά με την έκταση των βρογχεκτασιών σε ασθενείς με ΧΑΠ. Η υψηλότερη T-IgE ορού, το ανδρικό φύλο και η προηγούμενη φυματίωση αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για

συνυπάρχουσα βρογχεκτασία σε ΧΑΠ. Η συσχέτιση T-IgE με την έκταση των βρογχεκτασιών υποδηλώνει επίσης ότι χρειάζονται περαιτέρω έρευνες για να διερευνηθεί ο πιθανός ρόλος της T-IgE στην παθογένεια των βρογχεκτασιών στη ΧΑΠ. Τα δεδομένα σχετικά με τους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση και τη σοβαρότητα των βρογχεκτασιών στη ΧΑΠ είναι σπάνια. Η συσχέτιση της T-IgE στον όρο με τις βρογχεκτασίες στη ΧΑΠ είναι ένα αξιοσημείωτο εύρημα και ως εκ τούτου χρειάζεται περισσότερη επεξεργασία. Στην παρούσα μελέτη, αν και οι κλινικά εμφανείς αποπικές ασθένειες όπως το άσθμα και η αλλεργική ρινίτιδα αποκλείστηκαν, εξακολουθεί να είναι πιθανό η αύξηση της T-IgE στον ορό να σχετίζεται με υπερευαίσθητες αντιδράσεις των κατώτερων αεραγωγών σε ερεθιστικά αντιγόνα. Είναι ενδιαφέρον ότι οι βρογχεκτασίες βρέθηκαν επίσης σε ασθενείς με υψηλή IgE ορού, αλλά χωρίς αλλεργική βρογχοπνευμονική ασπεργίλλωση, υποδηλώνοντας ότι ένα αυξημένο επίπεδο IgE μπορεί να σχετίζεται με αυξημένη ευαισθησία σε βρογχικές μολύνσεις, που με τη σειρά τους οδηγούν σε βρογχεκτασίες. Μελέτες έχουν δείξει ότι τα αυξημένα επίπεδα IgE συνδέονται με την έλλειψη δραστηριότητας του τύπου T helper 1 (βοηθητικά λεμφοκύτταρα) και την στροφή προς τα T helper 2, υπεύθυνη τόσο για την αλλεργική βρογχοπνευμονική ασπεργίλλωση όσο και για το σύνδρομο υπερ – IgE (hyper – IgE) και μπορεί να είναι ο υποκείμενος μηχανισμός για υποτροπιάζουσες λοιμώξεις και εμφάνιση βρογχεκτασιών σ' αυτές τις συνθήκες. Εντούτοις, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες με επίκεντρο τη συστηματική / τυπική ανισορροπία των αποκρίσεων Th1/Th2 και τη σύνδεσή τους με τις βρογχεκτασίες στη ΧΑΠ για να αποκαλυφθούν οι πιθανοί μηχανισμοί. Επίσης, η πνευμονική φυματίωση είναι μια κοινή αιτία βρογχεκτασιών ιδιαίτερα σε χώρες με υψηλό φορτίο φυματίωσης. Είναι ενδιαφέρον ότι υπάρχει υψηλός επιπολασμός πνευμονικής φυματίωσης σε ασθενείς με ΧΑΠ και η φυματίωση ορίζεται ως παράγοντας κινδύνου για τη ΧΑΠ από την GOLD. Στη συγκεκριμένη μελέτη επίσης αποδείχθηκε ότι το ανδρικό φύλο αποτελεί παράγοντα κινδύνου για τις βρογχεκτασίες σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή ΧΑΠ. Θα μπορούσε να εξηγήσει αυτό το φαινόμενο το υψηλό ποσοστό καπνίσματος σε άνδρες ωστόσο δεν διαπιστώθηκε σημαντική επίδραση του καπνίσματος στην παρουσία και την έκταση των βρογχεκτασιών στη μελέτη. Νεότερα δεδομένα υποδηλώνουν ότι οι ορμόνες φύλου μπορεί να διαδραματίσουν κάποιο ρόλο στην παθογένεια των χρόνιων αναπνευστικών ασθενειών. Τα ανδρογόνα βρέθηκαν να εξασθενίζουν την αλλεργική φλεγμονή τόσο σε ποντίκια όσο και σε ασθματικούς ασθενείς. Μειωμένα επίπεδα τεστοστερόνης βρέθηκαν σε άνδρες με ΧΑΠ, αλλά συνδέονται επίσης και με προγνωστικούς δείκτες για τη σοβαρότητα της φλεγμονής στη ΧΑΠ. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να διευκρινιστεί εάν τα επίπεδα των ορμονών του φύλου σχετίζονται με την ύπαρξη βρογχεκτασιών στη ΧΑΠ. Προοπτικές μελέτες με μεγάλα μεγέθη δείγματος είναι απαραίτητες για την αξιολόγηση των διαχρονικών αλλαγών της IgE και της επίδρασής της στην φυσική πορεία της νόσου [22].

Η επίδραση των βρογχεκτασιών στη φυσική ιστορία της ΧΑΠ έχει αναλυθεί σε δύο πρόσφατες μετα-αναλύσεις. Η ΧΑΠ και οι βρογχεκτασίες είναι πολύ διαδεδομένες στο γενικό πληθυσμό. Στην

Ισπανία, έως 10% του ενήλικου πληθυσμού έχει ΧΑΠ ενώ το 1,5% των ανδρών άνω των 65 ετών έχουν βρογχεκτασίες και ως εκ τούτου μπορούν να συνυπάρχουν και τα δύο. Παρόλο που η διάγνωση της ΧΑΠ βασίζεται στη φυσιολογία και οι βρογχεκτασίες στη μορφολογία και οι δύο ασθένειες μπορεί να οδηγήσουν σε παρόμοιες ανωμαλίες της πνευμονικής λειτουργίας και σε μη ειδικά αναπνευστικά συμπτώματα. Έτσι, υπάρχει ισχυρή πιθανότητα λανθασμένης διάγνωσης για τη ΧΑΠ, επειδή η σπироμέτρηση είναι ευρύτερα διαθέσιμη από τους γιατρούς παρά η αξονική τομογραφία θώρακος, όταν σκέφτονται κυρίως για τη ΧΑΠ. Η σπироμέτρηση είναι η πρωταρχική διαγνωστική εξέταση, όταν αντιμετωπίζουν έναν καπνιστή με βήχα, παραγωγή πτυέλων και δύσπνοια. Από την άλλη το ένα τρίτο των ασθενών με ΧΑΠ που προέρχονται από την πρωτοβάθμια φροντίδα, όταν υποβλήθηκαν σε αξονική τομογραφία θώρακος είχαν και βρογχεκτασίες. Ο επιπολασμός των βρογχεκτασιών σε ασθενείς με ΧΑΠ έχει αναλυθεί σε αρκετές μελέτες με συγκρούμενα αποτελέσματα που κυμαίνονται από 4% έως 72%. Οι μεθοδολογίες που χρησιμοποιήθηκαν σε αυτές τις μελέτες ήταν πολύ διαφορετικές. Διέφεραν τα χαρακτηριστικά των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν (διαφορετική σοβαρότητα της νόσου, μη διαδοχική ένταξη ή ένταξη κατά την διάρκεια παροξύνσεων) και η χρήση των διαγνωστικών κριτηρίων αξονικής τομογραφίας για βρογχεκτασίες. Αυτές οι διαφορές μπορεί εν μέρει να εξηγήσουν τις ανισότητες, που διαπιστώθηκαν στον αναφερόμενο επιπολασμό. Επιπλέον, οι περισσότερες από αυτές τις μελέτες απέκλεισαν ασθενείς με προηγουμένως γνωστές βρογχεκτασίες και ασθενείς με βρογχεκτασίες μόνο σε ένα πνευμονικό τμήμα, καθώς αυτή η περίπτωση μπορεί να βρεθεί σε ένα σημαντικό ποσοστό ηλικιωμένων στο γενικό πληθυσμό ή σε καπνιστές χωρίς απόφραξη αεραγωγών. Πρόσφατα διαπιστώθηκε ότι το 19,9% των υγιών ατόμων είχαν βρογχεκτασίες σε σύγκριση με το 35,1% των σοβαρών ασθενών με ΧΑΠ της ίδιας ηλικίας. Αυτό σημαίνει ότι ο πραγματικός επιπολασμός των βρογχεκτασιών σε ασθενείς με ΧΑΠ μπορεί να υπερεκτιμηθεί και θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν άλλα χαρακτηριστικά της αξονικής τομογραφίας, όπως η πάχυνση των βρογχικών τοιχωμάτων για τη διαφοροποίηση της πραγματικής βρογχεκτασίας στη ΧΑΠ από τις βρογχεκτασίες που σχετίζονται με τη γήρανση. Σε ασθενείς με ΧΑΠ τα χαρακτηριστικά που βρέθηκαν να συνδέονται με υψηλότερο επιπολασμό των βρογχεκτασιών, αφορούν την προχωρημένη ηλικία και τους άνδρες με ιστορικό προηγούμενων παροξυσμών. Οι βρογχεκτασίες που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με ΧΑΠ είναι συνήθως κυλινδρικές (72% - 90%), κυρίως και στις δύο πνευμονικές βάσεις (52% - 81%) και με μέτρια βαθμολογία από τις αιτιολογικές αναλύσεις για τη σοβαρότητα της νόσου. Είναι ενδιαφέρον ότι ένα σταθερό εύρημα είναι η σχέση μεταξύ αυξημένης σοβαρότητας της ΧΑΠ και του υψηλότερου επιπολασμού των βρογχεκτασιών. Η παρουσία βρογχεκτασιών στη ΧΑΠ έχει συσχετιστεί με ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας, μεγαλύτερη παραγωγή πτυέλων, περισσότερες συννοσηρότητες, σοβαρότερη απόφραξη της ροής αέρα, δύσπνοια και περισσότερες παροξύνσεις. Η παρουσία βρογχεκτασιών έχει συσχετιστεί με αύξηση τόσο της τοπικής όσο και της συστηματικής φλεγμονής. Οι ασθενείς με βρογχεκτασίες παρουσιάζουν αύξηση

