

И.М. Мельникова¹, Е.В. Угальцова¹, Ю.Л. Мизерницкий²АЛГОРИТМЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ
ЗАБОЛЕВАНИЙ, СОПРОВОЖДАЮЩИХСЯ ЗАТЯЖНЫМ
И ХРОНИЧЕСКИМ КАШЛЕМ У ДЕТЕЙ¹ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Ярославль;²Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, РФ

Цель исследования: определить клинические особенности, функциональные параметры микроциркуляторного русла, вегетативной нервной и дыхательной системы у детей с затяжным и хроническим кашлем, на основании которых разработать и научно обосновать алгоритмы дифференциальной диагностики. **Материалы и методы исследования:** в условиях поликлиники и стационара наблюдались 272 пациента с кашлем длительностью более 4 недель в возрасте от 2 до 17 лет. Катамнез составил от 6 до 17 месяцев. В контрольную группу включены 60 здоровых детей. Всем пациентам проведены общеклиническое обследование, компьютерная капилляроскопия ногтевого ложа; оценка вариабельности сердечного ритма («Кардиовизор-6С», ООО «МКС», РФ); компьютерная бронхофонография (МЭИ, «Паттерн-1», РФ). В зависимости от причин кашля пациенты были распределены на 6 групп сравнения: 1-я группа (n=68) – пациенты с кашлем при остром или обострении хронического заболевания ЛОР-органов инфекционного генеза; 2-я группа (n=39) – пациенты с аллергическим ринитом (АР); 3-я группа (n=12) – дети с острыми респираторными инфекциями (ОРИ) нижних дыхательных путей (ДП) без бронхообструктивного синдрома; 4-я группа (n=20) – пациенты с острым обструктивным бронхитом; 5-я группа (n=21) – дети с постинфекционным кашлем; 6-я группа (n=78) – пациенты с бронхиальной астмой (БА). Другие причины кашля, такие как вторичный хронический бронхит (n=13), коклюш (n=13), неврогенный/психогенный кашель (n=4), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (n=2), инородное тело ДП (n=1), эпилепсия (n=1) были отнесены к редким по частоте. **Результаты:** определены достоверно значимые клинические особенности, а также функциональные параметры микроциркуляторного русла, вегетативной нервной и дыхательной системы, высокоэффективные для дифференциальной диагностики аллергического и инфекционного генеза кашля при заболеваниях верхних ДП, ранней диагностики БА у детей с затяжным и хроническим кашлем. Разработаны научно обоснованные алгоритмы дифференциальной диагностики заболеваний, сопровождающихся затяжным и хроническим кашлем у детей, что может способствовать раннему определению его причин и целенаправленной терапии заболевания, вызвавшего кашель.

Ключевые слова: дети, затяжной и хронический кашель, алгоритмы диагностики кашля.**Цит.:** И.М. Мельникова, Е.В. Угальцова, Ю.Л. Мизерницкий. Алгоритмы дифференциальной диагностики заболеваний, сопровождающихся затяжным и хроническим кашлем у детей. *Педиатрия*. 2018; 97 (2): 8–18.**Контактная информация:**

Мельникова Ирина Михайловна – д.м.н., доц., зав. каф. госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Ярославского государственного медицинского университета» МЗ РФ
Адрес: Россия, 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, 5
Тел.: (910) 662-48-96, **E-mail:** imyar@mail.ru
 Статья поступила 12.01.18, принята к печати 16.03.18.

Contact Information:

Melnikova Irina Mikhailovna – MD., associate prof. of Hospital Pediatrics Department, Yaroslavl State Medical University
Address: Russia, 150000, Yaroslavl, Revolyutsionnaya str., 5
Tel.: (910) 662-48-96, **E-mail:** imyar@mail.ru
 Received on Jan. 12, 2018, submitted for publication on Mar. 16, 2018.

ALGORITHMS FOR DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF DISEASES ACCOMPANIED BY PROTRACTED AND CHRONIC COUGH IN CHILDREN

¹Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl; ²Clinical Research Institute of Pediatrics named after acad. Y.E. Veltischev, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Objective of the research – to determine clinical features, functional parameters of the microcirculatory bed, the autonomic nervous and respiratory system in children with protracted and chronic cough, on the basis of which to develop and scientifically substantiate differential diagnosis algorithms. Study materials and methods: in polyclinic and hospital conditions, 272 patients with cough of more than 4 weeks aged 2–17 years were observed. The catamnesis was from 6 to 17 months. The control group included 60 healthy children. All patients underwent general clinical examination, computer capillaroscopy of the nail bed; assessment of heart rate variability («Cardiovisor-6S», Russia); computer bronchophonography («Pattern-1», Russia). Depending on the causes of the cough, the patients were divided into 6 comparison groups: group 1 (n=68) – patients with a cough caused by acute or exacerbation of ENT organs chronic disease with infectious genesis; group 2 (n=39) – patients with allergic rhinitis (AR); group 3 (n=12) – children with acute respiratory infections (ARI) of lower respiratory tract (LRT) without bronchoobstructive syndrome; group 4 (n=20) – patients with acute obstructive bronchitis; group 5 (n=21) – children with postinfection cough; group 6 (n=78) – patients with bronchial asthma (BA). Other causes of cough, such as secondary chronic bronchitis (n=13), whooping cough (n=13), neurogenic/psychogenic cough (n=4), gastroesophageal reflux disease (n=2), foreign body in RT (n=1), epilepsy (n=1) were classified as rare. Results: the study revealed significant clinical features and functional parameters of microcirculatory bed, autonomic nervous and respiratory system, highly effective for differential diagnosis of cough with allergic and infectious genesis in diseases of upper RT, BA early diagnosis in children with protracted and chronic cough. Scientifically substantiated algorithms for differential diagnostics of diseases accompanied by protracted and chronic cough in children were developed, which facilitates early detection of its causes and targeted therapy of the disease that caused coughing.

Keywords: children, protracted and chronic cough, algorithms for cough diagnostics.

Quote: I.M. Melnikova, E.V. Udaltsova, Y.L. Mizernitskiy. Algorithms for differential diagnosis of diseases accompanied by protracted and chronic cough in children. *Pediatrics*. 2018; 97 (2): 8–18.

Кашель, как основной симптом острых и хронических инфекционно-воспалительных, аллергических, а также наследственных и врожденных заболеваний респираторной системы, является одной из самых частых причин обращения к врачу [1]. Так, около 80% детей с хроническим кашлем совершают более 5 повторных амбулаторных визитов к врачу с данной жалобой до установления диагноза и назначения эффективной терапии [2].

Кашель, особенно хронический, является причиной значительных финансовых затрат на лечение, которое в большинстве случаев неэффективно, приводит к снижению качества жизни пациентов, нарушая сон, физическую и интеллектуальную активность. Успешное управление кашлем возможно лишь при дифференцированной программе лечения, основанной на точной диагностике и установлении его причины [3, 4].

Диагностический поиск при кашле, особенно в детском возрасте, нередко представляет трудности, так как среди его причин наряду с респираторными, может быть множество внелегочных заболеваний, что значительно усложняет диагностику, особенно в условиях оказания первичной врачебной помощи [3, 5, 6].

Не случайно в помощь практическому врачу многими международными и национальными респираторными обществами, в частности ACCP, BTS, CHEST, SICADA, разработаны специальные рекомендации по ведению пациентов с кашлем [5–10].

