

Удальцова Екатерина Владимировна

АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ И ПРИНЦИПЫ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО
ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ, СОПРОВОЖДАЮЩИХСЯ ЗАТЯЖНЫМ И
ХРОНИЧЕСКИМ КАШЛЕМ У ДЕТЕЙ

14.01.08 – Педиатрия

14.01.25 – Пульмонология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Ярославль - 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Мельникова Ирина Михайловна

доктор медицинских наук, профессор

Мизерницкий Юрий Леонидович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Мещеряков Виталий Витальевич

заведующий кафедрой детских болезней бюджетного учреждения высшего образования Ханты–Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет»

доктор медицинских наук, профессор

Зайцев Андрей Алексеевич

главный пульмонолог федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2019 г. в _____ часов на заседании Диссертационного совета Д 208.072.18 при ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1) и на сайте www.rsmtu.ru

Автореферат разослан «_____» _____ 2019 г.

Ученый секретарь Диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

М.И. Дубровская

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Актуальность темы исследования обусловлена необходимостью совершенствования методов диагностики заболеваний органов дыхания в детском возрасте и повышения их информативности для назначения своевременной и целенаправленной терапии (Баранов А.А. и др., 2018; Заплатников А.Л. и др., 2017; Чучалин А.Г. и др., 2017; Morice A.H. et al., 2014). Кашель - основной симптом острых и хронических, инфекционно-воспалительных, аллергических, а также наследственных и врожденных заболеваний респираторной системы (Зайцев А.А., 2015; Мизерницкий Ю.Л., 2017; Намазова-Баранова Л.С. и др., 2017; Синопальников А.И. и др., 2012; Chang A.B. et al., 2006). Он является одним из самых частых поводов для обращения за медицинской помощью (Зайцева О.В., 2016; Овчаренко С.И., 2012; Чучалин А.Г. и др., 2017; Acosta R. et al., 2014). Многофакторность причин затяжного и хронического кашля в детском возрасте усложняет диагностический поиск (Геппе Н.А. и др., 2017; Радциг Е.Ю., Евсикова М.М., 2016; Ревякина В.А., 2014; Терещенко Ю.А., Терещенко С.Ю., 2005; Chin K.R. et al., 2016; Usta G.B. et al., 2014).

Основу дифференциальной диагностики, безусловно, составляют клиничко-анамнестические данные, но порой их недостаточно для установления диагноза. Этим обусловлен поиск дополнительных клиничко-функциональных показателей (Геппе Н.А., Малышев В.С., 2018; Добрынина О.Д., Мещеряков В.В., 2017).

Известно, что нарушения микроциркуляции являются важным патогенетическим звеном в формировании и течении многих заболеваний (Муравьев А.В. и др., 2013), особенно хронических. Их выявление может оказаться значимым для ранней, доклинической диагностики (Жмеренецкий К.В. и др., 2012). Одним из самых объективных и доступных методов оценки нарушений микроциркуляции является прямая компьютерная биомикроскопия капилляров ногтевого ложа, отражающая функциональное состояние всего организма (Бережанский П.В. и др., 2012; Cutolo M. et al., 2013; Ingegnoli F. et al., 2013). Работы в этом перспективном направлении при заболеваниях органов дыхания, в том числе хронических, пока немногочисленны (Бережанский П.В. и др., 2014; Allen J., Howell K., 2014).

Большое значение в патогенезе кашля, тесно связанного с бронхиальной гиперреактивностью, принадлежит механизмам нейрогенной регуляции (Лебеденко А.А., Тараканова Т.Д., 2011; Семерник О.Е., 2013), особенности которой оказывают влияние и на микроциркуляторный кровоток (Бережанский П.В. и др., 2014; Рывкин А.И. и др., 2005; Федорович А.А., 2006). Имеющиеся данные о роли функционального состояния вегетативной нервной системы при заболеваниях, сопровождающихся затяжным и хроническим кашлем у детей, также единичны (Павленко В.А. и др., 2017; Семерник О.Е., 2013).

Одним из перспективных направлений в оценке функционального состояния органов дыхания является респираторная акустика. К существенным преимуществам современных цифровых методов, в том числе компьютерной бронхофонографии (КБФГ), следует отнести неинвазивность, возможность ее проведения у детей, начиная с первого месяца жизни, в отличие от традиционного исследования функции внешнего дыхания (Абросимов В.Н. и др., 2012; Геппе Н.А., Малышев В.С., 2018; Гусейнов А.А., 2011; Мельникова И.М. и др., 2006; Фурман Е.Г. и др., 2014). В этом актуальном, как с научной, так и с практической точки зрения направлении наметился ощутимый прогресс, однако требуются дальнейшие исследования

(Айсанов З.Р. и др., 2010; Геппе Н.А. и др., 2004; Малахов А.Б. и др., 2011; Павленко В.А. и др., 2017; Павликов А.А. и др., 2009).

Таким образом, дифференциальная диагностика кашля различного генеза остается актуальной проблемой, нуждающейся в разработке научно обоснованных алгоритмов, учитывающих, в том числе результаты современных неинвазивных функциональных методов исследования и способствующих раннему выявлению заболевания, уточнению его этиопатогенеза, выбору соответствующей терапии при затяжном и хроническом кашле.

Степень разработанности темы

При изучении научной литературы, посвященной проблеме дифференциальной диагностики заболеваний, сопровождающихся затяжным и хроническим кашлем в детском возрасте, выявлено отсутствие выработанных единых диагностических подходов. Мультифакторность кашля существенно усложняет его этиологическую диагностику. Анализ отечественной и зарубежной научной литературы свидетельствует о перспективности определения функциональных параметров, характеризующих состояние капиллярного русла, дыхательной и вегетативной нервной системы для установления этиопатогенетических механизмов затяжного и хронического кашля различного генеза у детей. Однако диагностическая значимость данных параметров при дифференциальной диагностике заболеваний, сопровождающихся затяжным и хроническим кашлем в детском возрасте, практически не изучена. Необходимо обобщение данных современной научной литературы, анализ результатов собственных исследований, касающихся определения клинико-анамнестических особенностей, параметров внешнего дыхания, вегетативного статуса и капиллярного кровотока у детей с затяжным и хроническим кашлем различного генеза для разработки алгоритмов диагностики и определения принципов дифференцированной терапии у этих больных. Всё это представляет, как научную, так и высокую практическую значимость.

Цель исследования

Разработать и научно обосновать алгоритмы дифференциальной диагностики заболеваний, сопровождающихся затяжным и хроническим кашлем у детей, с учетом клиническо-анамнестических особенностей, параметров внешнего дыхания, вегетативного статуса и капиллярного кровотока для определения направлений дифференцированной терапии при данной патологии.

Задачи исследования

1. Дать клиническую характеристику детей с заболеваниями, сопровождающимися затяжным и хроническим кашлем.
2. Определить особенности капиллярного кровотока, функционального состояния вегетативной нервной и дыхательной системы у детей с заболеваниями респираторного тракта инфекционного и аллергического генеза, сопровождающихся затяжным и хроническим кашлем.
3. Дать сравнительную оценку клинико-функциональных особенностей у пациентов с затяжным и хроническим кашлем различного генеза.
4. Разработать дополнительные функциональные критерии дифференциальной диагностики заболеваний органов дыхания инфекционного и аллергического генеза у детей с затяжным и хроническим кашлем.

5. Предложить научно-обоснованные алгоритмы дифференциальной диагностики заболеваний, сопровождающихся затяжным и хроническим кашлем у детей, позволяющие определить направления дифференцированной терапии.

Научная новизна

Впервые определена клиническая значимость и высокая информативность параметров функционального состояния капиллярного русла и вегетативной нервной системы для дифференциальной диагностики затяжного и хронического кашля вследствие заболеваний инфекционно-воспалительного и аллергического генеза, в том числе бронхиальной астмы в детском возрасте (патент РФ на изобретение №2653809 от 14.05.2018; патент РФ на изобретение № 2661721 от 19.07.2018).

Впервые выявлено, что у детей с затяжным и хроническим кашлем вне зависимости от его генеза имеются функциональные изменения акустических показателей дыхательной системы в высокочастотном диапазоне.

Научно обоснованы и разработаны алгоритмы диагностики заболеваний, сопровождающихся затяжным и хроническим кашлем в детском возрасте, включающие совокупность клинико-анамнестических данных, параметров функционального состояния микроциркуляторного русла, вегетативной нервной системы, полученных с помощью неинвазивных методов исследования, соответственно, компьютерной капилляроскопии ногтевого ложа и оценки вариабельности сердечного ритма, что позволяет определить направления дифференцированной терапии.