στις συγκεντρώσεις της IL-8 και της IL-6 στα πτύελα ως αποτέλεσμα του μεγαλύτερου βακτηριακού φορτίου. Επίσης, δύο μελέτες παρατήρησαν αύξηση της ταχύτητας καθίζησης των ερυθρών (ΤΚΕ) και της C – αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) στο περιφερικό αίμα. Μόνο μερικές μελέτες έχουν αναλύσει την επίπτωση της παρουσίας βρογχεκτασιών σε ασθενείς με ΧΑΠ και τα κακά αποτελέσματα. Μια προοπτική μελέτη πραγματοποιήθηκε σε 201 ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ, οι οποίοι παρακολουθήθηκαν για 48 μήνες και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η παρουσία βρογχεκτασιών συνδέεται με μεγαλύτερη θνησιμότητα ανεξάρτητα από την ηλικία, παρουσία συννοσηρότητας ή τη σοβαρότητα της απόφραξης των αεραγωγών. Σε αντίθεση, άλλες δύο μελέτες, μία που πραγματοποιήθηκε με 406 ασθενείς με ΧΑΠ κατά τη διάρκεια μιας σοβαρής παρόξυνσης και μια άλλη με 338 ασθενείς χωρίς προηγούμενες παροξύνσεις, δεν βρέθηκε καμία συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας βρογχεκτασιών και μεγαλύτερης θνησιμότητας. Η ΧΑΠ μπορεί να υπάρξει χωρίς βρογχεκτασίες και αντίστροφα. Ωστόσο, όταν οι βρογχεκτασίες άγνωστης αιτιολογίας εκδηλώνονται σε έναν ασθενή με ΧΑΠ, είναι δύσκολο να γίνει δεκτό ότι είναι απλώς μια συννοσηρότητα που εμφανίστηκε τυχαία. Ο καπνός του τσιγάρου είναι ο κύριος αιτιολογικός παράγοντας για τη ΧΑΠ και διευκολύνει τη χρόνια και οξεία λοίμωξη. Ο ρόλος της λοίμωξης που επιταχύνει την πρόοδο της ΧΑΠ στους καπνιστές και πώς μπορεί να αποτελέσει βασικό παράγοντα στην ανάπτυξη των βρογχεκτασιών, είναι ήδη γνωστό. Είναι λοιπόν λογικό να υποθέσουμε ότι σε μερικούς ανθρώπους οι δύο ασθένειες, η ΧΑΠ και οι βρογχεκτασίες, μπορεί να είναι κλινικές εκδηλώσεις της ίδιας διαδικασίας, δικαιολογώντας τον όρο αλληλοεπικάλυψη ή κλινικός φαινότυπος ΧΑΠ – βρογχεκτασίες. Επιπλέον, παρατηρούμε ότι ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών με βρογχεκτασίες που συμπεριλήφθηκαν σε κλινικές μελέτες ήταν επίσης καπνιστές με χρόνια απόφραξη της ροής του αέρα. Το γεγονός αυτό υπογραμμίζει τη στενή σχέση μεταξύ των δύο, αλλά είναι μια περίπτωση βρογχεκτασιών με απόφραξη της ροής του αέρα ή ΧΑΠ με βρογχεκτασίες. Δυστυχώς, δεν υπάρχουν ακόμη διαχρονικές μελέτες για την επιβεβαίωση αυτή. Παρόλο που η παρουσία βρογχεκτασιών σε ασθενείς με ΧΑΠ συσχετίζεται συνήθως με χρόνια βρογχική λοίμωξη και πιο συχνές παροξύνσεις, η βακτηριακή λοίμωξη δεν καλύπτεται επαρκώς από τη συνήθη θεραπεία για τη ΧΑΠ με βάση την εισπνεόμενη θεραπεία με βρογχοδιασταλτικά με ή χωρίς εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή (ICS). Η αποτελεσματικότητα των ICS στη ΧΑΠ είναι αμφιλεγόμενη, ιδιαίτερα σε ασθενείς με συχνές βακτηριακές παροξύνσεις ή και χαμηλές συγκεντρώσεις ηωσινοφίλων είτε στο αίμα είτε στο βρογχικό έκπλυμα, όπως μπορεί να συμβαίνει σε ασθενείς με σχετιζόμενη βρογχεκτασία. Στην πραγματικότητα, τα ICS δεν ενδείκνυνται ως θεραπεία συντήρησης για τις βρογχεκτασίες, σύμφωνα με τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες της GOLD. Έχουν υπάρξει μελέτες σχετικά με τη θεραπεία των βρογχεκτασιών που περιλαμβάνουν ενήλικες καπνιστές με απόφραξη της ροής του αέρα, η οποία που δεν είναι πλήρως αναστρέψιμη και παρόμοια με τη ΧΑΠ. Από τις μελέτες αυτές μπορούμε να υποθέσουμε ότι η χρήση μακροπρόθεσμα μακρολιδίων ή εισπνεόμενων αντιβιοτικών θα

μπορούσε να είναι ευεργετική στη μείωση των παροξύνσεων σε αυτούς τους ασθενείς. Πρέπει όμως να ληφθούν υπόψη κι άλλες στρατηγικές, όπως η αναπνευστική φυσικοθεραπεία [23].

Η κατανόηση βρογχεκτασιών στη ΧΑΠ είναι σημαντική για την πρόληψη της εξέλιξης της νόσου. Δεκατέσσερις μελέτες παρατήρησης σύγκριναν, μεταξύ ασθενών με ΧΑΠ και βρογχεκτασίες και ασθενών μόνο με ΧΑΠ, τον κίνδυνο παροξυσμού, την απομόνωση δυνητικά παθογόνων μικροοργανισμών και τη θνησιμότητα. Η παρουσία βρογχεκτασιών σε ασθενείς με ΧΑΠ συσχετίστηκε με συχνότερες παροξύνσεις, απομόνωση δυνητικά παθογόνων μικροοργανισμών σοβαρή απόφραξη των αεραγωγών και θνησιμότητα. Σε αυτήν τη μετα-ανάλυση διαπιστώθηκε ότι οι βρογχεκτασίες, διαγνωσμένες με αξονική θώρακος, ήταν κοινές σε ασθενείς με ΧΑΠ και οι ασθενείς αυτοί ήταν πιο πιθανό να έχουν παροξυσμούς ή μεγαλύτερο χρόνο ανάκαμψης από παροξυσμούς. Είχαν επίσης υψηλότερο κίνδυνο για απομόνωση δυνητικά παθογόνων μικροοργανισμών (PPM), συμπεριλαμβανομένης της ψευδομονάδας (*Pseudomonas aeruginosa*) στα πτύελα και πιο σοβαρή απόφαση της ροής του αέρα στη σπιρομέτρηση από άτομα χωρίς βρογχεκτασίες. Τέλος, οι ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) και βρογχεκτασίες μπορεί να έχουν υψηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας. Οι παροξύνσεις της ΧΑΠ είναι σημαντικές κατά τη διάρκεια της νόσου, επειδή έχουν αρνητικό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής του ασθενούς, επιταχύνουν τη μείωση της αναπνευστικής λειτουργίας και σχετίζονται με τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα. Η πιο συνηθισμένη αιτία παροξύνσεων της ΧΑΠ θεωρείται ότι είναι η λοίμωξη της αναπνευστικής οδού. Οι υποτροπιάζουσες παροξύνσεις στη ΧΑΠ σχετίζονται με την παρουσία αυξημένου βακτηριακού και φλεγμονώδους φορτίου των αεραγωγών. Σε αυτή τη μετα-ανάλυση διαπιστώθηκε ότι η παρουσία βρογχεκτασιών σε ασθενείς με ΧΑΠ σχετίζεται επίσης με την απομόνωση των δυνητικά παθογόνων μικροοργανισμών (PPM). Η παρουσία βακτηριδίων στους κατώτερους αεραγωγούς της ΧΑΠ επηρεάζει τους μηχανισμούς άμυνας των ξενιστών, οι οποίοι έχουν ως αποτέλεσμα τη διάσπαση της ακεραιότητας των επιθηλιακών κυττάρων και τη φλεγμονή, την περαιτέρω δομική βλάβη των αεραγωγών, που θα μπορούσε να είναι ο μηχανισμός για μεγαλύτερες και πιο σοβαρές παροξύνσεις ΧΑΠ. Μια ατελής αντιμετώπιση της βακτηριακής λοίμωξης ή του βακτηριακού αποικισμού θεωρείται ότι είναι ένας κίνδυνος υποτροπής. Ως εκ τούτου κατάλληλες και αποτελεσματικές αντιβιοτικές θεραπείες για βακτηριακή λοίμωξη σε παρόξυνση ΧΑΠ με βρογχεκτασίες μπορεί να είναι σημαντικές στην πρόληψη παροξυσμών και υποτροπών. Ωστόσο, μέχρι σήμερα δεν έχουν τεκμηριωθεί οι κατάλληλες μέθοδοι για την εξάλειψη των βακτηρίων, ιδιαίτερα για εκείνους με χρόνια αποικισμό βακτηρίων. Επομένως, η παρουσία βρογχεκτασιών δεν είναι απλά ακτινολογικό εύρημα, αλλά έχει πραγματικό αντίκτυπο στην ίδια τη ΧΑΠ και μπορεί να έχει προγνωστική αξία στην αξιολόγηση και τη διαχείριση της νόσου. Η σχέση αιτίου – αποτελέσματος μεταξύ βρογχεκτασιών και ΧΑΠ εξακολουθεί να είναι αμφιλεγόμενη. Είναι πιθανό ότι η χρόνια μόλυνση από βακτήρια στους αεραγωγούς της ΧΑΠ μπορεί να σχηματίζει ένα φαύλο κύκλο της δομικής βλάβης, απώλεια της ακεραιότητας των επιθηλιακών

κυττάρων, διαταραγμένη βλεννοκροσσώτη κάθαρση και υπερέκκριση βλέννας, η οποία οδηγεί σε περαιτέρω βλάβη του βλεννογόνου και της φλεγμονής. Η συνεχής φλεγμονή των αεραγωγών με επακόλουθο τραυματισμό και αναδιάταξη μπορεί να προκαλέσει βρογχεκτασίες. Η μετα-ανάλυση αυτή έχει αρκετές δυνάμεις, διότι παρέχει τα πιο ολοκληρωμένα στοιχεία όσον αφορά τη σχέση μεταξύ βρογχεκτασιών και ΧΑΠ και των κλινικών αποτελεσμάτων. Έχει όμως και περιορισμούς, διότι δεν ήταν δυνατόν να βαθμολογηθεί η ΧΑΠ με μέτρηση της αναπνευστικής λειτουργίας σε όλες τις μελέτες και επομένως δεν μπορεί να υπολογιστεί ο ακριβής επιπολασμός των βρογχεκτασιών σε διάφορα στάδια της ΧΑΠ. Επίσης, υπάρχουν περιορισμοί στη μεθοδολογική ποιότητα των συμπεριλαμβανόμενων μελετών, διότι δε βρέθηκε πιθανή μεγάλη μελέτη Κοόρτης. Οι συμπεριλαμβανόμενες μελέτες ήταν σχετικά μικρού μεγέθους και οι περισσότεροι από τους ασθενείς είχαν μέτρια έως σοβαρή απόφραξη των αεραγωγών. Παρόλ' αυτά η μελέτη διαθέτει δεδομένα που είναι επαρκή για να είναι αξιόπιστα. Έτσι, η μελέτη αυτή αποδεικνύει τη συσχέτιση μεταξύ βρογχεκτασιών και των κακών αποτελεσμάτων στη ΧΑΠ. Έχει σημαντικές συνέπειες για την τρέχουσα πρακτική και την προσέγγισή μας στην αξιολόγηση και τη διαχείριση της ΧΑΠ, διότι ασθενείς με ΧΑΠ και συνυπάρχουσες βρογχεκτασίες μπορούν να επωφεληθούν από συγκεκριμένες θεραπείες. Για τη βελτίωση των συμπτωμάτων και τη μείωση των μελλοντικών κινδύνων, αυτή η υποομάδα ασθενών μπορεί να χρειαστεί περισσότερες κατευθυνόμενες θεραπείες που στοχεύουν στην παραγωγή χρόνιας βλέννης και στη βακτηριακή λοίμωξη των αεραγωγών, πέραν των συνιστώμενων θεραπειών για τη ΧΑΠ [24]. Θεραπείες χρήσιμες στη ΧΑΠ μπορεί να μην είναι ευρέως αποτελεσματικές στις βρογχεκτασίες και αντιστρόφως. Για παράδειγμα, τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή χρησιμοποιούνται ευρέως στη ΧΑΠ, αλλά δεν συνιστώνται για τους περισσότερους ασθενείς με βρογχεκτασίες. Σε αντίθεση, εισπνεόμενα αντιβιοτικά έχουν όφελος και προτείνονται στις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση των βρογχεκτασιών, αλλά δεν χρησιμοποιούνται συνήθως σε σταθερή ΧΑΠ. Επίσης, οι κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν για τις βρογχεκτασίες 14 ημέρες αντιβιοτική θεραπεία στις παροξύνσεις, αλλά στη ΧΑΠ σημαντικά μικρότερη [25].

