

КАШЛИЦАТА Е ЕДИН ОТ НАЙ-ЧЕСТИТЕ СИМПТОМИ, поради които родителите на деца в предучилищна възраст посещават детски кабинет. Като хронична в детската възраст се обозначава кашлица с продължителност над 4 седмици. Хроничната кашлица може да се дължи на редица заболявания като бронхиална астма, инфекция на горните дихателни пътища (ИГДП), протрахиран бактериален бронхит (ПББ), както и хронични супуративни заболявания на дихателната система (ХСЗДС) като бронхиектатична болест. Диагнозата на ПББ е предимно клинична, тъй като при рутинно провежданите изследвания липсват специфични промени. Лечението на ПББ е преди всичко антибиотично. При правилно поставени диагноза и лечение, подобрението на пациента е драматично.

ПРОТРАХИРАНИЯТ БАКТЕРИАЛЕН БРОНХИТ

ЕДНА ПОДЦЕНЯВАНА ПРИЧИНА ЗА ХРОНИЧНА ИЛИ РЕКУРЕНТНА ВЛАЖНА КАШЛИЦА В ДЕТСКА ВЪЗРАСТ



Въведение

Кашлицата е един от най-честите симптоми, поради които родителите на деца в предучилищна възраст посещават детски кабинет. Тези малки пациенти представляват диагностично и терапевтично предизвикателство не само за общопрактикуващите лекари, но и за детските пулмолози. Като хронична в детската възраст се обозначава кашлица с продължителност над 4 седмици^[1]. Основната причината за такова времево разделяне на остра и хронична кашлица е, че 3 до 4 седмици е периодът, необходим за възстановяването от най-често срещаните инфекциозни причини за кашлица, като същевременно позволява да се идентифицират онези деца, които биха се нуждаели от по-нататъшни

изследвания. Хроничната кашлица се подразделя на „специфична“, характерна за дадено заболяване и „неспецифична“, при която точна зависимост не може да се установи. Според проучване повече от 80% от пациентите с този симптом търсят медицинска помощ над 5 пъти годишно, а повече от 50% посещават лекарски кабинет над 10 пъти годишно^[2]. Хроничната кашлица оказва негативно влияние върху съня, учебния процес и качеството на живот както на болното дете, така и на цялото му семейство.

Хроничната кашлица може да се дължи на редица заболявания като бронхиална астма, инфекция на горните дихателни пътища (ИГДП), протрахиран бактериален бронхит (ПББ), както и хронични супуративни за-

болявания на дихателната система (ХСЗДС), като бронхиектатична болест. Първоначалната дефиниция на ПББ включва следните критерии^[3]:

1. Анамнеза за хронична влажна кашлица (>4 седмици).
2. Положителен микробиологичен резултат от бронхоалвеоларен лаваж (БАЛ).
3. Повлияване от двуседмична терапия с перорален амоксицилин/клавуланова киселина.

Десет години по-късно тази дефиниция се модифицира поради невъзможността за извършване на БАЛ при много от децата^[4]. Понастоящем оригиналната дефиниция се обозначава като „ПББ-микро“, докато при „ПББ-клинична“ отпада нуждата от провеждане на БАЛ, но се набляга на