Ежегодно в мире проводятся международные конференции и симпозиумы, посвященные данной проблеме: International Symposium on Cough (с 1999 г., Лондон); American Cough Conference (с 2007 г.); International Cough Conference (с 2013 г., Китай) и др. В качестве новых форм организации оказания медицинской помощи пациентам с кашлем создаются и активно работают специализированные клиничко-диагностические центры и клиники кашля [3].

Несмотря на это, кашель остается недостаточно изученной проблемой, в связи с чем необходимы дальнейшие исследования, направленные

ные на совершенствование созданных и разработку современных клинических рекомендаций и дифференциально-диагностических алгоритмов, в т.ч. на национальном уровне.

Кашель является сложным рефлекторным защитным актом, ключевая роль которого состоит в очищении и восстановлении проходимости дыхательных путей (ДП). Данная функция обеспечивается мукоцилиарным клиренсом, в связи с чем редкие кашлевые толчки (до 10–15 раз в день) являются нормой [11, 12]. На его эффективность, а, следовательно, и на длительность кашля может оказывать неблагоприятное воздействие целый ряд факторов внешней среды (экспозиция табачного дыма, загрязнение воздуха, высокая аллергенная нагрузка и др.) [13].

Кашель в некоторых случаях может сознательно вызываться и подавляться. В этом процессе основная роль принадлежит высшим отделам ЦНС (кора головного мозга), также важное значение придается функциональному состоянию вегетативной нервной системы (ВНС), что подтверждает глубокую связь между центральными и периферическими механизмами регуляции кашлевого рефлекса [14, 15]. Так, кашель эффективно купируется плацебо, терапевтический эффект которого достигает 85%, кроме того, он уменьшается или полностью исчезает во время сна и общей анестезии [8, 16].

Кроме того, ряд исследований подтверждает наличие выраженного дисбаланса ВНС в виде активации нейрогуморального и симпатического отделов регуляции и подавления парасимпатических влияний при некоторых заболеваниях респираторного тракта, сопровождающихся длительным кашлем, что особенно выражено у детей, перенесших перинатальное поражение ЦНС [17].

Известно, что особенности симпатической иннервации сосудов и активности отделов автономной нервной системы оказывают влияние на микроциркуляторный кровоток [18]. В связи с этим для пациентов, страдающих хроническим и затяжным кашлем, визуализация микроциркуляторных нарушений может стать актуально значимой в диагностическом плане [19].

В последнее время особое внимание уделяется кашлевому гиперчувствительному синдрому, под которым подразумевают кашель, возникающий при отсутствии видимых причин, рефрактерный к стандартной терапии, сопровождающийся ощущением щекотания, раздражения в горле или за грудиной, охриплостью голоса [14]. Этот термин представляет новую парадигму хронического необъяснимого кашля и подчеркивает роль гиперчувствительности, в основе патогенеза которой лежит развитие невропатии афферентных нервных окончаний при минимальном воздействии химических и/или механических раздражителей, включающих в себя не только аэрополлютанты, но и респираторные вирусные инфекции, а также различные физиологиче-

ские процессы, например, чрезмерную речевую нагрузку, прием пищи [14, 20].

Следует отметить существенную роль анатомо-физиологических особенностей в развитии и характеристиках кашля, особенно у детей раннего возраста: отсутствие кашлевого рефлекса у детей первых дней и недель жизни, склонность к экссудации и отеку слизистой оболочки бронхов, выраженную гиперпродукцию и повышенную вязкость слизи, узость ДН [12].

С учетом изложенного, кашель – это сложный механизм, в работе которого принимают участие множество систем организма – нервная, иммунная, эндокринная и собственно дыхательная. Нарушение в работе хотя бы одной из них влечет за собой каскад изменений, приводящий к патологическому кашлю.

МКБ 10-го пересмотра относит кашель к рубрикам: R05 – кашель, R04.2 – кашель с кровью и F45.3 – психогенный кашель. Единой классификации кашля пока не существует. Как правило, его классифицируют по отдельным характеристикам, помогающим установить диагноз.

При оценке кашля необходимо обращать внимание на его клинические особенности: частоту, количество кашлевых толчков, ритм, тембр, характер, интенсивность, периодичность, болезненность, продуктивность, характер мокроты, время появления (утренний, дневной, вечерний кашель), положение тела в момент кашля, продолжительность, длительность, наличие факторов, провоцирующих кашель, присутствие других симптомов [22, 23].

При дифференциальной диагностике кашля очень важно различать его временные характеристики [24]. По длительности кашля различают: острый – до 4 недель, затяжной – от 4 до 8 недель, хронический – более 8 недель [20].

Кашель может сочетаться с рядом клинических симптомов, синдромов, анамнестических признаков, соответствующих конкретному заболеванию. Сопровождающийся такими «тревожными признаками, симптомами» кашель в англоязычной литературе обозначают как специфический («specific cough») [14, 16].

Но нередко встречается изолированный кашель, не сопровождающийся какими-либо другими явными клиническими симптомами [25], хотя углубленный диагностический поиск при этом позволяет выявить скрытый синдром бронхиальной обструкции (кашлевой вариант бронхиальной астмы), постинфекционный кашель (ПИК) [3]. Согласно мнению ряда авторов, ПИК – это чаще сухой или с небольшим количеством слизистой мокроты кашель, продолжительностью до 8 недель, при котором не определяется патологических изменений на рентгенограмме органов грудной клетки [3].

У части больных причиной длительного кашля может быть латентно персистирующий инфекционный процесс, а также коклюш, клиническая картина которого может быть стер-

той, особенно у вакцинированных лиц, а также у пациентов, получающих антибактериальную терапию [26, 27].

Нередко причиной кашля длительностью более 4 недель является острое или обострение хронического заболевания ЛОР-органов («синдром постназального затекания слизи») (острый и хронический ринит (аллергический, вазомоторный, медикаментозный), риносинусит, носовые полипы и др.). В данном случае будут характерны ночной или утренний после сна кашель, затруднение носового дыхания, наличие выделений из носовых ходов, стекание слизи по задней стенке глотки, а также ее зернистость.

Бронхиальная астма (БА) является одной из ведущих причин затяжного и хронического кашля, при этом следует помнить, что иногда кашель может быть единственным симптомом данного заболевания [1, 3, 8]. В связи с этим при кашлевом варианте БА, особенно у детей раннего возраста, положительный эффект от эмпирического назначения ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) может явиться важным для подтверждения диагноза [6, 20].

При хроническом кашле с гнойной мокротой необходимо исключить хронические инфекционно-воспалительные заболевания легких, как приобретенные, так и формирующиеся на основе врожденной и наследственной патологии (облитерирующий бронхолит, гипоплазия, муковисцидоз и др.) [27].

Среди причин длительного кашля может быть своевременно не диагностированная, несмотря на типичную картину и анамнестические данные, аспирация в ДП инородного тела [28]. При этом следует иметь в виду, что отсутствие изменений на рентгенограмме легких не может полностью исключить данную патологию.

Менее распространенной, но не менее значимой причиной хронического кашля является туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, для которого характерны битональный, коклюшеподобный кашель, чаще в ночное время, осиплость голоса, признаки хронической интоксикации и соответствующие изменения на рентгенограмме легких.