Теоретическая и практическая значимость

Полученные данные расширяют представления об особенностях функционального состояния капиллярного кровотока, дыхательной и вегетативной нервной системы при заболеваниях респираторного тракта инфекционного и аллергического генеза, сопровождающихся затяжным и хроническим кашлем в детском возрасте, и служат ориентиром для дальнейших исследований по разработке новых методов диагностики и лечения больных с данной патологией. Результаты проведенного исследования обосновывают необходимость комплексного подхода к дифференциальной диагностике при затяжном и хроническом кашле с использованием наряду с клиническими методами: компьютерной капилляроскопии ногтевого ложа, оценки вариабельности сердечного ритма, компьютерной бронхофонографии, что позволяет оптимизировать диагностический поиск в педиатрической и пульмонологической практике.

Результаты проведенных исследований показали, что затяжной и хронический кашель является частым симптомом (у 43% детей) аллергических заболеваний респираторного тракта, особенно бронхиальной астмы, среди других причин кашля. Это свидетельствует о важности ранней диагностики для своевременного назначения этиопатогенетической терапии. Выявлены негативные факторы, способствующие затяжному и хроническому течению кашля, его повторным эпизодам: пассивное табакокурение; неблагоприятные жилищные условия (высокая антигенная нагрузка, скученность и др.); частые острые респираторные заболевания; наличие коморбидной патологии; отсутствие или недостаточная эффективность этиопатогенетической, базисной терапии; низкий комплаенс с пациентом и его родителями, что целесообразно учитывать при проведении лечебно-профилактических мероприятий.

Разработаны алгоритмы дифференциальной диагностики заболеваний, сопровождающихся затяжным и хроническим кашлем у детей, на основе клинических и

функциональных параметров микроциркуляторного русла, вегетативной нервной и дыхательной системы, что позволяет проводить данные исследования, как в стационарных, так и в амбулаторных условиях, способствует ранней диагностике, является обоснованием для своевременного назначения дифференцированного лечения.

Методология и методы исследования

При выполнении настоящего диссертационного исследования анализировались данные отечественной и зарубежной литературы, касающиеся проблемы затяжного и хронического кашля в детском возрасте.

В работе осуществлялось сравнительное, контролируемое проспективное наблюдение 272 пациентов с затяжным (n=109) и хроническим кашлем (n=163) в возрасте от 2 до 17 лет в условиях поликлиники и стационара. В контрольную группу включено 60 практически здоровых детей того же возраста. Проводился учет клинико-anamnestических данных, лабораторных и инструментальных методов исследования. Кроме того, у всех пациентов с затяжным и хроническим кашлем определялись функциональные показатели микроциркуляторного русла, вегетативной нервной и дыхательной системы при помощи компьютерной капилляроскопии ногтевого ложа, оценки вариабельности сердечного ритма и компьютерной бронхофонографии, соответственно.

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи прикладных программ «Statistica» 10.0 с использованием методов описательной статистики, корреляционного, факторного, кластерного и дискриминантного анализа с дальнейшим построением диагностических моделей.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Длительность кашля, упорно рецидивирующий его характер обнаруживает зависимость от воздействия на ребенка неблагоприятных факторов внешней среды (пассивное табакокурение; неблагоприятные условия проживания; частые острые респираторные заболевания); коморбидной патологии; отсутствия или недостаточной эффективности этиопатогенетической, базисной терапии; низкого комплаенса с пациентом и его родителями. В клинической структуре затяжного (от 4 до 8 недель) и хронического (более 8 недель) кашля, наряду с его инфекционно-воспалительным генезом, у детей высок удельный вес аллергических заболеваний респираторного тракта, и особенно бронхиальной астмы. В свою очередь, вариабельность клинических характеристик затяжного и хронического кашля диктует необходимость проведения дифференциальной диагностики с тщательным анализом анамнестических данных, результатов дополнительных лабораторных и инструментальных методов обследования.
2. Для детей с затяжным и хроническим кашлем характерны функциональные изменения микроциркуляторного русла и параметров вегетативной нервной системы, различные в зависимости от его генеза (инфекционно-воспалительный или аллергический). При длительном (затяжном и хроническом) кашле у детей с аллергическими заболеваниями респираторного тракта (аллергический ринит, бронхиальная астма) имеются достоверно значимые изменения в капиллярном русле. А именно: увеличение области периваскулярного отека, уменьшение диаметра артериальной части и увеличение извитости всех отделов капилляров, а также изменения вариабельности сердечного ритма, свидетельствующие о вегетативном дисбалансе с преобладанием парасимпатикотонии (особенно при бронхиальной астме). В свою очередь, у детей с инфекционно-воспалительным генезом длительного кашля достоверно чаще отмечается

увеличение диаметра венозной части капилляров и неравномерность их калибра, в сочетании с изменениями вариабельности сердечного ритма, указывающими на склонность к симпатикотонии.

3. При затяжном и хроническом кашле различного генеза у детей имеются функциональные нарушения дыхательной системы в виде изменения акустических параметров работы дыхания в высокочастотном спектре, свидетельствующих о бронхиальной гиперреактивности.

4. Определение у детей дополнительных функциональных параметров микроциркуляции, вегетативной нервной и дыхательной системы в совокупности с оценкой клинико-анамнестических данных высоко информативно при дифференциальной диагностике заболеваний органов дыхания инфекционного и аллергического генеза, сопровождающихся затяжным и хроническим кашлем, что позволяет назначить дифференцированную терапию.

Внедрение результатов исследования в практическое здравоохранение

Исследование проведено в рамках программы Детского научно-практического пульмонологического центра Министерства здравоохранения Российской Федерации (РФ) (руководитель - доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный работник здравоохранения РФ Мизерницкий Ю.Л.) по совершенствованию медицинской помощи детям с заболеваниями органов дыхания.

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность педиатрического, пульмонологического, аллергологического отделения государственного бюджетного клинического учреждения здравоохранения Ярославской области «Центральная городская больница» г. Ярославля, детской поликлиники №1 государственного учреждения здравоохранения Ярославской области клинической больницы №8 г. Ярославля, используются в учебном процессе на кафедре госпитальной педиатрии Ярославского государственного медицинского университета, в работе Детского научно-практического пульмонологического центра Министерства здравоохранения РФ, использованы для разработки клинических рекомендаций Российского педиатрического респираторного общества по дифференциальной диагностике затяжного и хронического кашля у детей.

Степень достоверности результатов исследования

Степень достоверности подтверждалась представительностью выборки, обширным первичным материалом, его тщательным количественным и качественным анализом, системностью исследовательских процедур, использованием современных методов математической и статистической обработки данных.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует формулам научных специальностей: 14.01.08 – Педиатрия; занимающейся изучением здоровья ребенка в процессе его развития, физиологии и патологии детского возраста, разрабатывающей методы диагностики, профилактики и лечения детских болезней, а также пунктам 1, 5 и 6 области исследований; 14.01.25 – Пульмонология, занимающейся изучением заболеваний органов дыхательной системы, пунктам 1, 2, 3 и 4 области исследований.

Апробация работы

Результаты исследования доложены и обсуждены на XI международной конференции «Микроциркуляция и гемореология» (Ярославль, 2017); на научно-практической конференции

«Актуальные проблемы педиатрии», посвященной 40-летию со дня создания кафедры госпитальной педиатрии ЯГМУ (Ярославль, 2017); на XV, XVI, XVII Российских конгрессах «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (участник конкурса молодых ученых, Москва, 2016, 2017); на Российской научно-практической конференции «Актуальные проблемы заболеваний органов дыхания у детей и подростков» (Кострома, 2018); на XIX Национальной болгарской конференции врачей общей практики и педиатров с международным участием (Болгария, 2018) (I место на конкурсе молодых учёных); на XVII Международном конгрессе детских пульмонологов (Испания, 2018).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 17 научных работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертационных исследований. Получено 2 патента РФ на изобретения: № 2653809 «Способ дифференциальной диагностики затяжного кашля инфекционного и аллергического генеза при респираторных заболеваниях верхних дыхательных путей у детей от 2 до 17 лет» (опубликовано: 14.05.2018; Бюлл. №14); № 2661721 «Способ диагностики бронхиальной астмы у детей от 2 до 17 лет с затяжным и хроническим кашлем» (опубликовано: 19.07.2018; Бюлл. №20).

Личный вклад автора

Автором самостоятельно проанализированы данные отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации, оценены результаты исследования. Им проведены: разработка дизайна исследования, набор и обследование пациентов, распределение их на группы, клиническое наблюдение, статистическая обработка результатов, подготовка и публикация статей по теме диссертации. В работах, выполненных в соавторстве, использованы результаты исследований с долей личного участия автора 90%.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа представлена на 184 страницах машинописного текста и построена по традиционному плану. Включает введение, обзор литературы, главу с собственными исследованиями, выводы, практические рекомендации, список литературы (244 источника – 145 отечественных и 99 зарубежных авторов). Работа иллюстрирована 25 рисунками, 22 таблицами, 4 клиническими примерами, 2 приложениями.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Состав обследованных больных и методы исследования

Дизайн исследования - сравнительное, контролируемое проспективное (рис. 1).