г-р Снежина Лазова^{1,2}, дм,
доц. г-р Ирен Цочева, дм¹

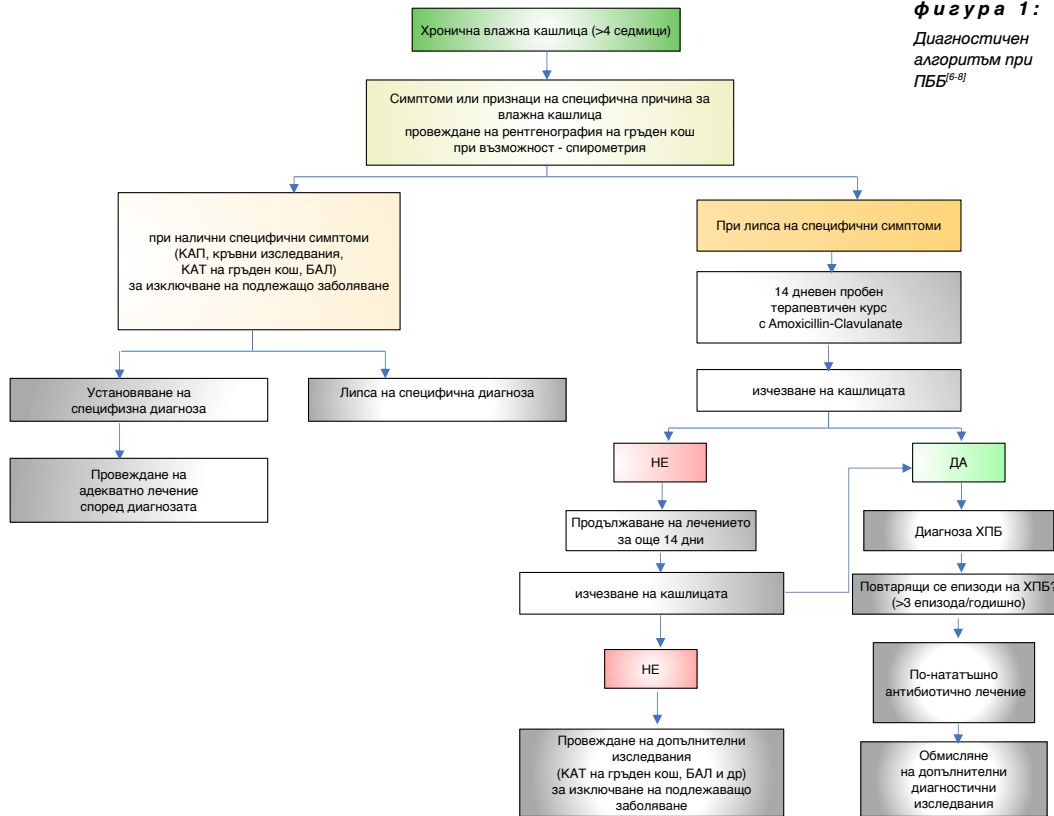
¹Отделение по педиатрия, УБАЛСМ „Н. И. Пирогов“, гр. София

²Катедра по здравни грижи, Факултет по обществено здраве, МУ-София

Ключови думи:

Влажна кашлица, протрахиран бактериален бронхит, деца, респираторни инфекции

Фигура 1:
 Диагностичен алгоритъм при ПББ⁶⁻⁸⁾



активното търсене и изключване на алтернативни диагнози. По дефиницията не се изисква идентифициране на бактериалната инфекция чрез други методи, например индуцирана хрчка. Такова изследване е по-лесно осъществимо и финансово необременяващо, и в проучвания показва резултати, сравними с тези от БАЛ^[5]. Европейската респираторна асоциация (ERS) дефинира и така наречения „ПББ-продължителен“ като „ПББ-микро“ или „ПББ-клиничен“, за чието овладяване е необходимо 4-седмично антибиотично лечение, както и „рецидивиращ ПББ“, при който има повече от три епизода на ПББ годишно^[4].

Клинични характеристики и диагноза

Няколко проучвания оценяват кохортни деца, насочени към специалист поради хронична влажна кашлица. Авторите намират, че ПББ е основната причина (39.8%), последвана от естественото отшумяване на кашлицата в 22.2%, докато астма, ГЕРБ и кашлица при болести на ГДП, типични за възрастни пациенти, общо се установяват при по-малко от 10% от децата^[9]. В проучването прави впечатление малката средна възраст на пациентите (2.6 години), което показва, че ПББ е болест предимно на предучилищната възраст, но не са изключение и децата над 12 години. Преобладаващата диагноза на насочване е бронхиална астма в 54%, което разкрива риска от ненужно продължително кортикостероидно лечение при непознаване на заболяването ПББ. Въпреки че обикновено родителите съобщават за

„свиркащо дишане“ и хрипове, аускултаторно специалистите установяват влажни хрипове, провеждащи се по гръдната стена или крепитации. Наличието на атопично заболяване или експозиция на цигарен дим е еднаква за децата със и без ПББ.

По-обширно проучване, включващо 346 деца от пет големи болници в Австралия, насочени за първи път към специалист поради хронична влажна кашлица, отново показва, че ПББ е най-често поставяната дефинитивна диагноза, но при 17.6% от децата се установява сериозно подлежащо заболяване – бронхиектатична болест, хронична аспирация, муковисцидоза^[6]. Тези резултати показват, че хроничната влажна кашлица е чадър, под който се крият много заболявания и поставянето на диагнозата ПББ трябва да

става едва след внимателното им изключване. В ежедневната практика изключително полезен е алгоритъмът, създаден от работна група към ERS (Фиг. 1)^[7].