Η ακόλουθη μελέτη συμπεριέλαβε ασθενείς αναδρομικά στην πρώτη εισαγωγή τους στο νοσοκομείο για παροξυσμό ΧΑΠ χρησιμοποιώντας την ταξινόμηση των νοσημάτων (ICD-10). Οι ασθενείς με ΧΑΠ, που έγιναν δεκτοί ήταν αυτοί που είχαν την πρώτη παρόξυνση από το 1998 έως το 2008 και εντοπίστηκαν αναδρομικά με την ταξινόμηση ICD-10 κωδικοί όπως: J44 0,1,8,9. Οι ασθενείς με κατάλληλη αξονική τομογραφία βαθμολογήθηκαν για τη βαρύτητα των βρογχεκτασιών του εμφυσήματος και της πάχυνσης των βρογχικών τοιχωμάτων (BWT), ταξινομημένοι σε κλίμακα από το 0 έως 5 (0 – απουσία, 1 - ελάχιστα, 2 – ήπια, 3 – μέτρια, 4- σοβαρή). 2.414 ασθενείς έγιναν δεκτοί κατά την περίοδο της αναδρομικής μελέτης. Από τα αποτελέσματα, οι ασθενείς με βρογχεκτασίες όπου ανήκαν στην κλίμακα 4 – σοβαρή, οι στατιστικές αναλύσεις έδειξαν ότι πέρασαν

περισσότερες μέρες σε νοσοκομείο. Ωστόσο δεν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές γι' αυτούς, που είχαν εμφύσημα ή πάχυνση βρογχικών τοιχωμάτων, καθώς επίσης και για την ηλικία και το φύλο. Ο χρόνος επιβίωσης ήταν μικρότερος στους ασθενείς με σοβαρές βρογχεκτασίες. Επίσης, οι ασθενείς με ΧΑΠ και σοβαρές βρογχεκτασίες είχαν εκπληκτικά μικρή απόφραξη της ροής του αέρα, μικρό υπολοιπόμενο όγκο (RV) και ολική ζωτική χωρητικότητα (TLC). Σε ασθενείς με ΧΑΠ και βρογχεκτασίες-ανεξαρτήτως βαρύτητας των βρογχεκτασιών-η στατιστική ανάλυση ανέδειξε απομόνωση ψευδομονάδας στα πτύελά τους (*Pseudomonas aeruginosa*), αυξάνοντας τις παροξύνσεις και τις ημέρες νοσηλείας τους. Για τις βρογχεκτασίες η μελέτη έδειξε ότι η κάθαρση των αεραγωγών είναι ένα βασικό συστατικό της θεραπείας με τεχνικές αναπνευστικής φυσικοθεραπείας και βλεννολυτικών παραγόντων και υπάρχουν αυξανόμενα στοιχεία για την προφύλαξη τόσο από το στόμα όσο και τα εισπνεόμενα αντιβιοτικά. Πρόσφατη επισκόπηση του Cochrane διαπίστωσε ότι οι τεχνικές απομάκρυνσης (αναπνευστική φυσικοθεραπεία) των αεραγωγών έχουν ένα μικρό όφελος όσον αφορά στην βελτίωση της ποιότητας ζωής και τη μείωση της νοσηλείας σε ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ. Αυτές οι θεραπείες σε ασθενείς με ΧΑΠ και συνύπαρξη βρογχεκτασιών μπορεί να αυξήσουν το όφελος από την αναλογία κινδύνου/κόστους της θεραπείας, αν και η στρατηγική αυτή χρειάζεται περισσότερη έρευνα. Τα ευρήματα της αναδρομικής μελέτης δείχνουν ότι οι βρογχεκτασίες, που σχετίζονται με τη ΧΑΠ, είναι σημαντικές για την κλινική πορεία της ΧΑΠ, ανεξάρτητα από το εμφύσημα και την πάχυνση των βρογχικών τοιχωμάτων. Περαιτέρω μελέτες χρειάζονται για να κατανοήσουμε την αιτιολογία και την παθογένεση των βρογχεκτασιών στη ΧΑΠ και να καθοριστούν στρατηγικές για τη θεραπεία και την πρόληψη [26].

Η αποτελεσματικότητα της αγωγής εκκρίζωσης ψευδομονάδας από τα πτύελα ενηλίκων ασθενών με βρογχεκτασίες εξετάστηκε σε μια μελέτη με 64 ασθενείς, που είχαν μία τουλάχιστον προσπάθεια εκκρίζωσης. Το 63% των ασθενών, δηλαδή οι 39, έλαβαν τρεις φορές την εβδομάδα από του στόματος αζιθρομυκίνη 500 mg. Το 84% των ασθενών, δηλαδή οι 54, έλαβαν με νεφελοποίηση κολιστίνη. Το πιο συχνό σχήμα - που χρησιμοποιήθηκε στους 27 ασθενείς - ήταν ο συνδυασμός με νεφελοποιητή για 3 εβδομάδες. Συνολικά, το ποσοστό επιτυχίας εκκρίζωσης της ψευδομονάδας ήταν 52% και αυτών που δεν υποτροπίασαν για ένα χρόνο ήταν 70%. Οι συνδυασμοί θεραπευτικής αγωγής με νεφελοποίηση κολιστίνης ήταν πιο αποτελεσματική απ' ό,τι μόνο με συστηματικά αντιβιοτικά. Η ενδοφλέβια χορήγηση σιπροφλοξασίνης δεν υπερείχε σε σύγκριση με - από του στόματος - χορήγηση στην ομάδα των ασθενών, που έλαβαν και νεφελοποίηση κολιστίνης. Επιπρόσθετα, η αποτελεσματικότητα της από του στόματος χορήγησης σιπροφλοξασίνης περισσότερο από τρεις εβδομάδες δεν διέφερε με αυτή με εκείνη σε μικρότερες περιόδους θεραπείας, λιγότερο από τρεις εβδομάδες. Η ηλικία, το φύλο, η αναπνευστική λειτουργία και η διάρκεια

της λοίμωξης πριν την εκκρίζωση ήταν παρόμοιες μεταξύ των ομάδων. Η συχνή χρήση της αζιθρομυκίνης ήταν μεταξύ των ασθενών που εκκρίζώθηκε επιτυχώς η λοίμωξη με ψευδομονάδα. Η μελέτη αυτή δείχνει ότι στο σχήμα εκκρίζωσης της ψευδομονάδας με εισπνεόμενα και συστηματικά αντιβιοτικά, αυτά είναι πιο αποτελεσματικά απ' ό,τι η θεραπεία χωρίς εισπνεόμενα αντιβιοτικά [27].

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΚΟΠΟΣ

Συχνά ασθενείς με ΧΑΠ έχουν και βρογχεκτασίες. Στόχος αυτής της αναδρομικής μελέτης είναι να αξιολογήσει την προγνωστική αξία των βρογχεκτασιών σε ασθενείς με ΧΑΠ. Όλο και περισσότερο τα τελευταία χρόνια αναφέρεται το σύνδρομο αλληλοεπικάλυψης βρογχεκτασιών και ΧΑΠ. Το γεγονός ότι πολλές φορές υποδιαγνώσκονται οι βρογχεκτασίες σε ασθενείς με ΧΑΠ, κάνει περισσότερο επιτακτική την ανάγκη για λεπτομερέστερη διερεύνηση πρωτοδιαγνωσθέντων ασθενών με ΧΑΠ.

Η συνύπαρξη βρογχεκτασιών σε ασθενείς με ΧΑΠ προδιαθέτει για διαφορετική θεραπευτική προσέγγιση και πορεία της νόσου. Όταν υποδιαγιγνώσκονται, τότε οδηγούμαστε σε ελλιπή θεραπευτική αντιμετώπιση. Θεραπείες χρήσιμες στη ΧΑΠ μπορεί να μην είναι αποτελεσματικές όταν συνυπάρχουν και βρογχεκτασίες και το αντίστροφο. Η συνύπαρξη βρογχεκτασιών σε ασθενείς με ΧΑΠ προβλέπει χειρότερη πρόγνωση[8]. Για τους ασθενείς και με τις δύο διαγνώσεις υπάρχει ανάγκη να κατανοήσουμε περισσότερα για την κατάσταση ειδικά όσον αφορά την επιδημιολογία, την πορεία και την θεραπεία[6]. Έτσι, πρέπει να οριοθετηθεί αν η κύρια διάγνωση είναι η ΧΑΠ με δευτερεύουσες αλλαγές βρογχεκτασιών ή πρωτογενείς βρογχεκτασίες με δευτερογενή σταθερή απόφραξη των αεραγωγών που ίσως θεωρείται και ένας δείκτης της σοβαρότητας της νόσου σε βρογχεκτασίες [7].

Η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) είναι μια από τις κύριες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας σε ολόκληρο τον κόσμο. Οι παθολογικές και δομικές ανωμαλίες και τα κλινικά χαρακτηριστικά ποικίλλουν σημαντικά μεταξύ των ασθενών παρά το γεγονός ότι έχουν παρόμοια αναπνευστική λειτουργία. Ο εντοπισμός ομάδων ασθενών με μοναδικά ειδικά χαρακτηριστικά και κλινικά συμπτώματα είναι απαραίτητος για την καθοδήγηση της θεραπείας και της διαχείρισης της ΧΑΠ, ειδικά για εκείνους που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο για παροξυσμό και θνησιμότητα, στους οποίους θα μπορούσε να εξεταστεί μια συγκεκριμένη παρέμβαση. Οι υποκείμενες δομικές αλλαγές στη ΧΑΠ, όπως οι βρογχεκτασίες μπορούν επίσης να τροποποιήσουν τη σοβαρότητα της επιδείνωσης και να συμβάλουν στη νοσηρότητα που σχετίζεται με παροξύνσεις. Βρογχεκτασίες και ΧΑΠ έχουν κοινά χαρακτηριστικά, όπως ο χρόνιος βήχας, η παραγωγή πτυέλων, η ευαισθησία σε υποτροπιάζουσες παροξύνσεις και η ατελής αναστρέψιμη απόφραξη της ροής του αέρα. Αρκετές μελέτες έχουν αποκαλύψει σύνδεση μεταξύ βρογχεκτασιών και ΧΑΠ. Αναφέρουν ότι η παρουσία βρογχεκτασιών σε ασθενείς με ΧΑΠ σχετίζεται με αυξημένη βρογχική φλεγμονή, συχνό αποικισμό

των αεραγωγών από δυνητικά παθογόνους μικροοργανισμούς (PPM), συχνές παροξύνσεις και σοβαρή απόφραξη των αεραγωγών. Επομένως, η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και οι βρογχεκτασίες είναι δύο διαφορετικές, αλλά συναφείς ασθένειες που εμφανίζονται ξεχωριστά αλλά μπορούν να συνυπάρχουν [24].

Η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια είναι ένα σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας το οποίο αναμένεται να αυξηθεί σε μεγάλο βαθμό στο μέλλον. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) προβλέπει, ότι η ΧΑΠ θα καταστεί η τρίτη αιτία θανάτου παγκοσμίως έως το 2030. Η ΧΑΠ και οι βρογχεκτασίες είναι και οι δύο ασθένειες με ίδια κλινικά συμπτώματα και η σχέση μεταξύ αυτών των δύο νοσούντων ασθενειών είναι ασαφής. Το ερώτημα είναι εάν η συνυπάρχουσα ασθένεια έχει επιπτώσεις στην πορεία, πρόγνωση και θεραπεία. Η τρέχουσα αναδρομική μελέτη ερευνά τη σχέση μεταξύ ΧΑΠ και βρογχεκτασιών. Η διάγνωση των βρογχεκτασιών στη ΧΑΠ έχει αντίκτυπο στις θεραπευτικές μεθόδους, όπως η ασφάλεια των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών, η ανάγκη για εισπνεόμενα αντιβιοτικά, η θεραπεία συντήρησης με μακρολίδια και η αντιμικροβιακή διαχείριση των παροξυσμών. Η παρουσία βρογχεκτασιών επηρεάζει τα κλινικά και λειτουργικά χαρακτηριστικά, την πρόγνωση και την ανταπόκριση στη θεραπεία της ΧΑΠ; Και ποιος ο ρόλος της χρόνιας βρογχικής μόλυνσης και των παροξύνσεων;

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Η αναδρομική μελέτη συνέλεξε στοιχεία από 12 ασθενείς διαγνωσμένους με ΧΑΠ από τον Ιανουάριο του 2010 έως το Δεκέμβριο του 2015, στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας σε πνευμονολογικό ιατρείο στην περιοχή της Θράκης. Μεταξύ 2010 και 2015 αξιολογήθηκαν η συχνότητα και η διάρκεια των παροξύνσεων, η απομόνωση στα πτύελα δυνητικά παθογόνων μικροοργανισμών- συμπεριλαμβανομένης της ψευδομονάδας- η αναπνευστική τους λειτουργία και οι επιπτώσεις των βρογχεκτασιών σε ασθενείς με ΧΑΠ, καθώς και η θεραπεία τους. Η κατάταξη των ασθενών με ΧΑΠ έγινε βάση της ύπαρξης ή μη βρογχεκτασιών. 4 ασθενείς με ΧΑΠ και βρογχεκτασίες ανήκαν στην πρώτη ομάδα, ενώ στη δεύτερη ομάδα συμπεριλαμβάνονται 8 ασθενείς με ΧΑΠ χωρίς βρογχεκτασίες. Η διάγνωση των βρογχεκτασιών ή μη επιβεβαιώθηκε με αξονική τομογραφία θώρακος υψηλής ευκρίνειας (HRCT) και οι δώδεκα ασθενείς είχαν αξονική τομογραφία θώρακος υψηλής ευκρίνειας με την πρωτοδιάγνωση της ΧΑΠ. Άρα, η ομάδα με τις βρογχεκτασίες αποτελείται από ασθενείς με ΧΑΠ με δευτερεύουσες αλλαγές βρογχεκτασιών και όχι πρωτογενείς βρογχεκτασίες με δευτερογενή σταθερή απόφραξη των αεραγωγών. Οι δύο ομάδες λοιπόν είναι οι ακόλουθες: οι ασθενείς με ΧΑΠ οι οποίοι είχαν βρογχεκτασίες και οι ασθενείς με ΧΑΠ που δεν είχαν βρογχεκτασίες.