Одной из причин хронического кашля может быть гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ). Однако ее роль в развитии длительного кашля у детей до настоящего момента дискуссионна, так как имеется мнение о том, что повышение внутрибрюшного давления во время кашля может способствовать забросу желудочного содержимого в пищевод, тем самым кашель будет скорее причиной гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР), чем следствием, что требует дальнейшего изучения [29, 30]. К особенностям кашля, обусловленного ГЭР, относят: его связь с приемом пищи, с переменой положения тела, отсутствие в ночное время в сочетании с типичными симптомами ГЭРБ (частые срыгивания, снижение массы тела, дисфагия и др.) [23, 31, 32].

Психогенный кашель является диагнозом исключения, чаще наблюдается у девочек старше 5 лет, может сопровождаться гипервентиляцией. Он возникает чаще всего на фоне неблагоприятной обстановки в семье; стрессов, связанных с посещением детского сада, школы и др. Нередко до установления причины кашля пациенты безуспешно и длительно получают неадекватную фармакотерапию [29, 33].

Среди причин длительного кашля могут быть и такие редкие заболевания, как первичные иммунодефициты, заболевания сердечно-сосудистой системы, гельминтозы, эктопия слюнной железы в область языка, гиперсаливация, онкогематологические заболевания и др. [3]. Кроме того, хронический кашель может явиться побочным эффектом от приема некоторых лекарственных средств (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента) [34].

Таким образом, анализ патогенетических механизмов и клинических особенностей затяжного и хронического кашля позволяет усовершенствовать алгоритмы его дифференциальной диагностики для своевременного определения направлений дифференцированного лечения.

Цель исследования: определить клинические особенности, функциональные параметры микроциркуляторного русла, вегетативной нервной и дыхательной системы у детей с затяжным и хроническим кашлем, на основании которых разработать и научно обосновать алгоритмы дифференциальной диагностики и направления дифференцированной терапии.

Материалы и методы исследования

В условиях поликлиники и стационара нами наблюдались 272 пациента с затяжным (n=109) и хроническим кашлем (n=163) в возрасте от 2 до 17 лет. Длительность катарального наблюдения (от 6 до 17 месяцев) определялась временем, необходимым для достоверного определения геноза кашля, диагностирования заболевания. В контрольную группу были включены 60 практически здоровых детей того же возраста, не болевших в течение 2 месяцев до исследования. Исследование проводилось при наличии подписанного одним из родителей ребенка, а также пациентом, достигшим возраста 14 лет, информационного листка (формы информированного согласия) на участие в исследовании. Проведение исследования было одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВПО ЯГМУ (протокол № 4 от 1 октября 2015 г.).

Всем пациентам проведено общеклиническое обследование (сбор и анализ анамнестических данных, осмотр, анкетирование родителей по специально разработанному опроснику, общий анализ крови и др.), по показаниям – рентгенография органов грудной клетки, компьютерная спирометрия, определение общего и специфических IgE в крови, консультации специалистов (пульмонолог, аллерголог, оториноларинголог и др.). При анкетировании проводили балль-

Балльная оценка интенсивности сухого и влажного кашля

Характер кашля	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла
Сухой кашель	нет	редкий	довольно сильный	приступообразный, частый, изматывающий, до рвоты
Влажный кашель	нет	редкий	умеренный	сильный

Таблица 2

Частота встречаемости сухого (непродуктивного, малопродуктивного) и влажного (продуктивного) характера затяжного и хронического кашля у пациентов групп сравнения

Характер кашля	Острое или обострение хронического заболевания ЛОР-органов инфекционного генеза, % (1-я группа)	АР, % (2-я группа)	ОРИ НДП, % (3-я группа)	Острый обструктивный бронхит, % (4-я группа)	ПИК, % (5-я группа)	БА, % (6-я группа)
Влажный	71*	63*	90*	10*	15*	30
Сухой	29*	27*	10*	90*	47	64
Сухой и влажный	0*	10	0*	0*	38*	6

Достоверность различия показателей между 6-й и 1-й, 2-й, 3-й, 4-й и 5-й группами сравнения по критерию Манна-Уитни: * $p < 0,05$.

ную оценку выраженности основных характеристик сухого и влажного кашля (от 0 до 3 баллов) (табл. 1). Всем детям вне зависимости от возраста проведены компьютерная капилляроскопия ногтевого ложа (КС) (цифровая камера-окуляр «DCM 800», микроскоп «Биомед-1»); оценка вариабельности сердечного ритма (ВСР) («Кардиовизор-6С», ООО «МКС», РФ); компьютерная бронхофонография (КБФГ) (МЭИ, «Паттерн-1», РФ).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью пакетов компьютерных программ «Microsoft Excel 2010», «Statistica 10,0». Достоверность различий определяли при помощи методов Краскел-Уоллиса, Спирмена и Кендалл-Тау, проведен факторный и кластерный анализ, а также прямой пошаговый дискриминантный анализ.

Результаты и их обсуждение

В ходе проведенного нами исследования выявлено, что в клиничко-этиологической структуре затяжного кашля достоверно чаще встречался его инфекционный генез, а именно заболевания ЛОР-органов (острый и хронический ринит, аденоидит, синусит), ПИК и острые респираторные инфекции (ОРИ) нижних ДП (НДП) (острый бронхит, острый обструктивный бронхит, пневмония) (соответственно у 29, 19 и 4% детей), в отличие от пациентов с хроническим кашлем, у которых чаще диагностировались аллергические заболевания респираторного тракта (АЗРТ) (у 50% детей), среди которых 35% составила БА и 15% – аллергический ринит (АР) ($p < 0,05$).

В результате углубленного клинического обследования и катamnестического наблюдения в зависимости от причин кашля дети были распределены на 6 групп сравнения: 1-я группа ($n=68$) – пациенты с кашлем вследствие остро-

го или хронического заболевания ЛОР-органов инфекционного генеза; 2-я группа ($n=39$) – пациенты с АР; 3-я группа ($n=12$) – дети с ОРИ НДП (острый простой бронхит, пневмония); 4-я группа ($n=20$) – пациенты с острым обструктивным бронхитом; 5-я группа ($n=21$) – дети с ПИК; 6-я группа ($n=78$) – пациенты с кашлем вследствие БА легкой степени в периоде обострения или неполной ремиссии. При сравнительном анализе функциональных показателей капиллярного русла, вегетативной и дыхательной системы достоверных их различий в зависимости от длительности кашля (затяжной или хронический) во всех группах пациентов не получено ($p > 0,05$).

Другие причины кашля, такие как вторичный хронический бронхит ($n=13$), коклюш ($n=13$), неврогенный и психогенный кашель ($n=4$), ГЭРБ ($n=2$), инородное тело ДП ($n=1$), эпилепсия ($n=1$) были отнесены к редким по частоте. Ввиду малочисленности пациентов с данными причинами кашля дальнейший анализ исследуемых функциональных параметров у них не проводился.

В табл. 2 приведены данные нашего исследования по частоте встречаемости отдельных характеристик затяжного и хронического кашля у пациентов всех групп сравнения. Так, сухой кашель достоверно чаще встречался у пациентов с БА (6-я группа) и острым обструктивным бронхитом (5-я группа), а влажный – при ОРИ НДП (3-я группа), заболеваниях ЛОР-органов инфекционного генеза (1-я группа) и АР (2-я группа) ($p < 0,05$).