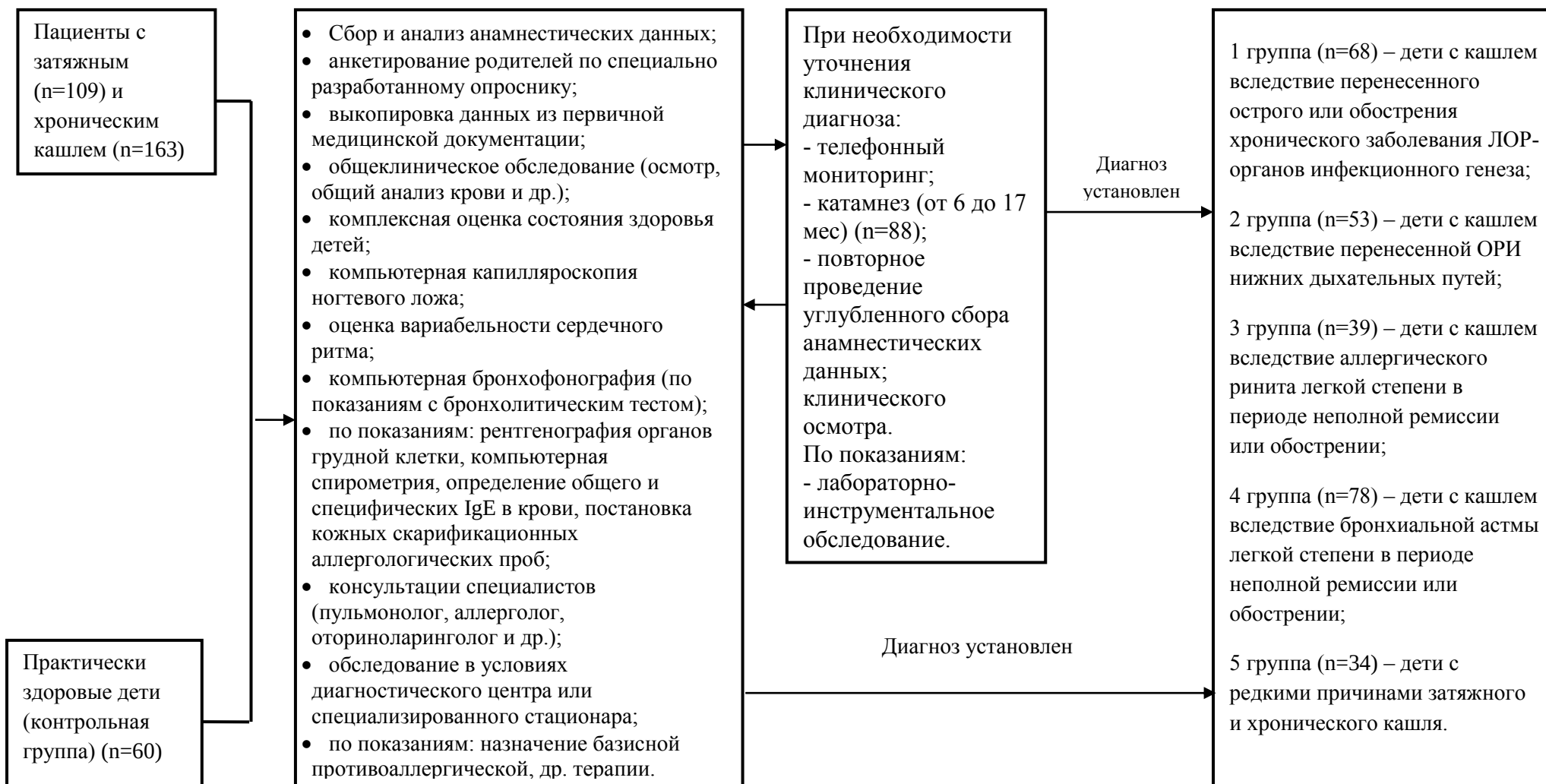


Рисунок 1. Дизайн исследования

В результате углубленного клинического обследования и катamnестического наблюдения в зависимости от причин кашля пациенты были распределены на 5 групп: 1 группа (n=68) – дети с кашлем вследствие перенесенного острого (острый ринит, риносинусит, ринофарингит, фарингоаденоидит, отит) или обострения хронического заболевания ЛОР-органов инфекционного генеза (хронический аденоидит, тонзиллит, фаринготонзиллит, синусит); 2 группа (n=53) – дети с кашлем вследствие перенесенной острой респираторной инфекции нижних дыхательных путей (ОРИ НДП) (острый трахеит, простой и обструктивный бронхит, пневмония); 3 группа (n=39) – дети с кашлем вследствие аллергического ринита легкой степени в периоде неполной ремиссии или обострении; 4 группа (n=78) – дети с кашлем вследствие бронхиальной астмы легкой степени в периоде неполной ремиссии или обострении; 5 группа (n=34) – дети с редкими причинами затяжного и хронического кашля (вследствие вторичного хронического бронхита (n=13), коклюша (n=13), неврогенного и психогенного кашля (n=5), гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (n=2), инородного тела дыхательных путей (n=1)). Ввиду малочисленности пациентов 5 группы дальнейший анализ исследуемых функциональных параметров у них не проводился. В контрольную группу было включено 60 практически здоровых детей 1 и 2 группы здоровья, не болевших ОРИ в течение 2 и более месяцев до обследования. Все обследованные дети были сопоставимы по возрасту и гендерной принадлежности ($p > 0,05$). В катamnезе (в течение 6-17 месяцев) обследовано 88 пациентов. При этом длительность катamnестического наблюдения определялась тем временем, когда становилось возможным верифицировать диагноз.

Всем пациентам выполнено общеклиническое обследование, а именно: сбор и анализ анамнестических данных, осмотр, врачебное анкетирование родителей по специально разработанному опроснику, общий клинический анализ крови; по показаниям – рентгенография органов грудной клетки, компьютерная спирометрия, определение общего и специфических IgE в крови, консультации специалистов (пульмонолог, аллерголог, оториноларинголог и др.).

Наряду с общеклиническими методами исследования всем пациентам были проведены компьютерная капилляроскопия ногтевого ложа для оценки функционального состояния микроциркуляторного русла (цифровая камера-окуляр «DCM 800»); оценка вариабельности сердечного ритма для определения функционального состояния вегетативной нервной системы (кардиоритмографический комплекс «Кардиовизор-6С», ООО «МКС», РФ); компьютерная бронхофонография (прибор бронхофонографический диагностический автоматизированный «Паттерн-01», МЭИ, РФ) для уточнения функционального состояния респираторного тракта.

Статистические методы исследования

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием прикладных программ «Statistica» (Data analysis software system, StatSoft, Inc. 2008) версия 10.0. Нормально распределенные количественные признаки представлены в виде средней арифметической величины (M) и стандартного отклонения ($\pm SD$). В случае если распределение данных отличалось от нормального – вычисляли медиану (Me) и интерквартильные интервалы между 25-м и 75-м процентиями ([25-75%]); критерий Вилкоксона для сравнения зависимых групп; U-критерий Манна-Уитни, Краскел-Уоллиса – для сравнения независимых групп. Достоверными считали различия при значении $p < 0,05$. Анализ взаимосвязи между признаками проводили при помощи метода ранговой корреляции по Спирмену и Кендалл-Тау. С целью

выявления наиболее диагностически значимых признаков был проведен факторный, кластерный и дискриминантный анализ с дальнейшим построением диагностических моделей.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе оценки анамнестических данных у всех пациентов с затяжным и хроническим кашлем вне зависимости от его генеза определен ряд неблагоприятных факторов внешней среды, а также биологического, генеалогического и социального анамнеза, способствующих его более длительному и упорно рецидивирующему течению.

Так, у большинства обследованных детей как с инфекционно-воспалительным, так и аллергическим генезом кашля без достоверных различий выявлена высокая частота патологии антенатального (у 74% и у 80%, соответственно) и интранатального периодов (у 80% и у 79%, соответственно) ($p>0,05$). Наличие неблагоприятных условий труда установлено у родителей каждого третьего ребенка с кашлем различного генеза ($p>0,05$). Это оказывало негативное влияние на формирование и развитие многих органов и систем, в том числе респираторного тракта и центральной нервной системы (ЦНС), принимающей непосредственное участие в регуляции кашлевого рефлекса (Brendan J.C. et al., 2014). Кроме того, по данным многочисленных исследований роль перинатального поражения ЦНС как отягчающего фактора доказана и в развитии БА, являющейся нередко причиной длительного кашля (затяжного и хронического) (Желенина Л.А. и др., 2016; Павленко В.А. и др., 2017).