Στην αναδρομική μελέτη περιελήφθησαν γενικές και ανθρωπομετρικές πληροφορίες όπως η ηλικία, το φύλο και ο δείκτης μάζας σώματος (BMI) Το BMI είναι ο λόγος του βάρους δια του ύψους στο τετράγωνο ($BMI = \text{Βάρος} / \text{Υψος}^2$). Επίσης, το ιστορικό καπνίσματος, ως δείκτης καπνίσματος,

πακέτα/έτη (pack/years) θα πρέπει να ορίζεται ο αριθμός των πακέτων που καπνίστηκαν ανά ημέρα πολλαπλασιαζόμενα με τον αριθμό των ετών καπνίσματος. Σημαντική παράμετρος ο έλεγχος της αναπνευστικής λειτουργίας με σπιρομέτρηση, ο βίαιος εκπνεόμενος όγκος αέρα στο πρώτο δευτερόλεπτο (FEV_1), η βίαιη ζωτική χωρητικότητα (FVC) και ο λόγος $FEV_1/FVC < 70\%$ μετά βρογχοδιαστολή κατά GOLD, με την πρωτοδιάγνωση της ΧΑΠ με ή χωρίς βρογχεκτασίες, καθώς και κατά την πορεία της νόσου καθ' όλη τη διάρκεια της πενταετούς αναδρομικής μελέτης. Καταγράφηκαν ο αριθμός των παροξύνσεων στην πενταετία, η διάρκειά τους σε εβδομάδες, καθώς και αν χρειάστηκε νοσηλεία σε πνευμονολογική κλινική του νοσοκομείου. Στις παροξύνσεις όλοι είχαν ελεγχθεί με δείγματα πτυέλων. Η συλλογή των πτυέλων έγινε από τους ίδιους. Ζητήθηκε να είναι πρωινά πτύελα και εντός μέγιστης προθεσμίας 2 ωρών μετά τη συλλογή να προσκομισθούν σε μικροβιολογικό εργαστήριο. Δείγματα πτυέλων έγιναν δεκτά εφόσον περιείχαν λιγότερα από 10 πλακώδη επιθηλιακά κύτταρα και περισσότερα από 25 πυοσφαίρια ανά χαμηλής ισχύος πεδίου. Επίσης ζητήθηκε τα πτύελα να προσκομισθούν στο ίδιο μικροβιολογικό εργαστήριο. Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν και οι συννοσηρότητες, που πολλές φορές δυσκολεύουν ακόμα περισσότερο την ανάρρωση των ασθενών με ΧΑΠ στις παροξύνσεις όπως επίσης και στον έλεγχο των συμπτωμάτων και της ποιότητας ζωής σε περιόδους με ή χωρίς παροξύνσεις. Ο έλεγχος των συμπτωμάτων τους έγινε με ερωτηματολόγια CAT (COPD Assessment Test) τόσο κατά τις παροξύνσεις όσο και κατά τη διάρκεια χωρίς παροξύνσεις σε σταθερή κατάσταση. Σημειώνεται επίσης η θεραπευτική αντιμετώπιση τόσο σε σταθερή κατάσταση όσο και κατά την διάρκεια των παροξύνσεων και η ύπαρξη ή μη αναπνευστικής φυσικοθεραπείας συμπεριλαμβανομένων και προγραμμάτων πνευμονικής αποκατάστασης.

Για την στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το SPSS 18. Τα δεδομένα καταγράφηκαν ως η μέση και τυπική απόκλιση στην περίπτωση των ποσοτικών μεταβλητών και ως οι απόλυτοι αριθμοί και τα ποσοστά στην περίπτωση των ποιοτικών μεταβλητών. Η δοκιμή Kolmogorov – Smirnov χρησιμοποιήθηκε για να αναλυθεί η κατανομή των μεταβλητών. Για τον έλεγχο της κανονικότητας σε δείγματα που δεν είναι μεγάλα ($n < 300$), όπως της παρούσας μελέτης, χρησιμοποιήθηκε το τεστ Kolmogorov – Smirnov. Εάν το τεστ οδηγεί σε αποτέλεσμα που είναι στατιστικά σημαντικό ($p < 0,05$) τότε διαγράφεται η υπόθεση ότι η καμπύλη είναι κανονική. Στις συγκεκριμένες περιπτώσεις από τα τεστ Kolmogorov – Smirnov προκύπτει μη στατιστικά σημαντικό επίπεδο εμπιστοσύνης ($p < 0,05$), άρα αποδεχόμαστε την υπόθεση ότι η καμπύλη είναι κανονική. Για να εξετασθούν εάν υπήρχαν διαφορές σε μια ποσοτική μέτρηση (συνεχούς τύπου) μεταξύ ατόμων δύο διαφορετικών ομάδων, χρησιμοποιήθηκε t-test για ανεξάρτητα δείγματα (independent samples t-test). Οι αναλύσεις των δεδομένων περιελάμβαναν τον έλεγχο των διαφορών στην σπιρομέτρηση της FEV_1 και της FVC ανάμεσα στην πρώτη ομάδα (ΧΑΠ με βρογχεκτασίες) και την δεύτερη ομάδα (ΧΑΠ σε σταθερή κατάσταση). Επειδή το δείγμα δεν είναι μεγάλο ($n < 300$), μόνο 12 ασθενείς, χρησιμοποιήθηκε το τεστ

Kolmogorov – Smirnov (Test of Normality) για τον έλεγχο της κανονικότητας και στη συγκεκριμένη ανάλυση για FEV₁ και FVC είναι sig.=0,200 ($p>0,05$) όπου οι τιμές προέρχονται από πληθυσμό με κανονική κατανομή. Η ανάλυση συσχέτισης Pearson's χρησιμοποιήθηκε για να εξεταστεί η σχέση μεταξύ δύο ποσοτικών (συνεχών) μεταβλητών, μεταξύ των αριθμών των παροξύνσεων στην πενταετία και του βίαιου εκπνεόμενου όγκου αέρα σε 1 δευτερόλεπτο (FEV₁) της σπιρομέτρησης σε σταθερή κατάσταση μεταξύ της πρώτης και της δεύτερης ομάδας. Το τεστ Kolomogorov - Smirnov (Test of Normality) για τις παροξύνσεις είναι μη στατιστικό σημαντικό $p=0,08$ ($p>0.05$) και για τον FEV₁ επίσης μη στατιστικά σημαντικό $p=0,200$ ($p>0.05$).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στην αναδρομική μελέτη καταγράφηκαν τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών που έλαβαν μέρος. Στην πρώτη ομάδα στους ασθενείς με ΧΑΠ και βρογχεκτασίες περιλαμβάνονταν μόνο άνδρες(4/0), ενώ στη δεύτερη ομάδα, ασθενείς μόνο με ΧΑΠ, ήταν και άνδρες και γυναίκες με αναλογία ανδρών και γυναικών 5/3, δηλαδή περισσότεροι άνδρες με ποσοστό 62,5% ανδρών και 37,5% γυναικών (ΠΙΝΑΚΑΣ 1). Και στις δύο ομάδες οι ασθενείς ήταν καπνιστές. Ο μέσος όρος των τσιγάρων στην πρώτη ομάδα μετρημένα ως πακέτα/έτη (pack/years) ήταν $M=22,5$ με τυπική απόκλιση $SD=18,92$, ενώ στη δεύτερη ομάδα ο μέσος όρος των τσιγάρων πακέτα/έτη (pack/years) ήταν $M=48,93$ με τυπική απόκλιση $SD=33,9$ (ΠΙΝΑΚΑΣ 1).Ο μέσος όρος ηλικίας σε έτη στην πρώτη ομάδα ΧΑΠ με βρογχεκτασίες ήταν $M=66,75$ με τυπική απόκλιση $SD=11,38$, ενώ ο μέσος όρος ηλικίας στην δεύτερη ομάδα με ΧΑΠ ήταν $M=54,62$ με την τυπική απόκλιση $SD=6,92$ (ΠΙΝΑΚΑΣ 1). Ο μέσος όρος του δείκτη μάζας σώματος (BMI) ήταν $M=26,26$ kg/m^2 και τυπική απόκλιση $SD=4,517$, ενώ για τη δεύτερη ομάδα με ΧΑΠ ο μέσος όρος(BMI) ήταν $M=29,34$ kg/m^2 με την τυπική απόκλιση $SD=9,44$ (ΠΙΝΑΚΑΣ 1). Ο έλεγχος της αναπνευστικής λειτουργίας έγινε με σπιρομέτρηση και καταγράφησαν ο βίαιος εκπνεόμενος όγκος αέρα σε ένα δευτερόλεπτο (FEV₁) και η βίαιη ζωτική χωρητικότητα (FVC). Ο μέσος όρος της FEV₁ στην πρώτη ομάδα ήταν $M=40\%$ με τυπική απόκλιση $SD=10,95$ και ο μέσος όρος της FVC ήταν $M=55,75\%$ με τυπική απόκλιση $SD=12,68$, ενώ ο μέσος όρος στην δεύτερη ομάδα της FEV₁ ήταν $M=62,72\%$ με τυπική απόκλιση $SD=14,21$ και ο μέσος όρος της FVC ήταν $M=82,25\%$ με τυπική απόκλιση $SD=15,24$ (ΠΙΝΑΚΑΣ 2). Κατά την διάρκεια περιόδων χωρίς παρόξυνση (σταθερή κατάσταση), είχαν συμπληρωθεί από τους ασθενείς τα ερωτηματολόγια CAT (COPD Assessment Test), που μας δίνουν πληροφορίες για την κατάσταση της υγείας τους λόγω ΧΑΠ στην καθημερινή ζωή τους, δηλαδή τα συμπτώματά τους λόγω ΧΑΠ. Τα ίδια ερωτηματολόγια συμπληρώθηκαν και κατά τη διάρκεια παροξύνσεων. Στην πρώτη ομάδα ο μέσος όρος CAT ήταν $M= 5,25$ με τυπική απόκλιση $SD=2,21$ ενώ στη δεύτερη ομάδα ο μέσος όρος CAT ήταν $M=8,75$ με τυπική απόκλιση $SD=5,65$ σε σταθερή κατάσταση (ΠΙΝΑΚΑΣ 2). Κατά τη διάρκεια των παροξύνσεων στην πρώτη ομάδα ο μέσος όρος CAT ήταν $M=27,75$ με τυπική απόκλιση $SD=11,95$ ενώ στη δεύτερη ομάδα ο μέσος όρος CAT ήταν $M=18,37$ με τυπική απόκλιση