Диагнозата на ПББ е предимно клинична, тъй като при рутинно провежданите изследвания липсват специфични промени. Рентгенографията на бял гроб и сърце обикновено се интерпретира като нормална или с перибронхитни изменения. По-чувствителен метод за визуализиране на начални, фини промени е скенерът с висока резолюция (HRCT). Функционалното изследване на дишането (спирометрия) при по-големите деца, също е в референтни стойности. Хематологичните показатели ПКК и CRP, най-често не дават индикации за възпалителна активност. Препоръчително е



Взимането на дълбок трахеален аспират или индуцирана хрчка за микробиологично изследване преди започването на антибиотично лечение. Положителният резултат потвърждава диагнозата ПББ, но чувствителността на микробиологичните тестове е ниска^[4]. Макар че изследването на БАЛ се приема като златен стандарт за диагностика на ПББ, провежданото антибиотично лечение в рамките на месец преди фибро-бронхоскопията води до отрицателни резултати, дори при наличие на изяви клинични симптоми^[9]. Най-характерната находка при бронхоскопията е увеличаването на бронхиален секрет и отокът на долните дихателни пътища.

Диференциална диагноза

Най-честата диференциална диагноза (ДД) на ПББ е с продължителна кашлица след няколко застъпващи се вирусни инфекции, което е

чест сценарий в ранната детска възраст. В тези случаи обикновено имаме вълнообразно протичане с периоди на подобрение, последвани от ново влошаване, докато при ПББ кашлицата е ежедневна, еднотипна, влажна, дълбока. Друга честата причина за хронична влажна кашлица е адено-тонзиларната хипертрофия. Винаги трябва насочено да се пита за консумация на ядки и респираторна грама поради наблюдението, че родителите често не са запознати с препоръките за забрана на прием на цели ядки в предучилищна възраст. Особено внимание се обръща на пациентите с рецидивиращи или непълно повлияващи се епизоди на ПББ. В тези случаи в ДД план е необходимо да се изключат: муковисцидоза, първична цилиарна дискинезия, имунни дефицити, хронична аспирация при невромускулни заболявания или дисфункционално преглъщане. Под внимание се взема и бронхиалната астма, но тя не е причина за изолирана хронична влажна кашлица и се потвърждава с доказване на обрватима бронхиална обструкция.

Етиопатогенеза

При различни проучвания, обобщаващи резултати от БАЛ при ПББ, най-често се изолират нетипизируеми *Haemophilus influenzae* (NTHi) в 34.5-49%, следвани от *Streptococcus pneumoniae* (20-39%), *Moraxella catarrhalis* (19-43%) и *Staphylococcus aureus* (5-12%)^[10]. Необходимо е да се отбележи, че полимикробните инфекции, включващи повече от един патоген, са честата находка от БАЛ на деца с ПББ (30-50%)^[10].

Бактериални патогени и микробиом

В редица проучвания, насочени към изучаване на микробиома на долни дихателни пътища (ДП) при деца с ПББ, бронхиектазии и муковисцидоза, не се установяват големи различия в състава на микроорганизмите. Ключов микроорганизъм и при трите групи деца е *H. influenzae*, както и орални аероби и анаероби (напр. *Prevotella melaninogenica*)^[11]. При сравняване микробиотата на здрави деца и деца с ПХБ се установява разлика в микробното богатство. При децата с ПХБ доминират протеобактерии със значително преобладаване на *Haemophilus* и *Neisseria*^[12,13]. В скорошно проучване се установяват повече от един патоген в БАЛ на деца с ПББ, като в допълнение високото микробно число на бактериалната биомаса в БАЛ корелира силно със степента на неутрофилно възпаление. Предполага се, че възпалението на ДП не се причинява от един-единствен доминиращ патоген, а е резултат от взаимодействието му с променена по състав микробиота

(напр. преобладаване на *Prevotella*)^[14]. Това може да обясни защо при деца с хронична влажна кашлица и възпаление на долни ДП без доказан патоген, също има отговор от антибиотичното лечение^[15].