Большинство пациентов с затяжным и хроническим кашлем вследствие аллергических заболеваний респираторного тракта (АЗРТ) (3 и 4 группы) (59% и 86%, соответственно; $p<0,05$), особенно при БА, проживали в условиях высокой антигенной нагрузки, что, безусловно, способствовало увеличению спектра сенсибилизации организма, частым и более тяжелым обострениям заболевания, длительному течению кашля. Напротив, практически у половины (у 44%) семей пациентов с затяжным и хроническим кашлем вследствие инфекционно-воспалительной патологии респираторного тракта (1 и 2 группы) определялась скученность, что предрасполагало к частой респираторной заболеваемости и обострениям хронической патологии респираторного тракта ($p<0,05$).

Высокая частота встречаемости пассивного курения у всех обследованных детей, с некоторым преобладанием при АЗРТ (3 и 4 группы) (у 63%), способствовала более длительному течению кашля как инфекционно-воспалительного, так и аллергического генеза в отличие от детей, не подвергавшихся воздействию табачного дыма (у 74% и у 42%; у 82% и у 21%, соответственно; $p<0,05$), что согласуется с данными других исследований (Fuentes-Leonarte V. et al., 2015).

Отмечено, что у обследованных пациентов с затяжным и хроническим кашлем вне зависимости от его генеза достаточно часто диагностировалась коморбидная патология: хронические заболевания ЛОР-органов инфекционного генеза в периоде ремиссии (хронический аденоидит, хронический тонзиллит) (у 28% и у 48%, соответственно; $p<0,05$). При этом у пациентов с сопутствующими заболеваниями наблюдалось увеличение частоты повторных эпизодов длительного кашля (более 4 недель) как аллергического, так и инфекционно-воспалительного генеза в отличие от детей без коморбидности ($p<0,05$).

В ходе анализа клинической структуры затяжного и хронического кашля, выявлено, что наряду с высокой частотой встречаемости инфекционно-воспалительной патологии дыхательной системы, значительный удельный вес составили АЗРТ (у 45% и у 43% детей, соответственно; $p > 0,05$). При этом в общей структуре причин затяжного и хронического кашля бронхиальная астма (БА), в том числе ее кашлевой вариант, составила 29%. Кроме того, выявлен ряд возрастных особенностей. Так, у детей дошкольного возраста (от 2 до 7 лет) среди причин затяжного и хронического кашля достоверно чаще были диагностированы острые или обострения хронических заболеваний ЛОР-органов инфекционного генеза (у 31%) в отличие от детей в возрасте старше 7 лет, у которых в клинической структуре кашля чаще встречалась БА (у 42%) ($p < 0,05$), что не противоречит данным полученным в других исследованиях (Cash H. et al., 2015; Chin K.R. et al., 2016).

При оценке клинических особенностей при затяжном и хроническом кашле установлено, что его характеристики были тесно связаны с заболеванием, лежащим в основе, однако весьма вариабельны.

Так, продолжительность кашля на момент включения пациентов в исследование составила в 1 группе 7 ± 2 нед; во 2 группе - 6 ± 2 нед; в 3 группе - 8 ± 2 нед; в 4 группе - $8 \pm 3,5$ нед ($p_{1-3}, p_{1-4}, p_{2-3}, p_{2-4} < 0,05$). При этом затяжной кашель достоверно чаще встречался при инфекционно-воспалительной патологии дыхательной системы (1 и 2 группы) ($p < 0,05$), особенно при ОРИ НДП, в отличие от детей с АЗРТ (3 и 4 группы), у которых преобладало его хроническое течение ($p < 0,05$).

В свою очередь, сухой кашель был наиболее характерен для пациентов с БА (4 группа) и ОРИ НДП (2 группа) в отличие от детей 1 и 3 групп, у которых чаще наблюдался влажный кашель ($p < 0,05$). Однако наиболее интенсивным вне зависимости от характера он был при АЗРТ (3 и 4 группы) ($p < 0,05$).

Более чем у половины пациентов (у 56%) с аллергическим генезом кашля (3 и 4 группы) его усиление происходило при контакте с причинно-значимыми аллергенами, что необходимо учитывать при назначении лечебно-профилактических мероприятий.

При анализе других клинических проявлений заболеваний различного генеза, сопровождающихся затяжным и хроническим кашлем, установлено, что интоксикационный синдром (подъем температуры тела до субфебрильных и фебрильных значений, слабость, снижение аппетита) в большей степени был характерен для пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями органов дыхания (1 и 2 группы), особенно при ОРИ НДП ($p < 0,05$), по сравнению с АЗРТ (3 и 4 группы) (у 73% и у 36% соответственно; $p < 0,05$).

Затруднение носового дыхания достоверно чаще встречалось при остром или обострении хронического заболевания ЛОР-органов инфекционного генеза (1 группа) и при аллергическом рините (АР) (3 группа) в отличие от 2 и 4 групп ($p < 0,05$). Для большинства обследованных пациентов с затяжным и хроническим кашлем вследствие ОРИ НДП (острый простой и обструктивный бронхит, пневмония) (2 группа) и вследствие БА (4 группа) были характерны длительно сохраняющиеся патологические изменения, определяемые при перкуссии и аускультации легких (у 60% и 74%, соответственно, $p > 0,05$).

Важно отметить тот факт, что у 15% обследованных пациентов кашель не сопровождался другой патологической симптоматикой. У половины из них длительное течение кашля (более 4 недель) было связано с перенесенной ОРИ НДП (2 группа) и сохраняющейся, вследствие этого, бронхиальной гиперреактивностью. Кашель не нарушал у них общего состояния, не влиял на сон, самочувствие и качество жизни, постепенно уменьшался и

купировался без медикаментозного лечения в течение 6 [4-8] недель от начала заболевания. У другой части детей (у 7%) был установлен кашлевой вариант БА, при этом значительная положительная динамика наблюдалась только на фоне базисной терапии (в течение 2-4 недель), что имело немаловажное значение для подтверждения диагноза БА.

При анализе данных лабораторно-инструментального обследования у пациентов с длительным кашлем (более 4 недель) вследствие инфекционно-воспалительных заболеваний дыхательной системы (1 и 2 группы) выявлено, что в общеклиническом анализе крови чаще диагностировался умеренный лейкоцитоз в отличие от детей с АЗРТ, для которых была характерна умеренная эозинофилия, высокий уровень общего иммуноглобулина Е в сыворотке крови ($p < 0,05$). Кроме того, всем пациентам с аллергическим генезом кашля проведено углубленное обследование в условиях специализированного стационара (аллергологического, пульмонологического) или в диагностическом центре с целью уточнения диагноза.

В ходе обследования выявлено, что у большинства пациентов с инфекционно-воспалительным и аллергическим генезом кашля (у 89% и у 82%, соответственно; $p > 0,05$) диагноз был установлен до включения их в данное исследование. При этом отмечено, что длительному течению кашля вне зависимости от его генеза способствовали низкий комплаенс (у 59% и у 41%, соответственно; $p > 0,05$); отсутствие дифференцированного подхода к назначению лечения (у 41% и у 59%, соответственно; $p > 0,05$); несвоевременная диагностика заболеваний (у 11% и у 18%, соответственно; $p > 0,05$), в том числе из-за поздней обращаемости (у 6% и у 12%, соответственно; $p < 0,05$).

В дальнейшем, на основании проведенного нами клинического обследования большинству пациентов с инфекционно-воспалительным и аллергическим генезом длительного кашля (более 4 нед) (60% и 100%, соответственно; $p < 0,05$) было назначено дифференцированное лечение в зависимости от его причины, согласно действующим клиническим рекомендациям, протоколам, национальным руководствам. На фоне терапии отмечался положительный эффект: у пациентов 1 группы кашель и другая клиническая симптоматика полностью купировались через 10 [6-14] дней, 2 группы – через 16 [12-20] дней; 3 группы - через 15 [10-18] дней, 4 группы – через 12 [8-16] дней ($p > 0,05$), что в ряде случаев являлось значимым диагностическим критерием, в частности при определении генеза кашля.

В ходе катамнестического наблюдения пациентов 1-4 групп повторные эпизоды длительного кашля (более 4 недель) у всех обследованных детей не наблюдались.

Таким образом, многофакторность затяжного и хронического кашля, а также значительная вариабельность его клинических характеристик явилась обоснованием поиска дополнительных диагностических, в том числе функциональных критериев микроциркуляторного русла, вегетативной нервной и дыхательной системы для раннего установления диагноза и назначения своевременной целенаправленной терапии.