SD=7,26 (ΠΙΝΑΚΑΣ 2). Κατά τη διάρκεια της πενταετούς αναδρομικής μελέτης καταμετρήθηκαν οι παροξύνσεις τόσο στην πρώτη ομάδα (ΧΑΠ με βρογχεκτασίες) όσο και στη δεύτερη ομάδα (ΧΑΠ). Ο μέσος όρος παροξύνσεων κατά την πενταετία στην πρώτη ομάδα ήταν $M=8$ με τυπική απόκλιση $SD=5,71$ στην πενταετία, ενώ στη δεύτερη ομάδα ο μέσος όρος παροξύνσεων κατά την πενταετία ήταν $M=4,5$ με τυπική απόκλιση $SD=3,1$ (ΠΙΝΑΚΑΣ 2). Η διάρκεια των παροξύνσεων αυτών καταγράφηκε σε εβδομάδες και ο μέσος όρος στην πρώτη ομάδα σε εβδομάδες σε κάθε παρόξυνση ήταν $M=2,25$ με τυπική απόκλιση $SD=1,4$ ενώ ο μέσος όρος στη δεύτερη ομάδα σε εβδομάδες σε κάθε παρόξυνση ήταν $M=1,25$ με τυπική απόκλιση $SD=4,6$ (ΠΙΝΑΚΑΣ 2). Έγινε σύγκριση των τσιγάρων σε πακέτα/έτη μεταξύ ασθενών ΧΑΠ με βρογχεκτασίες και ασθενών μόνο με ΧΑΠ, χρησιμοποιώντας t-test για εξαρτημένα δείγματα (independent samples t-test) για να εξετασθεί αν υπάρχουν διαφορές μεταξύ τους. Από τα αποτελέσματα προέκυψε ότι δεν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές για τα πακέτα ανά έτη τσιγάρων μεταξύ της πρώτης ομάδας (ΧΑΠ με βρογχεκτασίες και της δεύτερης ομάδας (ΧΑΠ) $t(10)=-1,430, p=0,183$ (ΠΙΝΑΚΑΣ 1). Το ίδιο ακολουθήθηκε και για την ηλικία και για τον δείκτη μάζας σώματος μεταξύ των δύο ομάδων. Από τα αποτελέσματα προέκυψαν ότι υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην ηλικία μεταξύ της πρώτης και της δεύτερης ομάδας $t(10)=2,326, p=0,042$ οι ασθενείς με ΧΑΠ και βρογχεκτασίες είχαν μέσο όρο ηλικίας σε έτη $M=66,75, SD=11,38$ ενώ με ΧΑΠ $M=54,62, SD=6,92$ (ΠΙΝΑΚΑΣ 1). Ενώ για τον δείκτη μάζας σώματος δεν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές $t(10)=-0,601, p=0,561$ (ΠΙΝΑΚΑΣ 1). Χρησιμοποιήθηκε t-test για εξαρτημένα δείγματα για να εξετασθεί εάν υπάρχουν διαφορές στην FEV_1 μεταξύ της πρώτης ομάδας (ΧΑΠ με βρογχεκτασίες) και της δεύτερης ομάδας (ΧΑΠ). Από τα αποτελέσματα προέκυψαν ότι υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές για τη FEV_1 $t(10)=-2,790, p=0,019$ δηλαδή $p<0,05$ (ΠΙΝΑΚΑΣ 2). Οι ασθενείς της πρώτης ομάδας (ΧΑΠ με βρογχεκτασίες) είχαν μέσο όρο FEV_1 $M=40\%, SD=5,47$, ενώ της δεύτερης μέσο όρο FEV_1 $M=62,75\%, SD=5,024$. Το ίδιο ακριβώς έγινε και για την FVC . Χρησιμοποιήθηκε t-test για εξαρτημένα δείγματα, για να εξετασθεί αν υπάρχουν διαφορές στην FCV μεταξύ πρώτης και δεύτερης ομάδας, δηλαδή μεταξύ ασθενών με ΧΑΠ και βρογχεκτασίες και ασθενών μόνο με ΧΑΠ. Έτσι, από τα αποτελέσματα προέκυψε ότι υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές για την FVC $t(10)=2,979, p=0,014$ δηλαδή $p<0,05$ (ΠΙΝΑΚΑΣ 2). Οι ασθενείς της πρώτης ομάδας ΧΑΠ με βρογχεκτασίες είχαν μέσο όρο FVC $M=55,75\%$ με τυπική απόκλιση $SD=12,68$ και της δεύτερης ομάδας με ΧΑΠ μέσο όρο $M=82,25\%$ με τυπική απόκλιση $SD=15,24$. Χρησιμοποιήθηκε t-test για εξαρτημένα δείγματα για να εξετασθεί εάν υπάρχουν διαφορές στην συχνότητα των παροξύνσεων κατά την πενταετία και στην διάρκεια κάθε παρόξυνσης σε εβδομάδες μεταξύ ασθενών με ΧΑΠ και βρογχεκτασίες και αυτών με ΧΑΠ. Από τα αποτελέσματα προέκυψαν στατιστικά σημαντικές διαφορές για την συχνότητα $p=0,003$ με μέσο όρο αυτών με ΧΑΠ και βρογχεκτασίες $M=8$ και αυτών με ΧΑΠ $M=4,5$ (ΠΙΝΑΚΑΣ 2) και για την διάρκεια $p=0,046$ με μέσο όρο για ΧΑΠ με βρογχεκτασίες $M=2,25$ εβδομάδες έναντι

αυτών με ΧΑΠ $M=1,25$ εβδομάδα(ΠΙΝΑΚΑΣ2). Επίσης χρησιμοποιήθηκε t-test για εξαρτημένα δείγματα για να εξετασθεί εάν υπάρχουν διαφορές στο ερωτηματολόγιο CAT που αξιολογεί τα συμπτώματα των ασθενών με ΧΑΠ τόσο σε σταθερή κατάσταση όσο και στις παροξύνσεις μεταξύ ασθενών ΧΑΠ με βρογχεκτασίες και αυτών χωρίς βρογχεκτασίες. Από τα αποτελέσματα προέκυψε ότι δεν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές για τα ερωτηματολόγια CAT σε σταθερή κατάσταση $t(10)=-1,171, p=0,269$ (ΠΙΝΑΚΑΣ 2). Από τα αποτελέσματα για τα ερωτηματολόγια CAT στις παροξύνσεις προέκυψε ότι υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ ασθενών με ΧΑΠ και βρογχεκτασίες και αυτών με ΧΑΠ $t(10)= 1,713, p=0,0117$ (ΠΙΝΑΚΑΣ 2). Οι ασθενείς στην πρώτη ομάδα είχαν μέσο όρο CAT $M=27,75, SD=11,95$ ενώ στη δεύτερη ομάδα είχαν μέσο όρο $M=18,37, SD=7,26$ (ΠΙΝΑΚΑΣ2). Στη συνέχεια εφαρμόστηκε ανάλυση συσχέτισης Pearson's, για να εξετασθεί αν οι μεταβλητές για τον αριθμό παροξύνσεων στην πενταετία και οι τιμές της σπιρομέτρησης της FEV_1 σχετίζονται μεταξύ τους. Από τα αποτελέσματα φαίνεται πολύ υψηλή αρνητική σχέση μεταξύ αναπνευστικής λειτουργίας FEV_1 και αριθμού παροξύνσεων στην πενταετία, $r=-0,777, p=0,003$ δηλαδή $p<0,05$ (ΠΙΝΑΚΑΣ 2). Το αρνητικό πρόσημο σημαίνει ότι όσο μειώνεται η αναπνευστική λειτουργία(FEV_1),τόσο αυξάνονται οι παροξύνσεις. Οι ασθενείς της πρώτης ομάδας (ΧΑΠ με βρογχεκτασίες) έχουν μικρότερη FEV_1 απ' ότι της δεύτερης ομάδας (ΧΑΠ), όπως και περισσότερες παροξύνσεις στην πενταετία.

Επίσης, κατά τη διάρκεια της πενταετίας ελέγχθηκαν οι νοσηλείες των ασθενών σε πνευμονολογική κλινική. Ο έλεγχος έδειξε ότι στην πρώτη ομάδα με τέσσερις συμμετέχοντες, μόνο ο ένας νοσηλεύθηκε με αριθμό νοσηλείων μια φορά ανά έτος, δηλαδή στην πενταετία καταγράφηκαν πέντε νοσηλείες. Οι υπόλοιποι τρεις δεν είχαν καμία νοσηλεία, όπως δεν είχαν καμία νοσηλεία και οι συμμετέχοντες της δεύτερης ομάδας. Ο ασθενής με τις περισσότερες νοσηλείες ήταν αυτός, που στα πτύελά του απομονώθηκε ψευδομονάδα (*Pseudomonas aeruginosa*). Επίσης, ελέγχθηκαν και οι συννοσηρότητες. Στην πρώτη ομάδα ΧΑΠ με βρογχεκτασίες οι τρεις από τους τέσσερις- (αναλογία 3:1) ποσοστό 75%- είχαν συννοσηρότητες, ενώ στην δεύτερη ομάδα ΧΑΠ οι τρεις από τους οκτώ είχαν συννοσηρότητες- (αναλογία 3:5) ποσοστό 37,5 %. Στην πρώτη ομάδα (ΧΑΠ με βρογχεκτασίες), ο ασθενής με τις περισσότερες νοσηλείες- όπου στα πτύελά του απομονώθηκε η ψευδομονάδα, είχε ως συννοσηρότητα χρόνια ρινοκολπίτιδα, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση και άπνοιες ύπνου. Αυτός ο ασθενής είχε και τη σοβαρότερη απόφραξη αεραγωγών, μικρότερη FEV_1 και FVC στη σπιρομέτρηση. Ο δεύτερος είχε γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, ενώ ο τρίτος στεφανιαία νόσο. Στη δεύτερη ομάδα οι τρεις από τους οκτώ είχαν ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1: Δημογραφικά στοιχεία

Παράμετροι*	ΧΑΠ με βρογχεκτασίες	ΧΑΠ	P
Αριθμός συμμετεχόντων	4	8	-
Φύλο, Άρρεν / Θήλυ (%)	4/0(100%/0)	5/3(62,5%/37,5%)	-
Ηλικία, έτη	66,75+-11,3	54,62+-6,9	0,042
Δείκτης μάζας σώματος (kg/m ²)	26,29 +-4,5	29,34+-9,4	0,561
Κάπνισμα, πακέτα / έτη	22,5+-18,92	48,93+-33,9	0,183

* Οι παράμετροι παρουσιάζονται ως αριθμοί ή μέσος όρος +- τυπική απόκλιση

ΠΙΝΑΚΑΣ 2: Κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα

Παράμετροι* ¹	ΧΑΠ με βρογχεκτασίες	ΧΑΠ	p
FEV1 ^{*2} (%)	40+-20,95	62,75+-14,21	0,019
FVC ^{*3} (%)	55,75+-12,68	82,25+-15,24	0,014
Αριθμός παροξύνσεων στην 5ετία	8+-5,7	4,5+-3,1	0,003
Διάρκεια παροξύνσεων σε εβδομάδες	2,25+-1,4	1,25+-4,6	0,046
CAT ^{*4} σε σταθερή κατάσταση	5,25+-2,2	8,75+-5,6	0,269
CAT ^{*4} σε παρόξυνση	27,75+-11,95	18,37+-7,26	0,0117

*1 Οι παράμετροι παρουσιάζονται ως μέσος όρος +- τυπική απόκλιση. *2 FEV1: βίαιος εκπνεόμενος όγκος αέρα σε 1 δευτερόλεπτο. *3 FVC: βίαιη ζωτική χωρητικότητα. *4 CAT: Ερωτηματολόγιο COPD Assessment Test.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην αναδρομική μελέτη διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με ΧΑΠ και βρογχεκτασίες είχαν μειωμένη αναπνευστική λειτουργία ,περισσότερες παροξύνσεις σε διάρκεια πενταετίας με μεγαλύτερο χρόνο ανάκαμψης από παροξυσμούς και μεγαλύτερο κίνδυνο απομόνωσης ψευδομονάδας στα πτύελά τους σε σχέση με τους ασθενείς με ΧΑΠ. Οι ασθενείς με ΧΑΠ είναι επιρρεπείς σε παροξύνσεις, οι οποίες συνεπάγονται σημαντική νοσηρότητα, καθώς και σημαντική επιδείνωση της ποιότητας ζωής. Ένας από τους λόγους που οδηγούν σε πιο συχνές παροξύνσεις σε ασθενείς με ΧΑΠ μπορεί να οφείλεται στις συνυπάρχουσες βρογχεκτασίες σε αυτούς τους ασθενείς. Υπάρχουν λοιπόν ενδείξεις ότι οι συνυπάρχουσες βρογχεκτασίες σε ασθενείς με ΧΑΠ επιδεινώνουν την πορεία της νόσου.