Формиране на биофилм

По дефиниция биофилмът представлява „съвкупност от свързани с повърхността микробни клетки, които са затворени в матрица от извънклетъчна полимерна субстанция; бактериалният растеж и активност се засилват значително от включването на повърхност, към която тези организми биха могли да се прикрепят“^[16]. Така оформената матрица намалява проникването на антибиотици, предпазвайки бактериите от антибактериалното им действие^[17]. Разпространението на един доминиращ вид микроорганизми или смесена популация в биофилм води до хронично възпалително състояние, създаващо благоприятна среда за бактерии като нетипизируемия *H. influenzae* (NTHi)^[18].

Предшестваща вирусна инфекция може да бъде предразполагащ фактор както за повърхностно прикрепване на бактериите, така и за формиране на биофилм. Вирусни инфекции могат да бъдат и отключващ фактор за обостряне на ПББ, при което от биофилма се отделя и разраства „планктонен“ (свободен) микроорганизъм, генериращ засилване на възпалителния отговор^[18-20]. Наличието на биофилм може да бъде причина за нужда от продължителна антибиотична терапия и се доказва в БАЛ при деца както с бронхиектази, така и с ПББ^[3].

Предразполагащи фактори

Асоциация с лезии на големите ДП (трахео-бронхомалация)

Връзката между наличието на уреда на дихателните пътища и рецидивиращите бронхити е добре известна^[21]. Често при деца с ПББ се установява придружаваща малация на ДП^[20]. От една страна, малацията влошава ефективността на мукоцилиарния клирънс и оттам предразполага към развитие на ПББ. От друга страна, възпалението в бронхиалната стена е предразполагащ фактор за развитие на малация и задвижването на порочен кръг^[3,22]. В литературата се съобщава честота на трахео и/или бронхомалация в 68 до 74% от случаите с ПББ. Малацията на дихателните пътища най-общо намалява ефективността на кашлицата и нарушава нормалния мукоцилиарен клирънс, които представляват ключови механизми за почистване на бактериите от дихателните пътища^[23].

Имунитет и възпаление

Деца с ПББ обичайно нямат имунодефицит, респективно имат нормални за възрастта серумни нива на имуноглобулини (IgG, IgA, IgM и IgE) и нормален антителен отговор към протеини (тетанус) и конюгирани протеин-полизахариди (напр. нормален ваксинален отговор спрямо *H. influenzae* тип b)^[19,10,24-27].

ПББ и бронхиектази:

През 2008 г. *Chang et al.* предлагат парадигмата, че ПББ, ХСЗДС и бронхиектазиите споделят общи подлежащи патобиологични механизми и имат различна прогресия в зависимост от степента на тежест^[10]. Общите черти са хроничната влажна кашлица, наличието на дефектен мукоцилиарен клирънс, ендобронхиална бактериална инфекция и неутрофилно възпаление на дихателните пътища^[28]. Главните различия между тези състояния са различната степен на клинична тежест, подобрението след 2-4 седмично адекватно антибиотично лечение при ПББ, както и находката на НРСТ^[28,29].

В скорошно проспективно лонгитудинално кохортно проучване, в което са проследени 161 деца с ПББ за период от 2 години, са установени два главни предразполагащи фактора за развитие на бронхиектази – повтарящи се епизоди на ПББ (>3 епизода/годишно) и положителна култура от БАЛ за *H. influenzae*^[19]. Колонизацията с *H. influenzae* увеличава риска от развитие на бронхиектази с над 7 пъти^[19]. Резултатите от това проучване потвърждават позорираната връзка между ПББ и развитието на бронхиектази в ранна детска възраст и предлагат проследяване на рисковите деца във времето, както и провеждане на НРСТ^[30].

Терапевтично поведение и прогноза

Лечението на ПББ е преди всичко антибиотично. Въз основа на предпологаемите микробни причинители, златен стандарт за лечение е амоксицилин-клавуланова киселина. Използва се висока доза за амокси-

цилин (90 mg/kg/ден), а стандартният курс е 14 дни^[15]. В литературата продължителността на терапията е широко дискутирана. При около 50% от пациентите се наблюдава граматично подобрение след началото на лечението и те са напълно безсимптомни след 2 седмици. При други деца обаче повлияването е непълно или се наблюдава бърз релапс. Проучване показва, че при пациентите, които имат нужда от по-дълги антибиотични курсове за овладяване на симптомите, често се установява подлежаща причина като трахео-бронхомалация или бронхиектазии^[30]. Препоръките на Американската торакална асоциация (ATS) залагат на първоначално двуседмично лечение, с цел избягване на страничните ефекти и развитието на антибиотична резистентност^[19]. Ако няма пълен клиничен отговор, се препоръчва лечението да бъде удължено до 4 седмици. Британската торакална асоциация (BTS) препоръчва включване и на физиотерапия за мобилизиране на секретите от въздухоносните пътища въпреки липсата на проучвания, които да доказват ефективността ѝ.