При оценке функциональных параметров микроциркуляции выявлено, что морфологические изменения капиллярного русла имели сходную направленность у всех детей с кашлем длительностью более 4 недель, однако для

пациентов с АЗРТ (2-я и 6-я группы) была в большей степени характерна деформация артериальной части капилляров, в отличие от детей с инфекционным генезом кашля (1-я, 3-я, 4-я, 5-я группы), у которых чаще наблюдалось изменение параметров венозного отдела капилляров ($p < 0,05$). Полученные результаты соотносятся с данными П.В. Бережанского и соавт., которыми было показано, что у детей, перенесших острый обструктивный бронхит и сформировавших БА в возрасте до 3 лет, отмечаются стойкие, более значимые изменения в капиллярном русле в виде расширения венозной части и уменьшения диаметра артериальной части капилляров [35].

При кашле аллергического генеза (2-я и 6-я группы) длина периваскулярной зоны (L) была достоверно выше по сравнению с таковой у пациентов 1-й, 3-й, 4-й, 5-й групп сравнения и контроля ($p < 0,05$), что может свидетельствовать о персистенции хронического аллергического воспаления у детей 2-й и 6-й групп (рис. 1). При проведении лазерной доплеровской флоуметрии микрососудистого русла кожи у пациентов различного возраста, страдающих БА, в ряде исследований выявлено, что нарушение функционирования эндотелия в виде изменения показателей внутрисосудистого сопротивления носит системный характер и наблюдается в т.ч. и в капиллярном русле кожи верхних конечностей. При этом наиболее значимые изменения данных параметров выявлены в периоде обострения заболевания и коррелировали с тяжестью течения БА [36, 37].

У пациентов с БА нами выявлены прямые достоверные корреляционные связи между длиной периваскулярной зоны (зоны периваскулярного отека) L и выраженностью в баллах сухого кашля, наличием коробочного оттенка перкуторного звука и сухих хрипов в легких (соответственно $r = 0,7$; $r = 0,62$ и $r = 0,68$, $p < 0,05$), что может свидетельствовать о тесной взаимосвязи состояния капиллярного русла с выраженностью клинических проявлений бронхообструктивного синдрома при данной патологии.

При оценке ВСР у детей с кашлем при АЗРТ (2-я и 6-я группы) нами отмечено достоверное преобладание активности парасимпатического отдела ВНС (высокие показатели квадратного корня из суммы квадратов разности последовательных пар интервалов (RMSSD), среднего квадратичного отклонения длительности интервалов (pNN50%), а также более высокий уровень стандартного отклонения от средней величины интервалов (SDNN), определяющий суммарный эффект вегетативной регуляции кровообращения и общий тонус ВНС по сравнению с другими группами сравнения и контроля ($p < 0,05$).

У пациентов с кашлем при БА (6-я группа) отмечались снижение мощности спектра высоко- (HF) и низкочастотного (LF) компонента вариабельности в % от суммарной мощности колебаний и повышение спектра очень низко-

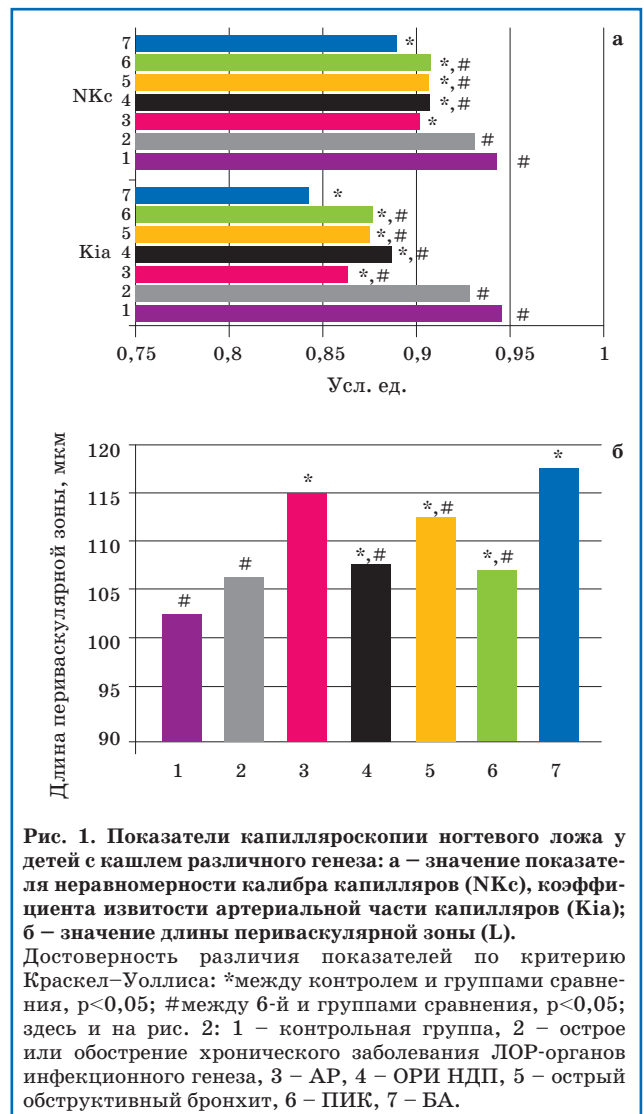


Рис. 1. Показатели капилляроскопии ногтевого ложа у детей с кашлем различного генеза: а – значение показателя неравномерности калибра капилляров (NKc), коэффициента извитости артериальной части капилляров (Kia); б – значение длины периваскулярной зоны (L).

Достоверность различия показателей по критерию Краскел–Уоллиса: *между контролем и группами сравнения, $p < 0,05$; # между 6-й и группами сравнения, $p < 0,05$; здесь и на рис. 2: 1 – контрольная группа, 2 – острое или обострение хронического заболевания ЛОР-органов инфекционного генеза, 3 – АР, 4 – ОРИ НДП, 5 – острый обструктивный бронхит, 6 – ПИК, 7 – БА.

частотного компонента (VLF) по сравнению с контролем ($p < 0,05$), что свидетельствует о выраженном дисбалансе вегетативной регуляции при данной патологии и фоновой симпатикотонии при длительном кашле у этих детей. Это подтверждает и выявленная достоверная прямая корреляционная связь между уровнем VLF и продолжительностью кашля при БА ($r = 0,68$; $p < 0,05$). Наряду с этим у детей с БА выявлены отрицательные корреляции между уровнем HF и величиной Nkc ($r = -0,6$; $p < 0,05$), что свидетельствует о достоверной взаимосвязи морфологических изменений капиллярного русла и функционального состояния ВНС ($p < 0,05$). Аналогичные результаты в виде повышения значения показателей SDNN, RMSSD, pNN50% и VLF были получены в других исследованиях, проведенных у детей раннего возраста, перенесших эпизоды острого обструктивного бронхита, и у пациентов школьного возраста с БА, как в периоде обострения, так и в ремиссии [17, 38].

У пациентов с инфекционным генезом кашля (1-я, 3-я, 4-я и 5-я группы) имела место симпатикотония (снижение уровня RMSSD, pNN50%, HF; повышение VLF и LF по сравнению с 2-й и 6-й группами сравнения и контролем; $p < 0,05$),

более выраженная при ПИК (5-я группа) в отличие от 1-й, 3-й и 4-й групп сравнения, что может быть обусловлено высокой степенью напряженности адаптационных механизмов ВНС у детей с ПИК (рис. 2).

Во всех группах сравнения выявлена сильная прямая корреляционная связь между уровнем RMSSD и величиной L ($r=0,7$; $p<0,05$). Это может свидетельствовать о зависимости протяженности периваскулярной зоны от степени активности парасимпатического отдела ВНС у детей с затяжным и хроническим кашлем.