Σε αυτή την αναδρομική μελέτη αξιολογήθηκε ο αριθμός (συχνότητα) παροξύνσεων κατά την διάρκεια της πενταετίας 2010 έως 2015, ασθενών με ΧΑΠ και ασθενών με ΧΑΠ και

βρογχεκτασίες, καθώς και η διάρκεια των παροξύνσεων σε εβδομάδες. Ο μέσος όρος των παροξύνσεων της πρώτης ομάδας (ΧΑΠ με βρογχεκτασίες) στην πενταετία ήταν 8 , ενώ της δεύτερης ομάδας (ΧΑΠ) ήταν 4,5 στην πενταετία $p=0,003$ (ΠΙΝΑΚΑΣ 2) . Σημαντικά υψηλότερος ο μέσος όρος παροξύνσεων για την περίοδο των πέντε ετών στην ομάδα με ΧΑΠ και βρογχεκτασίες. Επίσης, η μέση διάρκεια των παροξύνσεων σε εβδομάδες ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς με ΧΑΠ και βρογχεκτασίες, συγκεκριμένα 2,25 εβδομάδες έναντι 1,25 εβδομάδας $p=0,046$ στους ασθενείς μόνο με ΧΑΠ (ΠΙΝΑΚΑΣ 2). Επιπλέον, από τα ερωτηματολόγια CAT (COPD Assessment Test) που δείχνουν την κατάσταση της υγείας των ασθενών με ΧΑΠ στην καθημερινή ζωή τους, φαίνεται ότι ο μέσος όρος, σε σταθερή κατάσταση, των ασθενών μεταξύ ΧΑΠ με βρογχεκτασίες (πρώτη ομάδα) και ΧΑΠ (δεύτερη ομάδα) έχει μικρή διαφορά, 5,25 έναντι 8,75, $p=0,269$ (ΠΙΝΑΚΑΣ 2) αλλά οι διαφορές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές . Σε αντίθεση με τα ερωτηματολόγια CAT που συμπληρώθηκαν κατά την διάρκεια μιας παρόξυνσης, έδειξαν ότι ο μέσος όρος της πρώτης ομάδας ήταν μεγαλύτερος από της δεύτερης ομάδας, 27,75 έναντι 18,375, $p=0,0117$ (ΠΙΝΑΚΑΣ 2) και υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές. Πιο συγκεκριμένα στους ασθενείς με ΧΑΠ και βρογχεκτασίες κατά την διάρκεια των παροξύνσεων τα συμπτώματά τους ήταν περισσότερα και πιο έντονα απ' ότι στους ασθενείς μόνο με ΧΑΠ. Εξίσου σημαντικό δεδομένο είναι ότι από τον έλεγχο της αναπνευστικής λειτουργίας με σπιρομέτρηση, ο μέσος όρος της πρώτης ομάδας (ΧΑΠ με βρογχεκτασίες) ήταν μειωμένος σε σύγκριση με την δεύτερη ομάδα (ΧΑΠ). Έτσι, ο μέσος όρος του βίαιου εκπνεόμενου όγκου αέρα το πρώτο δευτερόλεπτο (FEV1) της πρώτης ομάδας ήταν 40% έναντι 62,75%, της δεύτερης ομάδας με στατιστικά σημαντικές διαφορές $p=0,019$ (ΠΙΝΑΚΑΣ 2). Επομένως, οι ασθενείς με ΧΑΠ και βρογχεκτασίες είχαν βαρύτερη απόφραξη στη σπιρομέτρηση απ' ότι οι ασθενείς μόνο με ΧΑΠ. Το ίδιο ισχύει και για τη βίαιη ζωτική χωρητικότητα (FVC) της πρώτης ομάδας, στην οποία ο μέσος όρος ήταν 56,75% έναντι 82,25% της δεύτερης ομάδας με στατιστικά σημαντικές διαφορές $p=0,014$ (ΠΙΝΑΚΑΣ 2). Σύμφωνα με τα κριτήρια από την Παγκόσμια πρωτοβουλία για την χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια(GOLD) ,η ΧΑΠ ορίστηκε ως μέτρια εάν η μετά βρογχοδιαστολή FEV1 ήταν μεταξύ 80% και 50%(GOLD II),σοβαρή εάν ήταν μεταξύ 50% και 30%(GOLD III) και πολύ σοβαρή εάν ήταν λιγότερο από 30%(GOLD IV) [1]. Από τον έλεγχο της καπνιστικής τους συνήθειας φάνηκε ότι ο μέσος όρος των πακέτων ανά έτη (pack/years) της πρώτης ομάδας (ΧΑΠ με βρογχεκτασίες) ήταν μικρότερος 22,5 έναντι 48,93 της δεύτερης ομάδας με ΧΑΠ (ΠΙΝΑΚΑΣ 1). Αυτό σημαίνει ότι οι ασθενείς με ΧΑΠ και βρογχεκτασίες εάν και εμφάνισαν χειρότερη αναπνευστική λειτουργία βάση σπιρομέτρησης είχαν καπνίσει λιγότερα τσιγάρα μετρημένα σε πακέτα ανά έτη(pack/years) αλλά οι διαφορές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές $p=0,183$ (ΠΙΝΑΚΑΣ 1) .Και από την σύγκριση των δημογραφικών τους χαρακτηριστικών ο μέσος όρος ηλικίας της πρώτης ομάδας ήταν 66,75 έτη, ενώ της δεύτερης ομάδας 54,62 έτη (ΠΙΝΑΚΑΣ 1) . Έτσι, οι ασθενείς με ΧΑΠ και βρογχεκτασίες ήταν μεγαλύτερης ηλικίας απ' ότι οι ασθενείς με ΧΑΠ και οι διαφορές ήταν

στατιστικά σημαντικές $p=0,042$ (ΠΙΝΑΚΑΣ1). Ενώ, ο μέσος όρος του δείκτη μάζας σώματος (BMI) μεταξύ πρώτης και δεύτερης ομάδας διέφερε ελάχιστα, $26,29 \text{ kg/m}^2$ έναντι $29,34 \text{ kg/m}^2$ και οι διαφορές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές $p=0,561$ (ΠΙΝΑΚΑΣ 1) . Τέλος, οι ασθενείς με ΧΑΠ και βρογχεκτασίες ήταν όλοι άνδρες, ενώ οι ασθενείς με ΧΑΠ η αναλογία ανδρών και γυναικών ήταν 5 προς 3(5/3) και το ποσοστό ήταν 62,5% άνδρες και 37,5% γυναίκες (ΠΙΝΑΚΑΣ 1). Ο σημαντικότερος παράγοντας ,που σχετίζεται με την παρουσία βρογχεκτασιών ,είναι η απομόνωση από τα πτύελα ψευδομονάδας (*Pseudomonas Aeruginosa*), ενώ στην ομάδα μόνο με ΧΑΠ δεν απομονώθηκε κανένας δυνητικά παθογόνος μικροοργανισμός στα πτύελά τους. Από την ανάλυση συσχέτισης Pearson's μεταξύ συχνότητας παροξύνσεων στην πενταετία και αναπνευστικής λειτουργίας συγκεκριμένα της FEV₁, φαίνεται ότι όσο μειώνεται η αναπνευστική λειτουργία, FEV₁, τόσο περισσότερες είναι οι παροξύνσεις (ΠΙΝΑΚΑΣ 2). Και από το t-test για εξαρτημένα δείγματα, φαίνεται ότι η αναπνευστική λειτουργία για την FEV₁ της πρώτης ομάδας ΧΑΠ με βρογχεκτασίες ήταν μειωμένη σε σχέση με την δεύτερη ομάδα μόνο με ΧΑΠ , όπως μειωμένη ήταν και η FVC της πρώτης ομάδας σε σύγκριση με την δεύτερη ομάδα (ΠΙΝΑΚΑΣ 2). Οι ασθενείς με ΧΑΠ και βρογχεκτασίες είχαν περισσότερες παροξύνσεις στην πενταετία και μειωμένη αναπνευστική λειτουργία .Και οι δύο ασθένειες χαρακτηρίζονται από σταθερή απόφραξη των αεραγωγών και χρόνια βήχα. Στις βρογχεκτασίες, οι παροξύνσεις συνήθως οφείλονται σε δυνητικά παθογόνους μικροοργανισμούς συνήθως αρνητικά κατά Gram μικρόβια, που είναι και πιο δύσκολα στην αντιμετώπισή τους. Η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια οφείλεται στο κάπνισμα τσιγάρων, περιπλέκεται από βακτηριακές λοιμώξεις, θετικά και αρνητικά κατά Gram μικρόβια. Οι παροξύνσεις στη ΧΑΠ είναι σημαντικές, διότι έχουν αρνητικό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής τους και επιταχύνουν τη μείωση της πνευμονικής τους λειτουργίας. Η πιο συνηθισμένη αιτία των παροξύνσεων θεωρείται η λοίμωξη της αναπνευστικής οδού. Η παρουσία βρογχεκτασιών σε ασθενείς με ΧΑΠ σχετίζεται με την απομόνωση δυνητικά παθογόνων μικροοργανισμών στα πτύελα συμπεριλαμβανομένης της ψευδομονάδας. Στη συγκεκριμένη αναδρομική μελέτη, στην πρώτη ομάδα (ΧΑΠ με βρογχεκτασίες), ο ασθενής που στα πτύελά του απομονώθηκε ψευδομονάδα ήταν και αυτός που στο χρονικό διάστημα της πενταετίας, κατά την διάρκεια των παροξύνσεών του χρειάστηκε νοσηλείες (πέντε στον αριθμό).

Η παρουσία βρογχεκτασιών σε ασθενείς με ΧΑΠ, η χρόνια βακτηριακή λοίμωξη ειδικά από ψευδομονάδα, σχετίζεται περισσότερο με προχωρημένη νόσο, δηλαδή μειωμένη αναπνευστική λειτουργία και συχνότερες παροξύνσεις. Σε μια μετα-ανάλυση διαπιστώθηκε ότι οι βρογχεκτασίες σε ασθενείς με ΧΑΠ είχαν πραγματικό αντίκτυπο στη φυσική ιστορία της ίδιας της ΧΑΠ και προγνωστική αξία στην αξιολόγηση και τη διαχείριση της νόσου. Η παρουσία βρογχεκτασιών σε ασθενείς με ΧΑΠ συσχετίστηκε με συχνότερες παροξύνσεις, απομόνωση δυνητικά παθογόνων μικροοργανισμών στα πτύελα και σοβαρή απόφραξη των αεραγωγών. Η σχέση αιτίου -

αποτελέσματος μεταξύ βρογχεκτασιών και ΧΑΠ εξακολουθεί να είναι αμφιλεγόμενη. Είναι πιθανό ότι η χρόνια μόλυνση από βακτήρια στους αεραγωγούς της ΧΑΠ μπορεί να σχηματίσει ένα φαύλο κύκλο της δομικής βλάβης, απώλεια της ακεραιότητας των επιθηλιακών κυττάρων, διαταραγμένη βλεννοκροσσωτή κάθαρση και υπερέκκριση της βλέννας, η οποία οδηγεί σε περαιτέρω βλάβη του βλεννογόνου και της φλεγμονής [4]. Οι παράγοντες που σχετίζονται με τις βρογχεκτασίες σε ασθενείς με ΧΑΠ, αξιολογήθηκαν και από μια άλλη μελέτη. Συμπεριέλαβε η μελέτη αυτή 92 ασθενείς μέτρια με σοβαρή ΧΑΠ, όπου 51 από αυτούς είχαν σοβαρή ΧΑΠ ($FEV1 \leq 50\%$) και 53 ασθενείς είχαν βρογχεκτασίες (57,6%). Στους ασθενείς με βρογχεκτασίες παρατηρήθηκε σοβαρότερη απόφραξη των αεραγωγών, απομόνωση δυνητικά παθογόνων μικροοργανισμών (PPM) και τουλάχιστον από μια νοσηλεία κατά την διάρκεια των παροξύνσεών τους τον προηγούμενο χρόνο. Αν και οι παράγοντες που σχετίζονται με τις βρογχεκτασίες στη ΧΑΠ παραμένουν αδιευκρίνιστοι, στην παρούσα μελέτη φαίνεται αυξημένος επιπολασμός βρογχεκτασιών σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή ΧΑΠ, μειωμένη αναπνευστική λειτουργία και απομόνωση δυνητικά παθογόνων μικροοργανισμών στα πτύελά τους, με τουλάχιστον μια νοσηλεία κατά την διάρκεια των παροξύνσεών τους το προηγούμενο έτος [28]. Μερικές μελέτες έχουν αναφέρει έναν υψηλό επιπολασμό των βρογχεκτασιών σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ΧΑΠ. Παρόλο που καμία διαχρονική μελέτη δεν έχει αποδείξει την αιτιώδη συνάφεια μεταξύ των δύο ασθενειών, είναι πιθανόν οι βρογχεκτασίες να υποδηλώνουν παράγοντα κινδύνου στους ασθενείς με ΧΑΠ. Η παρουσία βρογχεκτασιών θα μπορούσε να έχει προγνωστική αξία σε ασθενείς με ΧΑΠ και αυτοί οι ασθενείς πρέπει να υπόκεινται σε διαφορετικές διαγνωστικές και θεραπευτικές προσεγγίσεις. Ο αποικισμός των αεραγωγών με δυνητικά παθογόνους μικροοργανισμούς στους ασθενείς με βρογχεκτασίες είναι μια κατάσταση, που οδηγεί τους ασθενείς με ΧΑΠ και βρογχεκτασίες σε συχνότερες παροξύνσεις και με μεγαλύτερη διάρκεια. Στις προαναφερθείσες μελέτες φαίνεται πως οι βρογχεκτασίες στη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια(ΧΑΠ) επηρεάζουν τα κλινικά χαρακτηριστικά και την πορεία της νόσου όπως φαίνεται και από την παρούσα αναδρομική μελέτη.