При сравнительном анализе показателей микроциркуляции, полученных при помощи компьютерной капилляроскопии ногтевого ложа, выявлено, что для пациентов с кашлем вследствие АЗРТ (3 и 4 группы) было характерно уменьшение диаметра артериальной части капилляров (Da), увеличение извитости всех отделов капилляров (Kia , Kiv) и периваскулярного отека (L) в отличие от 1, 2 и контрольной группы (K) ($p < 0,05$) (табл. 1).

Это, вероятно, связано с влиянием на микроциркуляторный кровоток хронического аллергического воспаления у детей с АР и БА (3 и 4 группы), а также хронической гипоксии (Бахмутова Л.А. и др., 2012).

Таблица 1

Параметры микроциркуляторного русла у обследованных пациентов

Группа Показатели	1 группа (n=68), Me[25-75%]	2 группа (n=53), Me[25-75%]	3 группа (n=39), Me[25-75%]	4 группа (n=78), Me[25-75%]	Контрольная группа (К) (n=60), Me[25-75%]
Неравномерность калибра венозной части капилляров (Nkv), усл.ед.	0,931 [0,905-0,942]*, #	0,932 [0,908-0,944]*, #	0,95 [0,94-0,96] [#]	0,96 [0,95-0,97]*	0,95 [0,93-0,97]
Неравномерность калибра собственно капилляров (Nkc), усл.ед.	0,93 [0,91-0,94] [#]	0,92 [0,89-0,93]*, #	0,90 [0,89-0,91]*	0,89 [0,88-0,90]*	0,940 [0,917-0,967]
Коэффициент извитости артериальной части капилляров (Kia), усл.ед.	0,92 [0,90-0,94]*, #	0,88 [0,81-0,92]*, #	0,86 [0,84-0,89]*, #	0,82 [0,77-0,84]*	0,947 [0,928-0,957]
Коэффициент извитости венозной части капилляров (Kiv), усл.ед.	0,828 [0,821-0,842] [#]	0,831 [0,824-0,838] [#]	0,856 [0,842-0,891] [#]	0,87 [0,86-0,89]*	0,841 [0,803-0,866]
Диаметр артериальной части капилляров (Da), мкм	18,4 [16,3-18,5] [#]	18,2 [17,9-18,7] [#]	17,1 [14,0-18,8]*, #	13,9 [13,1-15,0]*	18,9 [17,2-20,9]
Диаметр венозной части капилляров (Dv), мкм	46,0 [45,1-46,8]	50,3 [47,4-52,1]*, #	45,5 [44,1-46,0]	45,9 [43,9-47,4]	44,6 [41,0-47,9]
Длина периваскулярной зоны (L), мкм	106,2 [101,5-111,4] [#]	108,3 [106,2-113,6]*, #	114,4 [111,3-117,0]*, #	117,5 [115,0-119,0]*	102,9 [99,6-109,1] [#]

Достоверность различия показателей по критерию Краскел-Уоллиса: * - между К и 1,2,3,4 группами, $p < 0,05$; # - между 4 и 1,2,3 группами, $p < 0,05$.

У детей с кашлем вследствие инфекционно-воспалительных заболеваний дыхательной системы (1 и 2 группа) чаще наблюдалось изменение параметров венозного отдела капилляров в виде увеличения их диаметра (Dv) и уменьшения неравномерности калибра (Nkv) по сравнению с 3, 4 группой и К ($p < 0,05$) (табл. 1).

Полученные результаты согласуются с данными других исследований (Геппе Н.А., Малышев В.С., 2018; Бережанский П.В. и др., 2014).

При оценке параметров вегетативного гомеостаза с помощью анализа вариабельности сердечного ритма (BCP) у детей с затяжным и хроническим кашлем вследствие АЗРТ (3 и 4 группы) было отмечено достоверное преобладание активности парасимпатического отдела ВНС

по сравнению с другими группами и К ($p<0,05$) (табл. 2). А именно: при аллергическом рините - высокие значения показателей HF, pNN50%, rMSSD и снижение уровня показателей LF и LF/HF; при бронхиальной астме - высокие значения показателей pNN50%, rMSSD, SDNN, HF.

Таблица 2

Функциональные параметры вегетативной нервной системы у обследованных пациентов

Группа Показатели	1 группа (n=68), Me[25-75‰]	2 группа (n=53), Me[25-75‰]	3 группа (n=39), Me[25-75‰]	4 группа (n=78), Me[25-75‰]	Контрольная группа (К) (n=60), Me[25-75‰]
SDNN, мс	31,6 [23,3-33,7] ^{*,#}	43,1 [32,9-44,5] ^{*,#}	49,7 [34,2-68,6] [#]	52,1 [32,5-55,6] [*]	47,5[39,9-64,3]
rMSSD, мс	21,1 [17,2-32] ^{*,#}	28,7 [21,2-42,1] ^{*,#}	44,5 [34,9-61,3] ^{*,#}	48,2 [36,5-71,9] [*]	37,4[22,6-55,3]
pNN50%	2,4 [1,0-10,9] ^{*,#}	13,6 [5,4 - 21,5] [#]	26,0 [13,9-44,8] [*]	28,7 [17,3-45,8] [*]	15,3[3,0-35,7]
HF, %	25,2 [21,2-35,7] ^{*,#}	13,8 [12,8-21,4] ^{*,#}	53,1 [41,0-60,0] ^{*,#}	43,7 [25,6-54,5] [*]	46,4[35,6-59,9]
LF, %	44,9 [36,3-53,1] ^{*,#}	49,5 [39,8 - 57,4] ^{*,#}	26,6 [19,8 - 39,3] [#]	35,4 [24,4-44,7] [*]	38,5[25,3-48,1]
VLF, %	20,7 [17,9-37,6] [*]	37,3 [24,5-47,3] ^{*,#}	13,3 [9,4-22,7] [#]	19,1[11,9-34,3] [*]	13,2 [8,7-20,1]
LF/HF	1,6 [1,2-2,9] ^{*,#}	3,4 [2,6-4,5] ^{*,#}	0,5 [0,3-0,8] [*]	0,8 [0,5 - 1,2]	0,9 [0,4-1,3]

Достоверность различия показателей по критерию Краскел-Уоллиса: * - между К и 1,2,3,4 группами, $p<0,05$; # - между 4 и 1,2,3 группами, $p<0,05$.

Данные изменения могут свидетельствовать об избыточной вегетативной реактивности у пациентов с аллергическим генезом затяжного и хронического кашля (при БА и АР), низком уровне адаптационно-приспособительных механизмов ВНС при воздействии на организм причинно-значимого аллергена.

Это может способствовать нарушению вегетативной регуляции не только тонуса бронхов, но и сосудистой стенки, и, как следствие, развитию бронхиальной гиперреактивности у пациентов с затяжным и хроническим кашлем вследствие АР и БА.

У детей с инфекционно-воспалительным генезом кашля (1 и 2 группы), напротив, имела место симпатикотония в виде снижения уровня rMSSD; pNN50%; HF; повышения значения VLF и LF, более выраженная при ОРИ НДП (2 группа) в отличие от 3, 4 группы и К ($p<0,05$) (табл. 2). Это может свидетельствовать об избыточности симпатических влияний на вегетативный тонус у пациентов с затяжным и хроническим кашлем инфекционно-воспалительного генеза и выраженное напряжение в работе всех уровней регуляции вегетативного тонуса. Аналогичные результаты были получены и в других исследованиях (Павленко В.А. и др., 2017, Семерник О.Е., 2013).

Всем детям с затяжным и хроническим кашлем проведено исследование функционального состояния органов дыхания при помощи КБФГ (Геппе Н.А., Малышев В.С., 2018; Старостина Л.С., 2015). При этом у пациентов всех групп выявлены изменения

акустических параметров дыхания в высокочастотном диапазоне (повышение коэффициента ϕ_3) по сравнению с К ($p < 0,05$), что, вероятно, связано с наличием у них бронхиальной гиперреактивности. Более высокий уровень ϕ_3 зарегистрирован у детей с БА (0,016 [0,014-0,019] усл.ед.), в том числе с кашлевым ее вариантом (4 группа), и у пациентов с затяжным кашлем вследствие острого обструктивного бронхита (ООБ) (2 группа) (0,016 [0,012-0,018] усл.ед.) по сравнению с 1, 3 группой и К (0,006 [0,006-0,007] усл.ед.; 0,008 [0,007-0,009] усл.ед и 0,002 [0,001-0,003] усл.ед., соответственно) ($p < 0,05$). Полученные данные не противоречат результатам других исследований (Геппе Н.А., Малышев В.С., 2018; Лерхендорф Ю.А. и др., 2017; Павленко В.А. и др., 2017; Павликов А.А. и др., 2009).