У пациентов всех групп сравнения выявлены изменения акустических параметров дыхания в высокочастотном диапазоне (повышение коэффициента акустического компонента работы дыхания (φ_3) по сравнению с контролем (0,006 [0,0056–0,0068] усл. ед.; 0,0077 [0,0073–0,0086] усл. ед.; 0,0083 [0,0073–0,0094] усл. ед.; 0,0158 [0,0117–0,0182] усл. ед.; 0,006 [0,0043–0,0063] усл. ед.; 0,0159 [0,0143–0,0196] усл. ед.; 0,0015

[0,0012–0,0025] усл. ед. соответственно, $p<0,05$), что, вероятно, связано с наличием гиперреактивности трахеобронхиального дерева и кашлевой гиперчувствительности у детей с затяжным и хроническим кашлем при различной патологии.

Более выраженные изменения данных показателей отмечались при БА и остром обструктивном бронхите (6-я и 4-я группы) в отличие от других групп сравнения и контроля ($p<0,05$). Бронхолитический тест, проведенный пациентам со значимым увеличением уровня φ_3 , оказался положительным у всех детей 4-й и 6-й групп сравнения. Однако более значимое снижение φ_3 отмечалось при БА (6-я группа) (26–72%) по сравнению с пациентами 4-й группы (острый обструктивный бронхит) (16–32%) ($p<0,01$). Эти данные согласуются с результатами других авторов при обследовании детей с острым обструктивным бронхитом, БА в периоде обострения и ремиссии [17, 39, 40].

Полученные нами данные свидетельствуют, что у детей с БА (6-я группа) уровень φ_3 достоверно коррелирует с величиной L ($r=0,72$; $p<0,05$), что свидетельствует о взаимосвязи степени выраженности бронхообструкции с активностью хронического аллергического воспаления при этом заболевании.

На основании полученных данных при помощи пошагового дискриминантного анализа нами были определены клинические и функциональные параметры микроциркуляторного русла и ВНС для дифференциальной диагностики аллергического и инфекционного генеза кашля длительностью более 4 недель при заболеваниях верхних ДП, а именно: подъем температуры тела выше 37,5 °С; усиление кашля при физической нагрузке; уровень общего IgE в сыворотке крови; значение L и Kia; уровень SDNN. Специфичность данных показателей составила 92,86% при диагностической значимости 83,3% [41].

В качестве дополнительных критериев диагностики БА у детей с кашлем длительностью более 4 недель нами были предложены следующие клинические и функциональные параметры: степень аллергенности бытовых условий пациента; величина L; уровень Nkc; значение HF и LF; уровень φ_3 . Специфичность данных показателей составила 90,63% при диагностической точности 87,04% [42].

На основании выявленных клинических и функциональных особенностей у детей с затяжным и хроническим кашлем нами были разработаны научно обоснованные алгоритмы дифференциальной диагностики при затяжном и хроническом кашле у детей от 2 до 17 лет (рис. 3 и 4).

С целью диагностики заболеваний, сопровождающихся затяжным и хроническим кашлем, на первом этапе необходимо проанализировать данные анамнеза (акушерский, генеалогический, аллергологический, социальный и др.); определить характер и степень выраженности патологических симптомов, сопровожда-

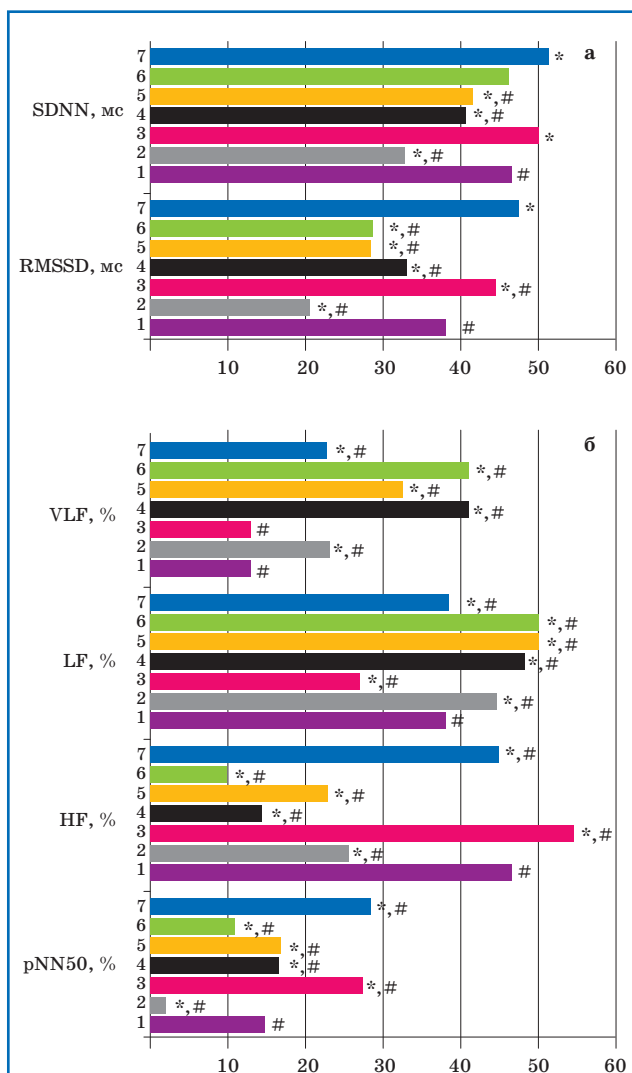
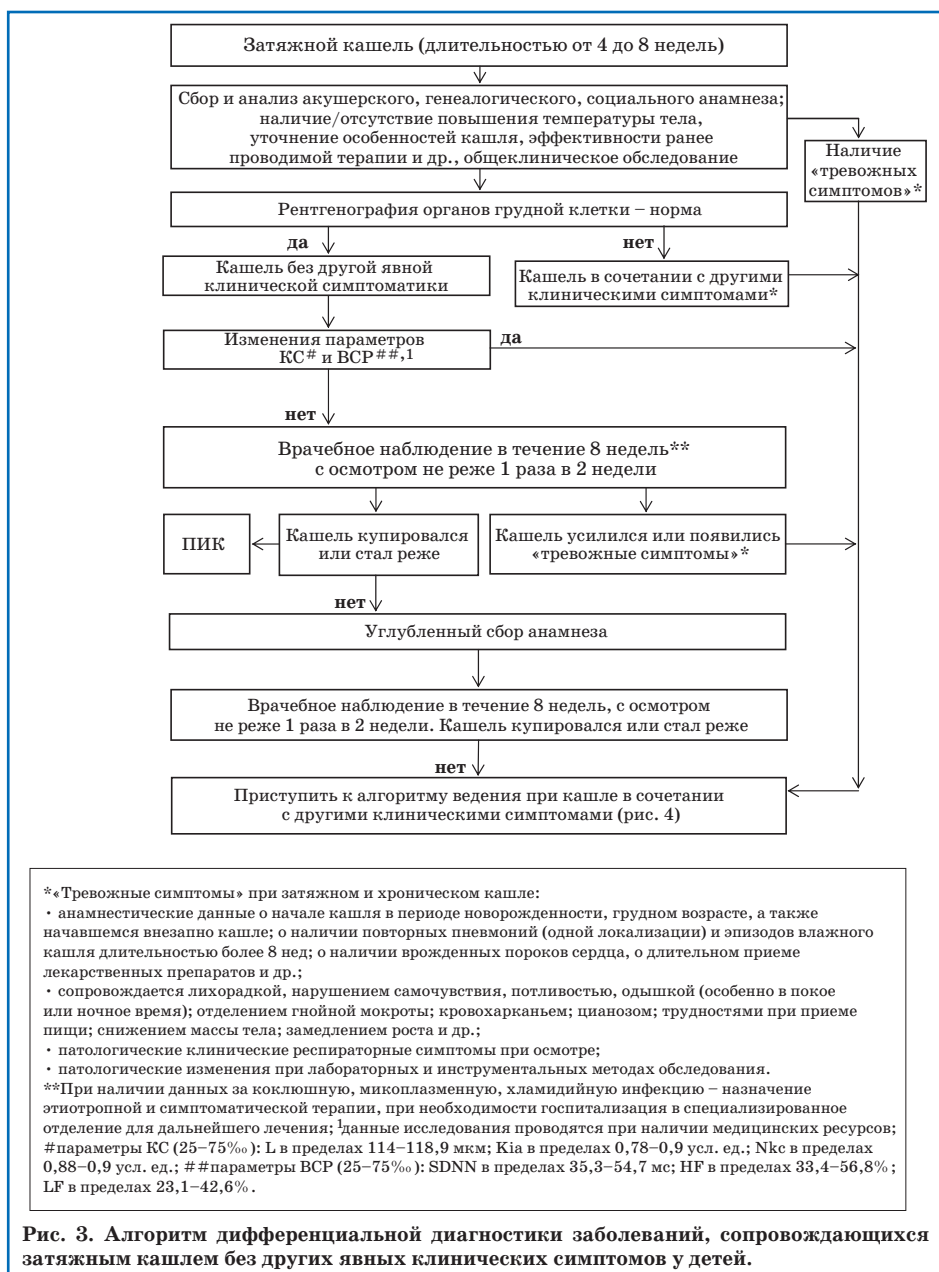