Οι στόχοι της θεραπείας στη βρογχεκτασία είναι να αποφευχθούν οι παροξύνσεις, να μειωθούν τα συμπτώματα, να βελτιωθεί η ποιότητα ζωής και να σταματήσει η εξέλιξη της νόσου. Οι παροξύνσεις στις βρογχεκτασίες είναι βασικοί στόχοι για τη θεραπεία, καθώς αποτελούν καθοριστικούς παράγοντες για το κόστος της υγειονομικής περίθαλψης, συνδέονται με χειρότερη ποιότητα ζωής, καθημερινά συμπτώματα, μείωση αναπνευστικής λειτουργίας και θνησιμότητας. Συνεπώς, η πλειοψηφία των θεραπευτικών παρεμβάσεων αποσκοπεί στη μείωση των παροξυσμών. Παρά τις τρέχουσες θεραπευτικές προσεγγίσεις, τα ευρωπαϊκά στοιχεία δείχνουν ότι περίπου το 50% των ευρωπαίων ασθενών με βρογχεκτασίες παρουσιάζουν δύο ή περισσότερες παροξύνσεις ετησίως και το ένα τρίτο απαιτεί τουλάχιστον μία νοσηλεία ανά έτος [25]. Η παρουσία βρογχεκτασιών σε ασθενείς με ΧΑΠ δεν καλύπτεται επαρκώς από τη συνήθη θεραπεία για τη ΧΑΠ. Μερικές πρόσφατες

μελέτες έχουν δείξει ότι ακόμη και ασθενείς με τριπλή θεραπεία μπορεί να υποφέρουν από συχνές παροξύνσεις. Ασθενείς με ΧΑΠ και βρογχεκτασίες πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία τόσο για τη ΧΑΠ όσο και για τις βρογχεκτασίες. Στην τελευταία περίπτωση στοχεύει κυρίως στον έλεγχο της χρόνιας και οξείας λοίμωξης. Η χορήγηση μακροχρόνιων μακρολιδών ή εισπνεομένων αντιβιοτικών και αναστολών φωσφοδιεστεράσης είναι κατάλληλες θεραπευτικές προσεγγίσεις σ' αυτούς τους ασθενείς και με τις δύο διαγνώσεις. Εκτός όμως της φαρμακευτικής παρέμβασης σημαντική είναι και η φυσικοθεραπεία σ' αυτούς τους ασθενείς. [19]. Μια συστηματική ανασκόπηση με μελέτες παρατήρησης έδειξε ότι η λοίμωξη με ψευδομονάδα συνδέεται με τριπλάσια αύξηση του κινδύνου θνησιμότητας, σχεδόν επταπλάσια αύξηση του κινδύνου εισαγωγής στο νοσοκομείο και κατά μέσο όρο μία επιπλέον παρόξυνση σε κάθε ασθενή ανά έτος [29].

Με βάση τις νεότερες οδηγίες προτείνεται η θεραπεία εκκρίζωσης σε ασθενείς με βρογχεκτασίες, που έχουν στα πτύελά τους ψευδομονάδα. Τα θεραπευτικά σχήματα ποικίλλουν, αλλά υπάρχουν ενδείξεις, που υποδηλώνουν ότι ένα σχήμα το οποίο περιλαμβάνει ένα εισπνεόμενο αντιβιοτικό επιτυγχάνει υψηλότερα ποσοστά εκκρίζωσης της ψευδομονάδας απ' ότι η ενδοφλέβια χορήγηση. Δεν υπάρχουν αποδεικτικά στοιχεία για τη στήριξη ενός σχήματος έναντι ενός άλλου και ως εκ τούτου τα πιο χρησιμοποιημένα σχήματα είναι τρία. Πρώτο σχήμα είναι η χορήγηση από του στόματος κινολόνης για 2 εβδομάδες και εάν στα πτύελα εμμένει η ψευδομονάδα συνεχίζεται με ενδοφλέβια αντιβιοτικά, ενώ εάν εξακολουθεί να υπάρχει ψευδομονάδα, τότε χορηγούνται εισπνεόμενα αντιβιοτικά (κολιστίνη, τομπραμυκίνη) σε σύνολο 3 μηνών. Δεύτερο σχήμα, συνιστά η ενδοφλέβια χορήγηση αντιβιοτικών (β-λακτάμη με αμινογλυκοσίδη) για 2 εβδομάδες και σε εμμένουσα λοίμωξη με ψευδομονάδα συνεχίζεται με εισπνεόμενα αντιβιοτικά (κολιστίνη, τομπραμυκίνη) για 3 μήνες. Και τρίτο σχήμα, αποτελεί η χορήγηση κινολόνης από του στόματος ή ενδοφλέβιων αντιβιοτικών, μαζί με εισπνεόμενα αντιβιοτικά (για παράδειγμα σιπροφλοξασίνη από του στόματος με εισπνεόμενη κολιστίνη ή τομπραμυκίνη) για 2 εβδομάδες και αν εμμένει η λοίμωξη με ψευδομονάδα συνεχίζεται το ίδιο σχήμα για 3 μήνες. Προτείνεται η μακροχρόνια αντιβιοτική θεραπεία για ενήλικες με βρογχεκτασίες, οι οποίοι έχουν τρεις ή περισσότερες παροξύνσεις ετησίως. Επίσης, οι οξείες παροξύνσεις είναι προτιμότερο να αντιμετωπίζονται με αντιβιοτικά για 14 μέρες με βάση βέβαια τον προηγούμενο μικροβιολογικό έλεγχο πτυέλων και την σοβαρότητα του παροξυσμού. Επομένως, συνιστάται μια μακροχρόνια αντιβιοτική αγωγή (≥ 3 μήνες) για ενήλικες με βρογχεκτασίες, οι οποίοι έχουν τρεις ή περισσότερες παροξύνσεις ετησίως, μακροχρόνια θεραπεία με ένα εισπνεόμενο αντιβιοτικό- όταν υπάρχει χρόνιος αποικισμός με ψευδομονάδα στα πτύελα και προσθήκη μακρολιδών - όταν συνεχίζονται οι παροξύνσεις παρά τη λήψη της εισπνεόμενης αντιβίωσης ή όταν αντενδείκνυται η εισπνεόμενη αντιβίωση. Επιπροσθέτως, προτείνεται και η μακροχρόνια λήψη μακρολιδών από του στόματος σε ενήλικες ασθενείς με βρογχεκτασίες που δεν έχουν ψευδομονάδα στα πτύελά τους. Σύμφωνα με τις διεθνείς οδηγίες, θεωρείται καταλληλότερο να

μην προσφέρεται θεραπεία με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή σε ενήλικες με βρογχεκτασίες. Τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή έχουν συγκεκριμένο ρόλο στη θεραπεία του άσθματος και σε ένα ποσοστό ασθενών με ΧΑΠ. Ελλείψει συγκεκριμένων δεδομένων σε ενήλικες ασθενείς με βρογχεκτασίες και συνύπαρξη ΧΑΠ ή άσθματος, η ομάδα κατευθυντήριων γραμμών καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η παρουσία βρογχεκτασίας δεν πρέπει να οδηγήσει σε απόφαση απόσυρσης εισπνεομένων κορτικοστεροειδών σε ασθενείς με ΧΑΠ ή άσθμα. Επιπλέον, προτείνεται να μην δίνονται συνεχόμενα μακράς δράσης βρογχοδιασταλτικά σε ενήλικες ασθενείς με βρογχεκτασίες παρά μόνο σε αυτούς με σημαντική αναπνευστική δυσκολία και συνύπαρξη ΧΑΠ ή άσθματος και αυτό πριν την φυσικοθεραπεία, τα βλεννολυτικά και τα εισπνεόμενα αντιβιοτικά. Προτείνεται η μακροχρόνια θεραπεία (≥ 3 μήνες) με βλεννολυτικά σε ενήλικες ασθενείς με βρογχεκτασίες οι οποίοι έχουν δυσκολία στην αποβολή των πτυέλων και κακή ποιότητα ζωής και όπου οι συνήθεις τεχνικές απομάκρυνσής τους από τους αεραγωγούς απέτυχαν να ελέγχουν τα συμπτώματα. Τέλος σημαντικό μέρος της θεραπείας αποτελεί και η τακτική φυσικοθεραπεία που συνιστάται από τις διεθνείς οδηγίες σε ενήλικες ασθενείς με βρογχεκτασίες μια ή δυο φορές την εβδομάδα και είναι απαραίτητη γι' αυτούς που έχουν χρόνιο παραγωγικό βήχα και δυσκολία απόχρεμψης [25].

Στην τρέχουσα αναδρομική μελέτη ο ασθενής με την ψευδομονάδα στα πτύελα αντιμετωπίστηκε με χορήγηση κινολόνης (σιπροφλοξασίνης) από του στόματος σε συνδυασμό με χορήγηση μακρολίδης (αζιθρομυκίνης) από του στόματος για 2 εβδομάδες. Τα αποτελέσματα των πτυέλων έδειξαν ψευδομονάδα και χορηγήθηκε επιπλέον και εισπνεόμενη αντιβίωση (η τομπραμυκίνη) για διάστημα ενός μήνα μαζί με την σιπροφλοξασίνη και την αζιθρομυκίνη από του στόματος. Στην επανάληψη της εξέτασης των πτυέλων διαπιστώθηκε εκκρίζωση της ψευδομονάδας. Μετά από 14 μήνες σε παρόξυνση, τα αποτελέσματα των πτυέλων έδειξαν και πάλι ψευδομονάδα και εφαρμόστηκε το ίδιο θεραπευτικό σχήμα με την προσθήκη αναπνευστικής φυσικοθεραπείας. Στην παρούσα αναδρομική μελέτη οι τρεις από τους τέσσερις ασθενείς της πρώτης ομάδας (ΧΑΠ με βρογχεκτασίες), εκτός της φαρμακευτικής τους αγωγής ακολούθησαν και προγράμματα αναπνευστικής φυσικοθεραπείας. Τα προγράμματα αναπνευστικής φυσικοθεραπείας βοήθησαν στην καλύτερη αντιμετώπιση των συμπτωμάτων τους κατά την διάρκεια των παροξύνσεων, αλλά και στην όσο το δυνατόν πιο λειτουργική διαχείριση της καθημερινότητάς τους σε σταθερή κατάσταση προσφέροντας τους αυτοπεποίθηση και αυτοεκτίμηση. Η μειωμένη αναπνευστική λειτουργία περιορίζει τους ασθενείς αυτούς στην καθημερινότητά τους. Έτσι, η φυσικοθεραπεία όχι μόνο βοηθάει στην καλύτερη διαχείριση των παροξύνσεων, αλλά συμβάλλει και στο να έχουν αυτοί οι ασθενείς καλύτερη ποιότητα ζωής και σε σταθερή κατάσταση. Και αυτό διαπιστώνεται στη συγκεκριμένη αναδρομική μελέτη, όπου από τους τρεις ασθενείς (ΧΑΠ με βρογχεκτασίες) που ακολούθησαν πρόγραμμα φυσικοθεραπείας μόνο ο ένας είχε πέντε νοσηλείες κατά την διάρκεια της πενταετίας, αυτός που απομονώθηκε ψευδομονάδα στα πτύελα, ενώ οι άλλοι δύο δεν είχαν, παρ' ότι

είχαν και αυτοί μειωμένη αναπνευστική λειτουργία.