Бронхолитический тест, проведенный пациентам со значимым увеличением уровня ϕ_3 , оказался положительным у всех детей с ООБ и БА. Однако его более значимое снижение отмечалось при БА (4 группа) по сравнению с пациентами 2 группы (ООБ) (37 [26-72] % и 23 [16-32] %, соответственно; $p < 0,01$). Выявленные изменения свидетельствуют о наличии скрытого бронхоспазма у пациентов с кашлевым вариантом БА и обратимой бронхиальной обструкции у всех пациентов с БОС.

Тесную взаимосвязь между степенью бронхиальной гиперреактивности, клиническими особенностями кашля, функциональным состоянием микроциркуляторного русла и вегетативной нервной системы подтверждали высокие коэффициенты корреляции у пациентов с длительным кашлем (более 4 недель) вследствие АЗРТ (3 и 4 группы) - между степенью выраженности сухого кашля в баллах и значением параметра ϕ_3 ($r = 0,69$; $p < 0,05$); между длительностью кашля в неделях и значением показателя L ($r = 0,63$; $p < 0,05$).

На основании полученных клинико-функциональных данных, при помощи пошагового дискриминантного анализа в качестве дополнительных критериев диагностики БА у детей с затяжным и хроническим кашлем нами был предложен ряд клинических и функциональных параметров: степень аллергенности бытовых условий пациента; величина L; уровень N_{Kc} ; значение HF и LF; уровень ϕ_3 . Специфичность данных показателей составила 90,63% при диагностической точности 87,04% (Удальцова Е.В. и др., 2018).

Для дифференциальной диагностики аллергического и инфекционно-воспалительного генеза кашля длительностью более 4 недель при заболеваниях верхних дыхательных путей нами были определены клинические и функциональные параметры микроциркуляторного русла и ВНС, а именно: подъем температуры тела выше $37,5^{\circ}\text{C}$; усиление кашля при физической нагрузке; уровень общего IgE в сыворотке крови; значение L и K_{ia} ; уровень SDNN. Специфичность данных показателей составила 92,86% при диагностической значимости 83,3% (Удальцова Е.В. и др., 2018).

Таким образом, выявленные клинико-функциональные особенности у детей с длительным кашлем различного генеза позволили разработать и научно обосновать алгоритмы дифференциальной диагностики при затяжном и хроническом кашле у детей от 2 до 17 лет (рис. 2а, 2б), определяющие направления дифференцированной терапии.

При реализации алгоритмов необходимо проанализировать данные анамнеза; определить характер и степень выраженности патологических симптомов, сопровождающих кашель со стороны дыхательной и других систем, наличие повышения температуры тела; выявить неблагоприятные факторы внешней среды и т.д. (пассивное/активное табакокурение, воздействие других аэрополлютантов и др.); оценить комплаентность пациента и эффективность ранее проводимой терапии и др. На данном этапе немаловажное значение приобретает детальное уточнение характеристик кашля. При выявлении «тревожных

симптомов» необходимо приступить к обследованию пациента согласно соответствующего алгоритма (рис. 2а, 2б).

Наряду с общеклиническим лабораторным обследованием (общий анализ крови; анализ кала на гельминты, простейшие и др.) всем пациентам с затяжным и хроническим кашлем показано проведение рентгенографии органов грудной клетки, а при наличии соответствующих медицинских ресурсов - компьютерной бронхофонографии, капилляроскопии ногтевого ложа, оценки вариабельности сердечного ритма.

При отсутствии явной клинической симптоматики, патологических изменений при лабораторно-инструментальном обследовании, изменений функциональных показателей микроциркуляторного русла, вегетативной нервной и дыхательной системы требуется период врачебного наблюдения (до 8 недель) для того, чтобы решить, нужно ли дальнейшее углубленное обследование. Если кашель в течение этого времени уменьшается, или полностью купируется, то при перенесенном в анамнезе остром респираторном заболевании, можно предположить его постинфекционный генез (рис. 2а).

В случае если кашель сохраняется или усиливается, выявляются те или иные «тревожные симптомы», дальнейшее углубленное обследование пациента может потребоваться и раньше указанного срока, согласно соответствующему алгоритму диагностики заболеваний, сопровождающихся затяжным и хроническим кашлем в сочетании с явной клинической симптоматикой (рис. 2б).

Следует отметить, что при отсутствии медицинских ресурсов для дальнейшего обследования пациента с подозрением на бронхиальную астму, врачебной комиссией с обязательным участием аллерголога и/или пульмонолога может быть эмпирически назначено лечение (ингаляционные глюкокортикостероиды в течение 3 месяцев), положительный эффект от которого также будет являться подтверждением диагноза.

При исключении наиболее частых причин затяжного и хронического кашля необходим пересмотр клинических симптомов, выявление «тревожных признаков». А при их отсутствии следует продолжить диагностический поиск среди менее распространенных и редких заболеваний, таких как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, психогенный кашель и др. В случаях частичного улучшения на фоне назначенного лечения необходимы диагностика и последующая целенаправленная терапия сопутствующих причин возникновения кашля.

Таким образом, научно обоснованные и разработанные алгоритмы диагностики при затяжном и хроническом кашле различного генеза в детском возрасте с включением дополнительных функциональных параметров, характеризующих состояние капиллярного русла, дыхательной и вегетативной нервной системы, наряду с клинико-анамнестическими данными, будут способствовать ранней диагностике и назначению своевременных целенаправленных лечебно-профилактических мероприятий.

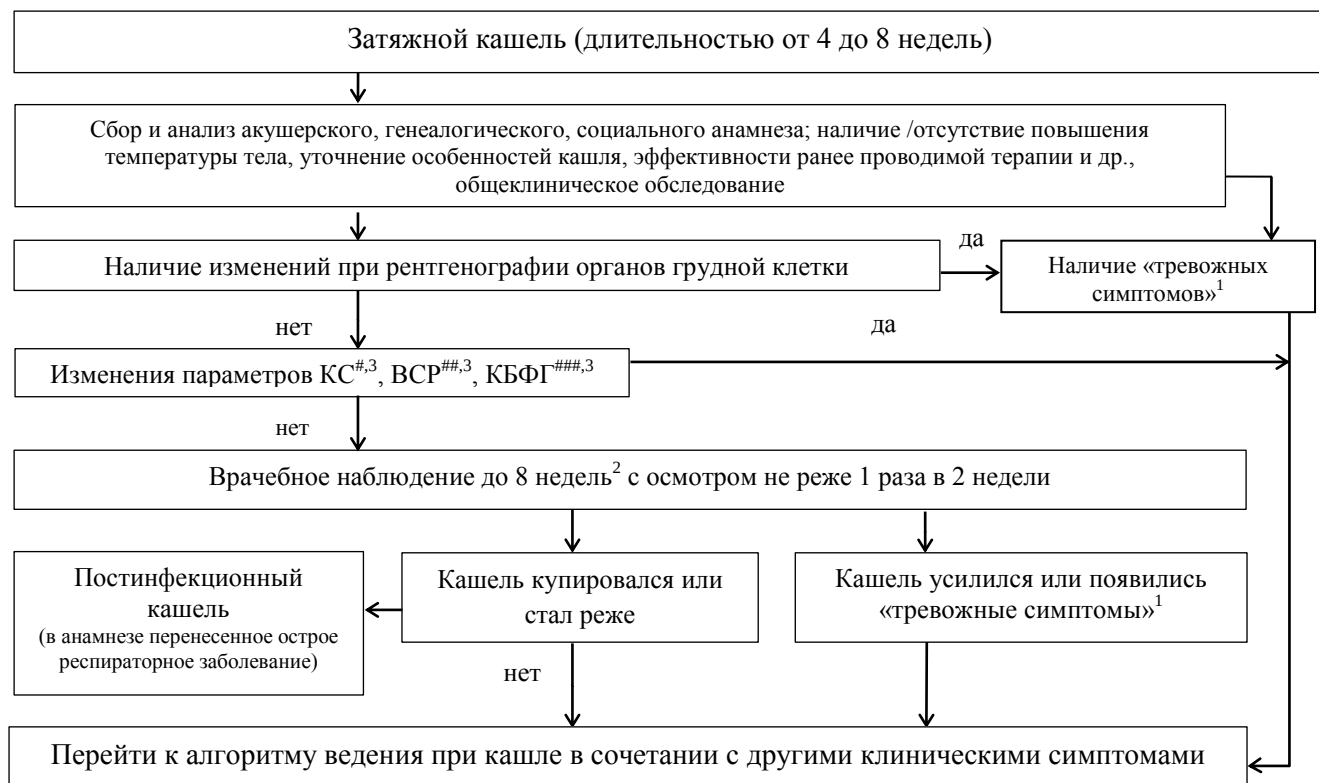


Рисунок 2а. Алгоритм дифференциальной диагностики заболеваний, сопровождающихся затяжным кашлем без других явных клинических симптомов у детей

Примечание: ¹ «тревожные симптомы» при затяжном и хроническом кашле:

- анамнестические данные о начале кашля в периоде новорожденности, грудном возрасте, а также начавшемся внезапно кашле; о наличии повторных пневмоний (одной локализации) и эпизодов влажного кашля длительностью более 8 нед.; о наличии врожденных пороков сердца, о длительном приеме лекарственных препаратов и др.;
- лихорадка, нарушение самочувствия, потливость, одышка (особенно в покое или ночное время); отделение гнойной мокроты; кровохарканье; цианоз; трудности при приеме пищи; снижение массы тела; замедление роста и др.;
- патологические клинические респираторные симптомы при осмотре;
- патологические изменения при лабораторных и инструментальных методах обследования.