Рис. 2. Сравнительная оценка функциональных параметров ВНС у детей с различным генезом кашля: а – показатели RMSSD, SDNN; б – значения pNN50%, HF, LF, VLF. Достоверность различия показателей по критерию Краскел–Уоллиса: * между контролем и группами сравнения, $p<0,05$; # между 6-й и группами сравнения, $p<0,05$.



ющих кашель со стороны дыхательной и других систем, наличие повышения температуры тела; выявить неблагоприятные факторы внешней среды (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. 4).

Всем пациентам с затяжным и хроническим кашлем показано проведение общеклинического лабораторно-инструментального обследования (общий анализ крови; анализ кала на гельминты, простейшие и др.); определение уровня общего и специфических IgE в крови и др.; консультации специалистов (пульмонолога, аллерголога, оториноларинголога, гастроэнтеролога, фтизиатра и др.). При диагностических затруднениях показано обследование в условиях диагностического

центра или специализированного отделения стационара.

Всем пациентам с кашлем длительностью более 4 недель показана рентгенография органов грудной клетки.

При затяжном кашле после перенесенной ОРИ без какой-либо другой явной клинической симптоматики (рис. 3) может потребоваться период наблюдения (до 8 недель) для того, чтобы решить, нужны ли дальнейшие исследования. Если кашель уменьшается или полностью купируется, то можно предположить его постинфекционный генез. В случае, если кашель сохраняется или усиливается, выявляются те или иные «тревожные симптомы», дальнейшее углубленное обследование пациента может потребоваться и раньше указанного срока.

Для своевременной диагностики кашлевого варианта БА у детей с затяжным или хроническим кашлем без другой явной клинической симптоматики наряду с углубленным клиническим обследованием, при наличии соответствующего

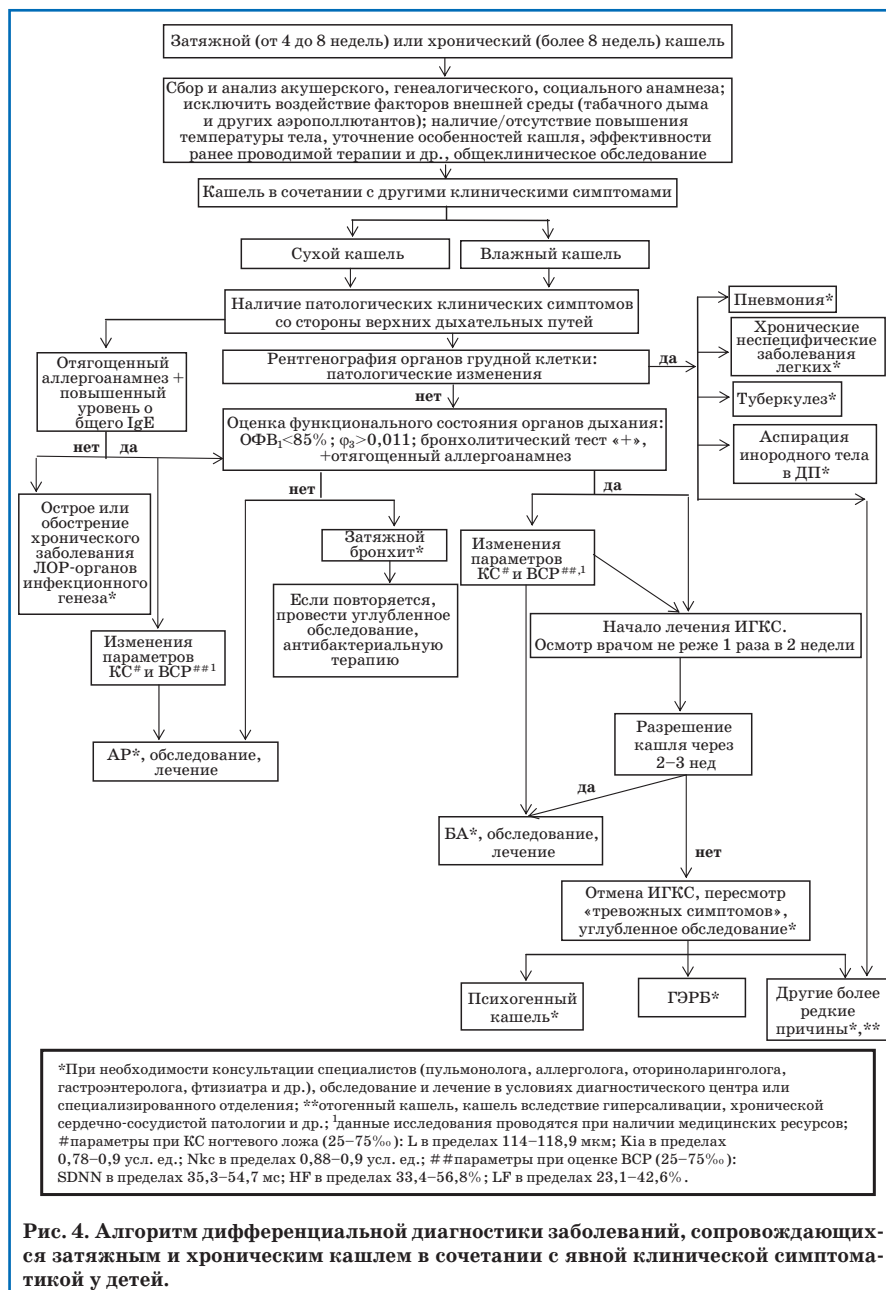


Рис. 4. Алгоритм дифференциальной диагностики заболеваний, сопровождающих затяжным и хроническим кашлем в сочетании с явной клинической симптоматикой у детей.