Проучванията на естественния ход на ПББ в детска възраст са ограничени. Не е намерен еднозначен отговор на въпроса, доколко ПББ представлява рисков фактор за развитието на ХСЗДС и бронхиектазии, но много наблюдения показват такъв ход. Установяването на *Haemophilus influenzae* в бронхиалните секрети е доказан рисков фактор за прогресия в бронхиектастична болест^[19].

Заклучение

Продължителната кашлица е чест симптом в предучилищна възраст и

причина за многократни посещения на ОПЛ. От решаващо значение е лекарят да определи дали симптомите представляват повтарящи се вирусни инфекции с безсимптомни периоди между тях или персистират без промяна за дълъг период от време. Разработването на въпросници за оценка на кашлицата от пациентите ще е в помощ на терапевтите, тъй като перцепцията на симптомата от децата и техните родители е много индивидуална. При подозиране на диагнозата ПББ са необходими усилия за взимане на секрет от долните дихателни пътища за микробиологично изследване – дълбок трахеален аспират, индуцирана хрчка. Продължителното антибиотично лечение крие рискове от странични реакции и развитие на антибиотична резистентност, поради което се препоръчва решението за стартиране на лечението и проследяването на децата да се осъществява от специалисти детски пулмолози. При правилно поставени диагноза и лечение, подобрението на пациента е граматично. Въпреки това е необходимо микробиологично потвърждаване на ерадикацията на инфекцията. При непълен отговор или бърз релапс на симптомите се преминава към разширено диференциално-диагностично търсене и инвазивни изследвания като фибро-бронхоскопия, за да се установят и лекуват съвременно подлежащи състояния. ■

Книгопис:

(1) Morice, A. H.; Millqvist, E.; Bleklsiene, K.; Birring, S. S.; Dicipinigtalis, P.; Domingo Ribas, C.; Hilton Boon, M.; Kantar, A.; Lai, K.; McGarvey, L.; Rigau, D.; Sallia, I.; Smith, J.; Song, W.-J.; Tonla, T.; van den Berg, J. W. K.; van Manen, M. J. G.; Zacharsiewicz, A. ERS Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Chronic Cough in Adults and Children. *Eur. Respir. J.* 2020, 55 (1), 1901136. <https://doi.org/10.1183/13993003.01136-2019>.

(2) Newcombe, P. A.; Sheffield, J. K.; Chang, A. B. Minimally Important Change in a Parent-Proxy Quality-of-Life Questionnaire for Pediatric Chronic Cough. *Chest* 2011, 139 (3), 576–580. <https://doi.org/10.1378/chest.10-1476>.

(3) Marchant, J. M.; Masters, I. B.; Taylor, S. M.; Cox, N. C.; Seymour, G. J.; Chang, A. B. Evaluation and Outcome of Young Children With Chronic Cough. *Chest* 2006, 129 (5), 1132–1141. <https://doi.org/10.1378/chest.129.5.1132>.

(4) Jochmann, A.; Artusio, L.; Robson, K.; Nagakumar, P.; Collins, N.; Fleming, L.; Bush, A.; Saglani, S. Infection and Inflammation in Induced Sputum from Preschool Children with Chronic Airway Diseases. *Pediatr. Pulmonol.* 2016, 51 (8), 778–786. <https://doi.org/10.1002/ppul.23366>.

(5) Chang, A. B.; Robertson, C. F.; Van Asperen, P. P.; Glasgow, N. J.; Mellis, C. M.; Masters, I. B.; Teoh, L.; Tjhung, I.; Morris, P. S.; Petsky, H. L.; Willis, C.; Landau, L. I. A Multicenter Study on Chronic Cough in Children. *Chest* 2012, 142 (4), 943–950. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2725>.