² При наличии данных за коклюшную, микоплазменную, хламидийную инфекцию – назначение этиотропной и симптоматической терапии, при необходимости госпитализация в специализированное отделение для дальнейшего лечения.

³ Данные исследования проводятся при наличии медицинских ресурсов.

* При необходимости консультации специалистов (пульмонолога, аллерголога, оториноларинголога, гастроэнтеролога, фтизиатра и др.), обследование и лечение в условиях диагностического центра или специализированного отделения.

** Отогенный кашель, кашель вследствие гиперсаливации, хронической сердечно-сосудистой патологии и др.

Параметры капилляроскопии ногтевого ложа (КС): L более 114,0 мкм; Kia менее 0,9 усл. ед.; Nks менее 0,9 усл. ед

Параметры при оценке вариабельности сердечного ритма [25-75%]: SDNN в пределах 35,3-54,7 мс; HF в пределах 33,4-56,8%; LF в пределах 23,1-42,6%

Параметры компьютерной бронхофонографии (КБФГ): $\phi 3 \geq 0,011$ усл.ед.

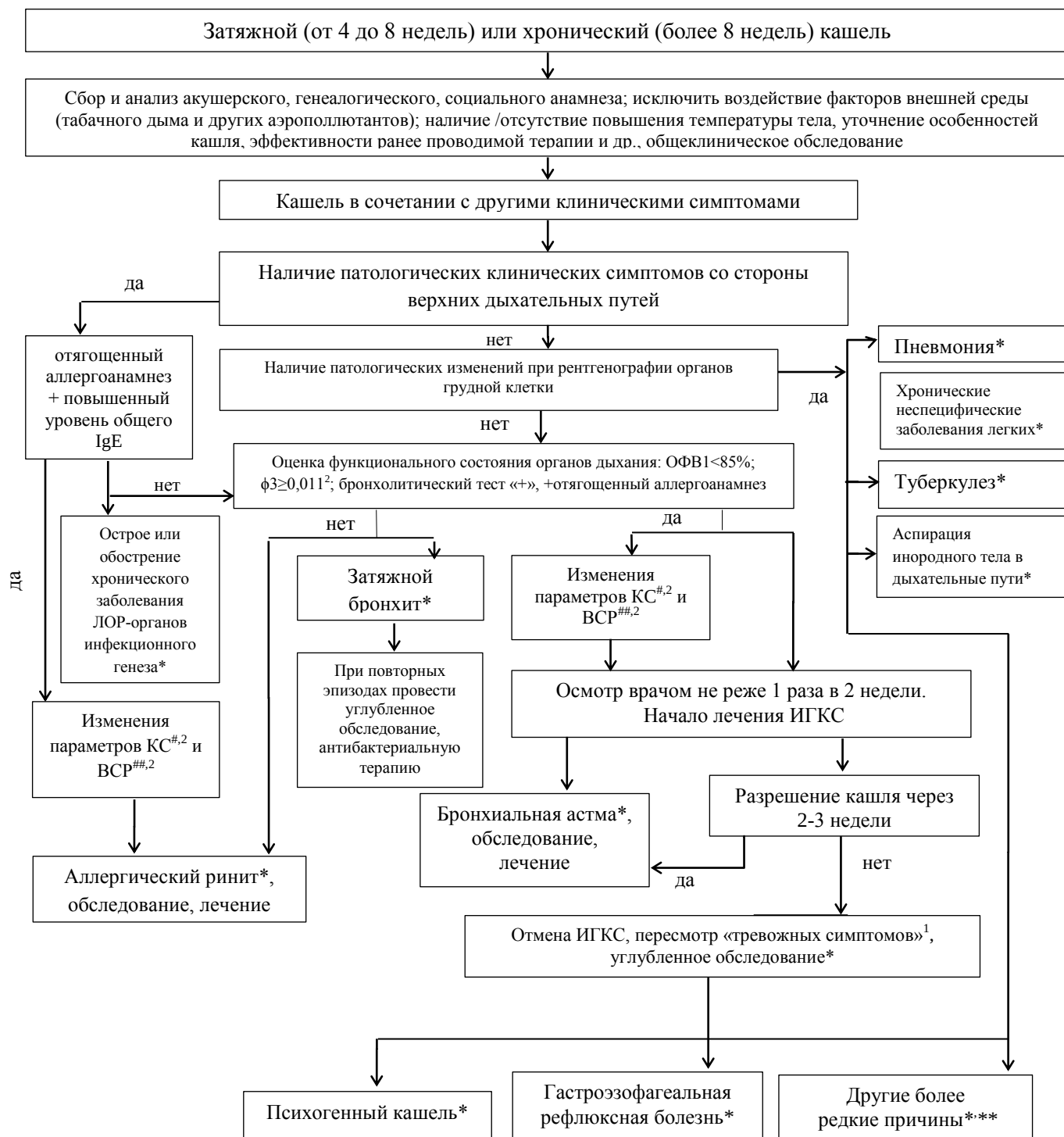


Рисунок 26. Алгоритм дифференциальной диагностики заболеваний, сопровождающихся затяжным и хроническим кашлем в сочетании с явной клинической симптоматикой у детей

Примечание: 1, 2, 3, *, **, #, ##, ### см. на рис. 2а.

ВЫВОДЫ

1. Среди многообразных причин затяжного (от 4 до 8 недель) и хронического (более 8 недель) кашля у детей наиболее распространенными являются аллергические и инфекционно-воспалительные заболевания респираторного тракта (соответственно, 43% и 45%). Значительную долю составляет бронхиальная астма (у 29%), частота встречаемости которой с возрастом увеличивается. Хроническому течению кашля, его упорно рецидивирующему характеру способствуют такие негативные факторы, как пассивное/активное табакокурение; неблагоприятные условия проживания (высокая антигенная нагрузка, скученность и др.); частые острые респираторные заболевания; наличие коморбидной патологии; отсутствие или недостаточная эффективность этиопатогенетической, базисной терапии; низкий комплаенс с пациентом и его родителями.

2. Для детей с затяжным и хроническим кашлем вследствие аллергических заболеваний респираторного тракта, особенно при бронхиальной астме, характерно изменение параметров капиллярного русла в виде уменьшения диаметра артериальной части капилляров, увеличения извитости всех отделов капилляров и периваскулярного отека в сочетании с парасимпатикотонией.

3. Для пациентов детского возраста с инфекционно-воспалительным генезом затяжного и хронического кашля свойственно изменение параметров капиллярной сети преимущественно в венозном отделе капилляров в виде увеличения их диаметра и неравномерности калибра в сочетании с симпатикотонией, особенно при ОРВИ нижних дыхательных путей.

4. При затяжном и хроническом кашле у детей вне зависимости от его генеза (инфекционно-воспалительный, аллергический) выявлены функциональные изменения акустических показателей дыхательной системы в высокочастотном диапазоне, а именно увеличение уровня коэффициента (ϕ_3) отношения акустического компонента работы дыхания (АКРД) в высокочастотном диапазоне к АКРД в полном частотном диапазоне, что свидетельствует о наличии бронхиальной гиперреактивности.

5. Наряду с клинико-анамнестическими данными доказана высокая диагностическая значимость параметров функционального состояния микроциркуляторного русла (L ; N_{kc} ; Kia), вегетативной нервной (HF ; LF ; $SDNN$) и дыхательной системы (ϕ_3 ; положительный бронхолитический тест). Научно обосновано их включение в алгоритмы дифференциальной диагностики заболеваний, сопровождающихся затяжным и хроническим кашлем в детском возрасте, ориентирующие на соответствующую дифференцированную терапию.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Ввиду вариабельности клинических характеристик затяжного и хронического кашля требуется углубленная дифференциальная диагностика с тщательным анализом анамнестических данных, результатов дополнительных рентгено-функциональных и специальных методов исследования.