щих медицинских ресурсов может быть показано исследование параметров микроциркуляторного русла и ВНС. С учетом выявленной высокой диагностической значимости и специфичности данных показателей: наличие изменений функциональных характеристик при КС (L в пределах 114–118,9 мкм; Kia в пределах 0,78–0,9 усл. ед.; Nkc в пределах 0,88–0,9 усл. ед.) и при оценке ВСП (SDNN в пределах 35,3–54,7 мс; HF в пределах 33,4–56,8%; LF в пределах 23,1–42,6%) пациенту показано углубленное обследование в условиях специализированного отделения, диагностического центра (рис. 4).

При сочетании кашля длительностью более 4 недель с признаками патологии верхних ДП (наличие выделений из носовых ходов; стекание слизи по задней стенке глотки, ее зернистость и др.) у пациента можно предположить острое или обострение хронического заболевания ЛОР-органов инфекционного генеза. При наличии у ребенка наряду с вышеуказанными клиническими симптомами отягощенного аллергоанам-

неза, повышенного уровня общего IgE в крови, нормальных значений функциональных показателей респираторного тракта в совокупности с изменениями параметров микроциркуляторного русла (L в пределах 114–118,9 мкм; Kia в пределах 0,78–0,9 усл. ед.; Nkc в пределах 0,88–0,9 усл. ед.) и ВНС (SDNN в пределах 35,3–54,7 мс; HF в пределах 33,4–56,8%; LF в пределах 23,1–42,6%) можно предположить АР (рис. 4). Показана консультация оториноларинголога, углубленное обследование в условиях диагностического центра.

При кашле длительностью более 4 недель, в сочетании с другими клиническими симптомами и патологическими изменениями при рентгенографии органов грудной клетки необходимо дифференцировать пневмонию; хронические инфекционно-воспалительные заболевания легких; туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, аспирацию в ДП инородного тела и др.

При отсутствии изменений на рентгенограмме органов грудной клетки детям с затяжным

и хроническим кашлем, в сочетании с другими патологическими симптомами со стороны респираторного тракта показано исследование функциональных параметров дыхательной системы: пациентам до 7 лет – при помощи компьютерной бронхофонографии, с 7 лет – также и компьютерной спирометрии.

При признаках обратимой бронхиальной обструкции по результатам осмотра и оценки функциональных параметров дыхательной системы ($ОФВ_1 < 85\%$; $\varphi_3 \geq 0,011$ усл. ед.; бронхолитический тест «+») в совокупности с отягощенным аллергологическим анамнезом и изменением функциональных показателей микроциркуляторного русла (L в пределах 114–118,9 мкм; Kia в пределах 0,78–0,9 усл. ед.; $N_{кс}$ в пределах 0,88–0,9 усл. ед.) и ВНС ($SDNN$ в пределах 35,3–54,7 мс; HF в пределах 33,4–56,8%; LF в пределах 23,1–42,6 %) возможно предположить диагноз БА. При отсутствии медицинских ресурсов для дальнейшего обследования, врачебной комиссией с обязательным участием аллерголога и/или пульмонолога может быть эмпирически назначено лечение (ИГКС от 3 месяцев) с контролем и переоценкой симптомов каждые 2 недели [43–45]. Положительный эффект от лечения будет являться подтверждением наличия аллергического заболевания. В данном случае при неэффективности терапии следует провести углубленное обследование.

При сочетании клинических признаков ОРИ НДП с нормальными значениями функциональ-

ных параметров дыхательной системы у ребенка с кашлем более 4 недель можно предполагать затяжное течение бактериального бронхита. В данном случае при соответствующих изменениях лабораторных показателей будет показан курс антибактериальной терапии. При ее неэффективности, а также при повторных эпизодах бронхита с затяжным течением пациенту необходимо провести углубленное обследование.

Для исключения наиболее частых причин затяжного и хронического кашля необходимо продолжить диагностический поиск среди менее распространенных и редких заболеваний, таких как ГЭРБ, психогенный кашель и др. Следует отметить, что при частичном улучшении на фоне назначенного лечения необходимы диагностика и последующая терапия сопутствующих причин возникновения кашля.

Заключение

Таким образом, нами разработаны и предложены научно обоснованные алгоритмы дифференциального диагноза при заболеваниях, сопровождающихся затяжным и хроническим кашлем в детском возрасте, способствующие своевременному определению его причин и целенаправленной терапии заболевания, вызвавшего кашель.

Конфликт интересов: авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Литература

1. Чучалин А.Г., Абросимов В.Н. Кашель. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
2. Marchant JM, Newcombe PA, Juniper EF, Sheffield JK, Stathis SL, Chang AB. What is the burden of chronic cough for families? Chest. 2008; 134: 303–309.
3. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М., Удальцова Е.В. Дифференциальная диагностика затяжного и хронического кашля у детей. Consilium medicum. 2017; 19 (11.1): 7–16.
4. Удальцова Е.В., Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л. Современные аспекты патогенеза и диагностики кашлевого синдрома у детей. В кн.: Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. Вып. 15. Мизерницкий Ю.Л., Царегородцев А.Д., ред. М.: ИД «МЕДИПРАКТИКА-М», 2015: 41–57.
5. Chin KR, Jung JY, Lee SW, Kim JH, Park SY, Yoo KH, Park DA, Koo HK, Kim YH, Jeong I, Kim JH, Kim DK, Kim SK, Kim YH, Park J, Choi EY, Jung KS, Kim HJ. The Korean Cough Guideline: Recommendation and Summary Statement. Tuberc. Respir. Dis. (Seoul). 2016; 79 (1): 14–21.
6. Usta GB, Asilsoy S, Durmaz C. The assessment and management of chronic cough in children according to the British Thoracic Society guidelines: descriptive, prospective, clinical trial. Clin. Respir. J. 2014; 8 (3): 330–337.
7. Мельникова И.М., Удальцова Е.В., Мизерницкий Ю.Л. Кашель у детей: когда и как лечить? Медицинский совет. 2017; 1: 116–120.
8. Gibson PG, Chang AB, Glasgow NJ, Holmes PW, Katelaris P, Kemp AS, Landau LI, Mazzone S, Newcombe P, Van Asperen P, Vertigan AE. CACADA: Cough in Children and Adults: Diagnosis and Assessment. Australian cough guidelines summary statement. Med. J. Aust. 2010; 192 (5): 265–271.
9. Morice AH, Fontana GA, Belvisi MG, Birring SS, Chung KF, Dicpinigaitis PV, Kastelik JA, McGarvey LP, Smith JA, Tatar M, Widdicombe J. ERS guidelines on the assessment of cough. Eur. Respir. J. 2007; 29 (6): 1256–1276.
10. Irwin RS, French CT, Lewis SZ, Diekemper RL, Gold PM, CHEST Expert Cough Panel. Overview of the Management of Cough: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest. 2014; 146 (4): 885–889.
11. Блохин Б.М., Лобушкова И.П., Рощина А.К., Кузнецов А.Ю., Мирзоев Т.Х. Диагностика, тактика и методы лечения кашля у детей. Российский медицинский журнал. 2015; 3: 169–173.
12. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М. Мукоактивная терапия при кашле у детей. М.: Аверс Плюс, 2014.
13. Crotty ALE, Shin S, Hwang JH. Inflammatory Diseases of the Lung Induced by Conventional Cigarette Smoke: A Review. Chest. 2015; 148 (5): 1307–1322.
14. Чикина С.Ю., Белевский А.С. Кашель: новая концепция и новые возможности терапии. Практическая пульмонология. 2016; 2: 64–70.
15. Song WJ, Chang YS, Morice AH. Changing the paradigm for cough: does ‘cough hypersensitivity’ aid our understanding? Asia Pac. Allergy. 2014; 4 (1): 3–13.
16. Chang AB, Glomb WB. Guidelines for evaluating chronic cough in pediatrics: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2006; 129: 260–283.
17. Павленко В.А., Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л. Клинико-диагностические аспекты прогноза бронхиальной астмы у детей раннего возраста. Медицинский совет. 2017; 9: 70–75.
18. Тюрина М.И., Красников Г.В., Танканага А.В., Пискунова Г.М., Чемерис Н.К. Влияние вегетативного статуса испытуемых на амплитуду респираторно-связанных колебаний кровотока кожи в условиях контролируемого дыхания. Биология – наука XXI века: Сборник тезисов 16-й международной Пушинской школы-конференции молодых ученых, 2012: 448.
19. Жмеренецкий К.В., Каплиева О.В., Сиротина З.В., Езерский Р.Ф. Место микроциркуляции в развитии сосудистых нарушений у детей и подростков. Дальневосточный медицинский журнал. 2012; 2: 59–62.