(6) Kantar, A.; Chang, A. B.; Shields, M. D.; Marchant, J. M.; Grimwood, K.; Grigg, J.; Priftis, K. N.; Cutler, R.; Midulla, F.; Brand, P. L. P.; Everard, M. L. ERS Statement on Protracted Bacterial Bronchitis in Children. *The European respiratory journal.* 2017. <https://doi.org/10.1183/13993003.02139-2016>.

(7) Zgherea, D.; Pagala, S.; Mendiratta, M.; Marcus, M. G.; Shelov, S. P.; Kazachok, M. Bronchoscopic Findings in Children With Chronic Wet Cough. *Pediatrics* 2012, 129 (2), e364–e369. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-0805>.

(8) Gallucci, M.; Pedretti, M.; Giannetti, A.; di Palma, E.; Bertelli, L.; Pession, A.; Ricci, G. When the Cough Does Not Improve: A Review on Protracted Bacterial Bronchitis in Children. *Front. Pediatr.* 2020, 8. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00433>.

(9) Wurzel, D. F.; Marchant, J. M.; Clark, J. E.; Masters, I. B.; Yerkovich, S. T.; Upham, J. W.; Chang, A. B. Wet Cough in Children: Infective and Inflammatory Characteristics in Bronchoalveolar Lavage Fluid. *Pediatr. Pulmonol.* 2014, 49 (6), 561–568. <https://doi.org/10.1002/ppul.22792>.

(10) Chang, A. B.; Oppenheimer, J. J.; Weinberger, M.; Rubin, B. K.; Irwin, R. S. Children With Chronic Wet or Productive Cough—Treatment and Investigations. *Chest* 2016, 149 (1), 120–142. <https://doi.org/10.1378/chest.15-2065>.

(11) van der Gast, C. J.; Cuthbertson, L.; Rogers, G. B. H.; Pope, C.; Marsh, R. L.; Redding, G. J.; Bruce, K. D.; Chang, A. B.; Hoffman, L. R. Three Clinically Distinct Chronic Pediatric Airway Infections Share a Common Core Microbiota. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2014, 51 (7), 1039–1048. <https://doi.org/10.1163/AmatsATS.201312-4560C>.

(12) Marsh, R. L.; Kaestli, M.; Chang, A. B.; Birks, M. J.; Pope, C. E.; Hoffman, L. R.; Smith-Vaughan, H. C. The Microbiota in Bronchoalveolar Lavage from Young Children with Chronic Lung Disease Includes Taxa Present in Both the Oropharynx and Nasopharynx. *Microbiome* 2016, 4 (1), 37. <https://doi.org/10.1186/s40168-016-0182-1>.

(13) Cuthbertson, L.; Craven, V.; Bingle, L.; Cookson, W. O. C. M.; Everard, M. L.; Moffatt, M. F. The Impact of Persistent Bacterial Bronchitis on the Pulmonary Microbiome in Children. *PLoS One* 2017, 12 (12), e0190075. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190075>.

(14) Marsh, R. L.; Smith-Vaughan, H. C.; Chen, A. C. H.; Marchant, J. M.; Yerkovich, S. T.; Gibson, P. G.; Pizzutto, S. J.; Hodge, S.; Upham, J. W.; Chang, A. B. Multiple Respiratory Microbiota Profiles Are Associated With Lower Airway Inflammation in Children With Protracted Bacterial Bronchitis. *Chest* 2019, 155 (4), 778–786. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.01.002>.

(15) Marchant, J. M.; Masters, I. B.; Champion, A.; Petsky, H.; Chang, A. B. Randomised Controlled Trial of Amoxicillin Clavulanate in Children with Chronic Wet Cough. *Thorax* 2012, 67 (8), 689–693. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-201506>.

(16) Donlan, R. M. Biofilms: Microbial Life on Surfaces. *Emerg. Infect. Dis.* 2002, 8 (9), 881–890. <https://doi.org/10.3201/eid0809.020663>.

(17) Stewart, P. S. Mechanisms of Antibiotic Resistance in Bacterial Biofilms. *Int. J. Med. Microbiol.* 2002, 292 (2), 107–113. <https://doi.org/10.1078/1438-4221-00196>.

(18) Ishak, A.; Everard, M. L. Persistent and Recurrent Bacterial Bronchitis—A Paradigm Shift in Our Understanding of Chronic Respiratory Disease. *Front. Pediatr.* 2017, 5. <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00019>.