Η διαχείριση των παροξυσμών ασθενών με ΧΑΠ και βρογχεκτασίες, εκτός της φαρμακευτικής αγωγής γίνεται και με αναπνευστική φυσικοθεραπεία, η οποία είναι τόσο ευεργετική και πρέπει να θεωρείται απαραίτητη θεραπευτική παρέμβαση από τους γιατρούς. Η αναπνευστική φυσικοθεραπεία περιλαμβάνει ασκήσεις όπως αναπνοή με μισόκλειστα-προτεταμένα χείλη, διαφραγματική αναπνοή, συγχρονισμό αναπνοής κατά την εκτέλεση φυσικών δραστηριοτήτων και τεχνικές χαλάρωσης, μερικές φορές με την βοήθεια ιατρικών οργάνων, όπως μάσκα με θετική εκπνευστική πίεση ή flutter. Τα οφέλη είναι πολλαπλά, όπως βελτίωση της φυσικής δραστηριότητας, βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας και βελτίωση των ψυχοκοινωνικών παραγόντων. Είναι αναπνευστικές ασκήσεις που πρέπει να γίνονται όχι μόνο κατά τις παροξύνσεις, αλλά και σε σταθερή κατάσταση, να πραγματοποιούνται δηλαδή συνέχεια γιατί ενθαρρύνουν την μακροπρόθεσμη προσήλωση σε συμπεριφορές που ενισχύουν την υγεία και προσφέρουν σημαντική βελτίωση της φυσικής κατάστασης και της λειτουργικής ικανότητάς τους, μειώνουν τη δύσπνοια και την κόπωση, ελαττώνουν τη συχνότητα των παροξύνσεων, βελτιώνουν την ποιότητα ζωής, μειώνουν τις επισκέψεις στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών ενός νοσοκομείου και τις εισαγωγές στο νοσοκομείο. Στόχοι της φυσικοθεραπείας είναι η εκμάθηση σωστού τρόπου αναπνοής, η ενδυνάμωση των αναπνευστικών μυών, η διευκόλυνση της απομάκρυνσης των εκκρίσεων, η εκμάθηση των ασθενών στη σωστή λήψη εισπνεόμενων φαρμάκων και στη συμμόρφωση απέναντι στη θεραπεία και η συμμετοχή σε δομημένα και εξατομικευμένα προγράμματα άσκησης. Προτείνεται οι ενήλικες ασθενείς με βρογχεκτασίες και ΧΑΠ και μειωμένη ικανότητα άσκησης να συμμετέχουν τακτικά σε προγράμματα πνευμονικής αποκατάστασης με ασκήσεις αντοχής (αεροβική άσκηση), ασκήσεις ενδυνάμωσης των εισπνευστικών αναπνευστικών μυών. Ως εκ τούτου, η φυσικοθεραπεία έχει καθοριστικό ρόλο στην αντιμετώπιση ενηλίκων ασθενών με βρογχεκτασίες και ΧΑΠ και συμβάλλει τα μέγιστα στη βελτίωση της καθημερινότητάς τους [25].

Η παρούσα αναδρομική μελέτη έχει και περιορισμούς. Ο σχετικά μικρός αριθμός των ατόμων στις ομάδες μελέτης θα μπορούσε να έχει ορισμένες επιπτώσεις στα δεδομένα που έχουν ληφθεί και στην ερμηνεία τους. Περαιτέρω μελέτες υψηλότερης ποιότητας και με μεγάλο αριθμό συμμετεχόντων είναι απαραίτητες για την αντιμετώπιση της αιτιώδους σχέσης μεταξύ βρογχεκτασιών και των κλινικών αποτελεσμάτων της ΧΑΠ, καθώς και του θεραπευτικού οφέλους διότι οι ασθενείς με ΧΑΠ με συνυπάρχουσες βρογχεκτασίες μπορούν να επωφεληθούν από συγκεκριμένες θεραπείες.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Από τα αποτελέσματα φαίνεται ότι οι ασθενείς με ΧΑΠ και βρογχεκτασίες είχαν μειωμένη αναπνευστική λειτουργία, περισσότερες παροξύνσεις σε διάρκεια μιας πενταετίας και απομόνωση από τα πτύελά τους ψευδομονάδας. Επίσης, κατά την διάρκεια των παροξύνσεων είχαν μεγαλύτερη διάρκεια συμπτωμάτων και πιο έντονα ήταν όμως μεγαλύτερης ηλικίας. Το εύρημα αυτό υπογραμμίζει

τη σημασία της έγκαιρης διάγνωσης και θεραπείας σε ασθενείς με ΧΑΠ και βρογχεκτασίες. Ωστόσο, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να αποδειχθεί η σχέση μεταξύ βρογχεκτασιών και της ΧΑΠ.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] Global Strategy for the Diagnosis Management and Prevention of CORD, Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2016.
- [2] Holderbaum Do Amaral R., Schuler NmC, Souza VV, Marchion E., Hochegger B. Computed tomography in the diagnosis of bronchiectasis. *Eur Respir J.*, 2015, 46, 576-577.
- [3] Quint JK., Millett ERC, Joshi ., Navaratnam V., Thomas SL, Hurst JR, Smeeth L., Brown JS. Changes in the incidence, prevalence and mortality of bronchiectasis in the UK Arom 2004 to 2013: a population – based cohort study. *Eur Respir J*, 2016, 47, 186-193.
- [4] Ni Y., Shi G., Yu Y., Hao J., Chen T., Sona H., Clinical characteristics of the patients with chronic obstructive pulmonary bronchiectasis: a systemic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015, 10:1465-1475.
- [5] Alberti S, Masefield S, Polverino E, De Soyza A, Loehinger MR, et al. Research priorities in bronchiectasis: a consensus statement from the EMBARC Clinical Research Collaboration. *Eur Respir J*, 2016, 48, 632-647
- [6] Minor J, Stoleski S, Mijakoski D, Vasilevska K, Atanasovska A. Exacerbations in COPD patients with bronchiectasis. *Med Sci*, 2017, 55(2), 7.
- [7]. Hurst JR, Elborn JS, De Soyza A., Bronch-UK Consortium, COPD – bronchiectasis overlap syndrome. *Eur Respir J.*, 2015, 45(2):310-313.
- [8] Bei Mao, Hai-Wen Lu, Man-Hui Li, Li-Chao Fan, Jia-Wei Yang, Xia-Yi Miao, Jin-Fu Xu. The existence of bronchiectasis predicts worse prognosis in patients with COPD. *Sci. Rep.* 2015,5:10961.
- [9] Martinez – Garcia MA, Maiz-Carro L. The challenge of defining exacerbation in bronchiectasis. *Eur Respir J*, 2017, 49 (6): 1700700
- [10] Chalmers JD. Moffitt KL, Suarez – Cuartin G, Sibila O, Finch S, Furrie E, etal. Neutrophil elastase activity is associated with exacerbation and lung function decline in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 195 (10): 1384 – 1393
- [11] Hill A.T., Haworth C.S, A;iberti S, Barker A, Blasi F, Boersma W, Chalmers J, Soyza A, Dimakou K, etal. Pulmonary exacerbation in adults with bronchiectasis: a consensus definition for clinical research. *Fur Respir J*, 2017, 49, 1700051.
- [12] Kostadinova V., Radkov Y., Stoeva T., Miteva D. Impact of bronchiectasis on the course of COPD. *Eur Respir J.* 2016, 48(60):1547.
- [13] Seker B., Satıcı C., Yigitbas B.A., Yurt S., Uslu B., Kosar A.F., The clinical significance and frequency of bronchiectasis in COPD patients. *Eur Respir J.* 2016, 48:4150.

- [14] Meira L., Boaventura R., Santos V., Eusebio E., Martins P., Avaujo E., Gaspar L., Gomes I., Is exercise tolerance different in COPD and bronchiectasis patients who are severely obstructed? *Eur Respir J.* 2016, 48:2272.
- [15] Pitassi M., Vitale C., Dameto M., Stanziola A., Mormile M., Molino A., Impact of bronchiectasis on duration of hospitalization in patients with exacerbations of COPD. *Eur Respir J.* 2015, 46:4071.
- [16] Stretton R., Schembri S., Short P., Poppelw L., Singayagam A., Abram A., Fardon T., Chalmers J., Williamson P., The impact of bronchiectasis on outcomes in a large cohort of patients hospitalized with exacerbations of COPD. *Eur Respir J.* 2013, 42:4647.
- [17] Monteagudo M., Rodriguez – Blanco T., Barrecheguren M., Simonet P., Miravittles M. Prevalence and incidence of bronchiectasis in Catalonia, Spain: A population – based study. *Resp Med.* 2016. 121: 26-31
- [18] Ostridge K., Williams N., Kim V., Wojtas M., Harden S., Avis F., Peeters M., Devaster J. M., Bourne S., Wilkinson T., Bronchiectasis prevalence and relationship with clinical features in COPD. *Eur Respir J.*, 2015 46:2543.
- [19] Novosad SA, Barker AF. Chronic obstructive pulmonary disease and bronchiectasis. *Curr Opin Pulm Med.* 2013, 19 (2): 133-139.
- [20] Yang X., Xu YL, Jin JM, Li RM, Liu XF, Sun YC. Chronic rhinosinusitis is associated with higher prevalence and severity of bronchiectasis in patients with COPD. *Int J. Chron Obstruct Pulmon Dis.*, 2017, 12:655-662.
- [21] Everaerts S., Lagrouk, Dubbeldam A., Lorent N., Vermeersch K., Van Hoeyveld E., Bossuyt X., Dupont LJ., Vanaudenaerde BM., Janssens W., Sensitization to *Aspergillus Fumigatus* as a risk factor for bronchiectasis in COPD. *Int J. Chron Obstruct Pulmon Dis.*, 2017, 12:2629-2638.
- [22] Jianmin Jin, Wenling Yu, Shuling Li, Lijin Lu, Xiaofang Liu, Yongchang Sun. Factors associated with bronchiectasis in patients with moderate-severe chronic obstructive pulmonary disease. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(29):4219.
- [23] Martinez – Garcia MA, Miravittles M. Bronchiectasis in COPD patients: more than a comorbidity? *International Journal of CORD*, 2017, 12:1401-1411.
- [24] Du Q, Jin J, Liu X, Sun Y, Bronchiectasis as a comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *PloS One.* 2016, 11(3):e0150532.
- [25] Polverino E, Goeminne PC, Mc Donnell MI, Aliberti S, Marshall SE, Loebinger MR, Murriss M, Canton R, Torres A, Dimakou K, De Soyza A, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J*, 2017, 50:1700629
- [26] Gatheral T, Kumar N, Sansom B, Lai D, Nair A, Vlahos I., Baker EH. COPD – related bronchiectasis ; independent impact on disease course and outcomes. *Journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 2014, 11 (6): 605-614.

- [27] Vallieres E, Tumelty K, Tunney MM, et al. Efficacy of *Pseudomonas aeruginosa* eradication regimens in bronchiectasis. *Eur Respir J*, 2017, 49, 1600851.
- [28] Martinez-Garcia MA, Soler-Cataluna JJ, Donat Sanz Y, Catalan Sena P, Agramunt Lerma M, Ballestin-Vicente J, Perpina-Tordera M. Factors associated with bronchiectasis in patients with COPD. *Chest*, 2011, 140(5):1130-1137.
- [29] Finch S, McDonnell MI, Abo-Leyah H, et al. A Comprehensive analysis of the impact of *Pseudomonas aeruginosa* colonization on prognosis in adult bronchiectasis. *Ann Am Thorax Soc*, 2015, 12:1602-1611.