20. Morice AH. Changing the paradigm for cough: does «cough hypersensitivity» aid our understanding? *Asia Pac. Allergy*. 2014; 4 (1): 3–13.
21. Kantar A. Phenotypic presentation of chronic cough in children. *J. Thorac Dis*. 2017; 9 (4): 907–913.
22. Симонова О.И. Детский кашель: особенности патогенеза и терапии. *Вопросы современной педиатрии*. 2012; 3: 34–42.
23. Синопальников А.И., Клячкина И.Л. Кашель: дифференциальная диагностика и дифференцированное лечение. *Терапевтический архив*. 2012; 8: 95–102.
24. Тамоченко В.К. Дифференциальная диагностика кашля у детей и его лечение. *Лечащий врач*. 2008; 3: 15–19.
25. Yilmaz O, Bakirtas A, Ertoy Karagol HI, Topal E, Turktas I. Children with chronic nonspecific isolated cough. *Chest*. 2014; 145 (6): 1279–1285.
26. Панякина М.А. Постинфекционный кашель – современный взгляд на патогенез и возможности терапии. *Вестник оториноларингологии*. 2013; 4: 78–81.
27. Хронические заболевания легких у детей. Н.Н. Розина, Ю.Л. Мизерницкий, ред. М.: «Практика», 2011: 224 с.
28. Бондарчук Л.Г., Левин А.Б., Мизерницкий Ю.Л. Особенности клиники и трудности диагностики инородных тел бронхов у детей раннего возраста. 2-й Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания. Челябинск, 1991: 234.
29. Казачков М. Этиология и дифференциальный диагноз хронического кашля у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2013; 58 (3): 154–161.
30. Pirogowicz I, Patyk M, Popecki P, Rudnicki J, Gojny L, Pokorski M. Lung function in patients with gastroesophageal reflux disease and respiratory symptoms. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2013; 788: 161–166.
31. Vandenas Y, Rudolph CD, Di Lorenzo C, Hassall E, Liptak G, Mazur L, Sondheimer J, Staiano A, Thomson M, Veereman-Wauters G, Wenzl TG, North American Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 2009; 49 (4): 498–547.
32. Приворотский В.Ф., Луппова Н.Е., Бельмер С.В., Апенченко Ю.С., Басалаева Н.В., Гурова М.М., Звягин А.А., Камалова А.А., Корниенко Е.А., Мызин А.В., Герасимова Н.В., Моисеев А.Б., Нижевич А.А., Печкуров Д.В., Семин С.Г., Ситникова Е.П., Дублина Е.С., Хавкин А.И., Щербатов П.Л., Эрдес С.И. абочий протокол диагностики и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей. *Детская больница*. 2014; 1 (55): 54–61.
33. Удальцова Е.В., Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л., Григорьева Е.А. Клинические аспекты затяжного и хронического кашля психогенного генеза у детей. *Уральский медицинский журнал*. 2017; 5 (149): 40–45.
34. Milazzo L, Cattaneo D, Cheli S, Ferraris L, Colella E, Clementi E, Gervasoni C. ACE inhibitors and ribavirin-associated cough: a common undefined predisposing factor? *Eur. J. Clin. Pharmacol*. 2013; 69 (3): 743–745.
35. Бережанский П.В., Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л. Клиническое значение микроциркуляторных нарушений в оценке прогноза бронхиальной астмы у детей раннего возраста. *Вопросы практической педиатрии*. 2014; 4: 8–13.
36. Тихонова И.В., Косякова Н.И., Танканаг А.В., Чемерис Н.К. Влияние обструкции верхних дыхательных путей на микроциркуляцию кожи у больных бронхиальной астмой. *Вестник РАМН*. 2016; 71 (3): 234–239.
37. Шилова А.А., Тимофеева Н.В., Войнова В.И. Особенности микроциркуляции кожи у детей с тяжелой формой бронхиальной астмы. *Новая наука: опыт, традиции, инновации*. 2015; 7–2: 42–44.
38. Семерник О.Е. Показатели спектрального анализа вариабельности сердечного ритма у детей с бронхиальной астмой в период обострения и ремиссии заболевания. *Медицинские науки*. 2013; 2: 157–161.
39. Генне Н.А., Малышев В.С. Компьютерная бронхофонография респираторного цикла. М.: Медиа Сфера, 2016.
40. Лерхендорф Ю.А., Лукина О.Ф., Петренко Т.Н., Делягин В.М. Бронхофонография у детей 2-7 лет при бронхообструктивном синдроме. *Практическая медицина*. 2017; 2 (103): 134–137.
41. Удальцова Е.В., Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л. Способ диагностики бронхиальной астмы у детей от 2 до 17 лет с затяжным и хроническим кашлем (заявка на патент № 2017115393/15 (026701) от 16.05.2017. Получены положительные результаты формальной экспертизы).
42. Удальцова Е.В., Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л. Способ дифференциальной диагностики затяжного кашля инфекционного и аллергического генеза при респираторных заболеваниях верхних дыхательных путей у детей от 2 до 17 лет (заявка на патент № 2017117366/17(030091) от 18.05.2017. Получены положительные результаты формальной экспертизы).
43. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики». 5-е изд. М.: Оригинал-макет, 2017: 160.
44. Brand PLP, Caudri D, Eber E, Gaillard EA, Garcia-Marcos L, Hedlin G, Henderson J, Kuehni CE, Merkus PJ, Pedersen S, Valiulis A, Wennergren G, Bush A. Classification and pharmacological treatment of preschool wheezing: changes since 2008. *Eur. Respir. J*. 2014; 43 (4): 1172–1177.
45. Murray CS, Woodcock A, Langley SJ, Morris J, Custovic A. Secondary prevention of asthma by the use of inhaled fluticasone propionate in wheezy infants (IFWIN): double-blind, randomised, controlled study. *Lancet*. 2006; 368: 754–762.