2. При сочетании затяжного/хронического кашля с признаками патологии верхних дыхательных путей у детей для дифференциальной диагностики аллергического и инфекционно-воспалительного его генеза целесообразно провести вычисление и сравнение коэффициентов дискриминантной функции (D_1 и D_2) на основании разработанного нами способа (патент РФ №2653809 от 14.05.2018), предполагающего учёт клинико-анамнестических

данных (наличие температурной реакции; усиление кашля при физической нагрузке; повышенный уровень общего IgE в сыворотке крови) и определение функциональных параметров микроциркуляторного русла (L (более 114,0 мкм); Kia (менее 0,9 усл.ед.); вегетативной нервной системы (SDNN в пределах 35,3-54,7 мс). При этом если у пациента с затяжным/ хроническим кашлем значение D_1 больше D_2 , то с большей вероятностью можно диагностировать заболевание инфекционно-воспалительного генеза; при значении D_1 меньше D_2 - аллергическое заболевание респираторного тракта.

3. Для диагностики бронхиальной астмы у детей с затяжным/ хроническим кашлем при отсутствии изменений на рентгенограмме органов грудной клетки наряду с углубленным анализом клинико-анамнестических данных, в том числе, условий быта, целесообразно провести оценку параметров микроциркуляторного русла (L (более 114,0 мкм); Nks (менее 0,9 усл.ед.), дыхательной ($\phi 3(\geq 0,011$ усл.ед.) и вегетативной нервной системы (HF (в пределах 33,4-56,8%); LF (в пределах 23,1-42,6%) с вычислением и сравнением коэффициентов дискриминантной функции (D_1 и D_2) на основании разработанного нами способа (патент РФ №2661721 от 19.07.2018). Если у пациента с затяжным/ хроническим кашлем определено, что значение D_1 больше D_2 , то с большей вероятностью можно диагностировать бронхиальную астму.

4. Разработанные алгоритмы, дополненные определением функциональных показателей капиллярного русла, вегетативной нервной и дыхательной системы, могут быть рекомендованы для практического применения в целях повышения эффективности дифференциальной диагностики причин затяжного и хронического кашля у детей и выбора адекватной тактики дифференцированного лечения.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Удальцова, Е.В. Клинические аспекты затяжного и хронического кашля психогенного генеза у детей / Е.В. Удальцова, И.М. Мельникова, Ю.Л. Мизерницкий, Е.А. Григорьева // Уральский медицинский журнал. – 2017. – № 5(149). – С. 40-45.
2. Удальцова, Е.В. Кашель у детей: когда и как лечить? / И.М. Мельникова, Е.В. Удальцова, Ю.Л. Мизерницкий // Медицинский совет. – 2017. – № 1. – С. 116-120.
3. Удальцова, Е.В. Дифференциальная диагностика затяжного и хронического кашля у детей/ Ю.Л. Мизерницкий, И.М. Мельникова, Е.В. Удальцова // Consilium Medicum. – 2017. – № 19(11.1). – С. 7-16.
4. Удальцова, Е.В. Алгоритмы дифференциальной диагностики заболеваний, сопровождающихся затяжным и хроническим кашлем у детей / И.М. Мельникова, Е.В. Удальцова, Ю.Л. Мизерницкий // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2018. – Т. 97, № 2. – С. 8-18.
5. Удальцова, Е.В. Способ диагностики бронхиальной астмы у детей от 2 до 17 лет с затяжным и хроническим кашлем: патент № 2661721 / Е.В. Удальцова, И.М. Мельникова, Ю.Л. Мизерницкий // Официальный бюллетень «Изобретения. Полезные модели» – 2018. – № 20.
6. Удальцова, Е.В. Способ дифференциальной диагностики затяжного кашля инфекционного и аллергического генеза при респираторных заболеваниях верхних дыхательных путей у детей от 2 до 17 лет: патент №2653809 / Е.В. Удальцова, И.М. Мельникова, Ю.Л. Мизерницкий // Официальный бюллетень «Изобретения. Полезные модели» – 2018. – № 14.

7. **Удальцова, Е.В.** Современные аспекты патогенеза и диагностики кашлевого синдрома у детей / **Е.В. Удальцова**, И.М. Мельникова, Ю.Л. Мизерницкий // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. – М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2015. – С. 41-57.
8. **Удальцова, Е.В.** Дифференциальная диагностика затяжного и хронического кашля у детей / Ю.Л. Мизерницкий, И.М. Мельникова, **Е.В. Удальцова** // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. – М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2017. – С. 61-80.
9. **Удальцова, Е.В.** Клинические и функциональные критерии в диагностике бронхиальной астмы у детей с затяжным и хроническим кашлем / **Е.В. Удальцова**, И.М. Мельникова, Ю.Л. Мизерницкий // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т. 62, № 4. – С. 212.
10. **Удальцова, Е.В.** Значение функциональных параметров при дифференциальной диагностике причин затяжного кашля у детей / **Е.В. Удальцова**, И.М. Мельникова, Ю.Л. Мизерницкий // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т. 62, № 4. – С. 213.
11. **Удальцова, Е.В.** Клинико-этиологическая структура затяжного и хронического кашля у детей / **Е.В. Удальцова**, И.М. Мельникова, Ю.Л. Мизерницкий // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т. 62, № 4. – С. 212.
12. **Udaltsova, E.V.** Clinical value of functional parameters in the differential diagnosis of protracted and chronic childrens cough / **E.V. Udaltsova**, I.M. Melnikova, Yu.L. Mizernitski // Pediatric pulmonology. – V. 52; S. 46. – 2017. – P. 147.
13. **Udaltsova, E.V.** Clinical value of functional parameters in the determination of the genesis of the prolonged and chronic children's cough / **E.V. Udaltsova**, I.M. Melnikova, Yu.L. Mizernitski // Pediatric pulmonology. –V. 53; S. 1 – 2018. – P. 149-150.
14. **Удальцова, Е.В.** Клинические особенности у детей с заболеваниями, сопровождающимися затяжным и хроническим кашлем / **Е.В. Удальцова**, И.М. Мельникова, Ю.Л. Мизерницкий // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63, № 4. – С. 255.
15. **Удальцова, Е.В.** Клиническое значение оценки функциональных параметров микроциркуляции, дыхательной и вегетативной нервной системы в диагностике заболеваний, сопровождающихся затяжным и хроническим кашлем / **Е.В. Удальцова**, И.М. Мельникова, Ю.Л. Мизерницкий // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63, № 4. – С. 256.
16. **Удальцова, Е.В.** Диагностические алгоритмы заболеваний, сопровождающихся затяжным и хроническим кашлем у детей / **Е.В. Удальцова**, И.М. Мельникова, Ю.Л. Мизерницкий // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63, № 4. – С. 256-257.
17. **Удальцова, Е.В.** Клинико-диагностические аспекты затяжного и хронического кашля у детей / **Е.В. Удальцова**, И.М. Мельникова, Ю.Л. Мизерницкий // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. – М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2018. – С. 174-175.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЗРТ	-	аллергические заболевания респираторного тракта
АР	-	аллергический ринит
БА	-	бронхиальная астма
ВНС	-	вегетативная нервная система
BCP	-	вариабельность сердечного ритма
К	-	контрольная группа
КБФГ	-	компьютерная бронхофонография
НДП	-	нижние дыхательные пути
ООб	-	острый обструктивный бронхит
ОРИ	-	острая респираторная инфекция
ЦНС	-	центральная нервная система
Da	-	диаметр артериальной части капилляров
Dv	-	диаметр венозной части капилляров
HF	-	мощность спектра высокочастотного компонента вариабельности сердечного ритма в % от суммарной мощности колебаний
Kia	-	коэффициент извитости артериальной части капилляров
Kiv	-	коэффициент извитости венозной части капилляров
L	-	длина периваскулярной зоны
LF	-	мощность спектра низкочастотного компонента вариабельности сердечного ритма в % от суммарной мощности колебаний
LF/HF	-	соотношение значений мощности спектра низкочастотного и высокочастотного компонента вариабельности сердечного ритма в % от суммарной мощности колебаний
Nkc	-	неравномерность калибра собственно капилляров
Nkv	-	неравномерность калибра венозного отдела капилляров
SDNN	-	стандартное отклонение от средней величины кардиоинтервалов
pNN50%	-	среднее квадратичное отклонение длительности кардиоинтервалов
rMSSD	-	квадратный корень из суммы квадратов разности последовательных пар интервалов
φ3	-	коэффициент акустического компонента работы дыхания в высокочастотном диапазоне (5,0-12,6 кГц)