(19) Wurzel, D. F.; Marchant, J. M.; Yerkovich, S. T.; Upham, J. W.; Petsky, H. L.; Smith-Vaughan, H.; Masters, B.; Bunlain, H.; Chang, A. B. Protracted Bacterial Bronchitis in Children: Natural History and Risk Factors for Bronchiectasis. In *Chest: Elsevier J. Med.* 2016; Vol. 150, pp 1101–1108. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.06.030>.

(20) Wang, Y.; Hao, C.; Ji, W.; Lu, Y.; Wu, M.; Chen, S.; Wang, K.; Shao, X. Detecting Respiratory Viruses in Children with Protracted Bacterial Bronchitis. *Respir. Med.* 2019, 151, 55–58. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.04.003>.

(21) Boogaard, R.; Huijjsmans, S. H.; Pijnenburg, M. W. H.; Tiddens, H. A. W. M.; de Jongste, J. C.; Merkus, P. J. F. M. Tracheomalacia and Bronchomalacia in Children. *Chest* 2005, 128 (5), 3391–3397. <https://doi.org/10.1378/chest.128.5.3391>.

(22) Chang, A. B. Bronchoscopic Findings in Children with Non-Cystic Fibrosis Chronic Suppurative Lung Disease. *Thorax* 2002, 57 (11), 935–938. <https://doi.org/10.1136/thorax.57.11.935>.

(23) Fahy, J. V.; Dickey, B. F. Airway Mucus Function and Dysfunction. *N. Engl. J. Med.* 2010, 363 (23), 2233–2247. <https://doi.org/10.1056/NEJMed0910061>.

(24) Baines, K. J.; Upham, J. W.; Yerkovich, S. T.; Chang, A. B.; Marchant, J. M.; Carroll, M.; Simpson, J. L.; Gibson, P. G. Mediators of Neutrophil Function in Children With Protracted Bacterial Bronchitis. *Chest* 2014, 146 (4), 1013–1020. <https://doi.org/10.1378/chest.14-0131>.

(25) Chang, A. B.; Yerkovich, S. T.; Gibson, P. G.; Anderson-James, S.; Petsky, H. L.; Carroll, M. L.; Masters, I. B.; Marchant, J. M.; Wurzel, D.; Upham, J. W. Pulmonary Innate Immunity in Children with Protracted Bacterial Bronchitis. *J. Pediatr.* 2012, 161 (4), 621–625.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.03.049>.

(26) Wang, Y.; Hao, C.; Chi, F.; Yu, X.; Sun, H.; Huang, L.; Wang, M.; Ji, W.; Yan, Y.; Zhu, H.; Shao, X. Clinical Characteristics of Protracted Bacterial Bronchitis in Chinese Infants. *Sci. Rep.* 2015, 5 (1), 13731. <https://doi.org/10.1038/srep13731>.

(27) Marchant, J. M.; Gibson, P. G.; Grissell, T. V.; Timmins, N. L.; Masters, I. B.; Chang, A. B. Prospective Assessment of Protracted Bacterial Bronchitis: Airway Inflammation and Innate Immune Activation. *Pediatr. Pulmonol.* 2008, 43 (11), 1092–1099. <https://doi.org/10.1002/ppul.20906>.

(28) Chang, A. B.; Upham, J. W.; Masters, I. B.; Redding, G. R.; Gibson, P. G.; Marchant, J. M.; Grimwood, K. Protracted Bacterial Bronchitis: The Last Decade and the Road Ahead. *Pediatr. Pulmonol.* 2016, 51 (3), 225–242. <https://doi.org/10.1002/ppul.23351>.

(29) Chang, A. B.; Marchant, J. M. Protracted Bacterial Bronchitis Is a Precursor for Bronchiectasis in Children: Myth or Maxim? *Breathe* 2019, 15 (3), 167–170. <https://doi.org/10.1183/20734735.0178-2019>.

(30) Chang, A. B.; Mph, M.; Oppenheimer, J. J.; Fccc, M. M. W.; Rubin, B. K.; Mchb, C. C. G.; Weir, K.; Mspath, B.; Irwin, R. S.; Fccc, M.; Expert, C.; Panel, C. Management of Children With Chronic Wet Cough and Protracted Bacterial Bronchitis. *Chest* 2017, 151 (4), 884–890. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.01.025>.