

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН  
ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

*На правах рукописи*

УДК:616.24-053.2-07

ХАЛИЛОВА ЗЕЙНАБ СУЛЕЙМАНОВНА

**КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЗАТЯЖНОГО  
КАШЛЯ**

5A510201 – Педиатрия

Диссертация написана для получения  
академической степени магистра

Научный руководитель:

к.м.н. Курьязова Ш.М.



Ташкент -2019

## АННОТАЦИЯ

Заболевания органов дыхания занимают ведущее место в патологии детского возраста, отличаясь значительной распространенностью и склонностью к рецидивирующему течению. Один из важных симптомов заболеваний верхних и нижних дыхательных путей у детей является кашель (Самсыгина Г.А., 2005).

Кашель одна из частых причин, заставляющая больных обращаться к врачу. Среди симптомов обусловленных патологией респираторной системы, он занимает первое место.

В последние годы кашель у детей стал, пожалуй, самой частой причиной обращения к врачу: 50-70% детей до года и 30-60% детей школьного возраста обращаются к педиатрам, пульмонологам, аллергологам, оториноларингологам именно по этому поводу. Кашель вызывает серьезную тревогу и озабоченность как у родителей, так и у врачей и требует порой длительного диагностического поиска (Волкова О.В., 2004; Селькова Е.П., 2007).

Проблема затяжного кашля обусловлена полиэтиологичностью способствующих пролонгированию кашля факторов, а также разнообразием нозологических форм заболеваний, резистентностью к проводимой терапии (Коровина Н.А. с со-авт., 2000; Таточенко В.К., 2004; Гордиенко С.М., 2002).

В детской пульмонологической практике от 10% до 22% больных наблюдаются с затяжным кашлем, длящимся более 3-х недель и с хроническим кашлем, продолжительностью свыше 8-и недель. Этиология длительного кашля остается в большинстве случаев не уточненной, что приводит к неэффективности терапии, формированию гиперреактивности дыхательных путей и пролонгированию кашлевого синдрома.

## ANNOTATION

Diseases of the respiratory system occupy a leading place in the pathology of childhood, differing in significant prevalence and tendency to recurrent course. One of the important symptoms of diseases of the upper and lower respiratory tract in children is coughing (Samsygina G.A, 2005).

Cough is one of the most common reasons forcing patients to consult a doctor. Among the symptoms caused by the pathology of the respiratory system, it ranks first.

In recent years, cough in children has become perhaps the most frequent reason for going to a doctor: 50-70% of children under one year old and 30-60% of school-aged children turn to pediatricians, pulmonologists, allergologists, and otorhinolaryngologists for this very reason. Cough is of serious concern and concern to both parents and doctors, and sometimes requires a long diagnostic search (Volkova O.V, 2004; Selkova E.P, 2007).

The problem of protracted cough is due to the etiology of factors contributing to the prolongation of cough, as well as a variety of nosological forms of the disease, resistance to therapy (Korovina H.A. with co-author, 2000; Tatochenko V.K., 2004; Gordienko S.M., 2002).

In pediatric pulmonary practice, from 10% to 22% of patients are observed with a protracted cough lasting more than 3 weeks and with a chronic cough lasting over 8 weeks. The etiology of prolonged cough remains in most cases unspecified, which leads to ineffective therapy, the formation of airway hyperresponsiveness and prolongation of the cough syndrome.

## ANNOTASIA

Nafas olish tizimi kasalliklari bolalikning patologiyasida etakchi o'rinni egallaydi, bu esa sezilarli tarqalish va takroriy yo'lga xosdir. Bolalardagi yuqori va quyi nafas yo'llarining kasalliklarining muhim belgilaridan biri yo'taladir (Samsygina G.A, 2005).

Yutalish bemorlarni shifokor bilan maslahatlashishga majbur qilishning eng keng tarqalgan sabablaridan biridir. Nafas olish tizimi patologiyasi sababli semptomlar orasida birinchi o'rinda turadi.

So'nggi yillarda bolalarda yo'tal, ehtimol, shifokorga borishning eng ko'p sababi bo'ldi: bir yoshga to'lgan bolaning 50-70 foizi, maktab yoshidagi bolalarning 30-60 foizi pediater, pulmonologiya, allergologiya va otorinolaringologlarga murojaat qiladi. Yutalish ota-onaga va shifokorlarga jiddiy xavotir va tashvish bag'ishlaydi va ba'zan uzoqqa tashxis qo'yishni talab qiladi (Volkova O.V, 2004; Selkova E.P., 2007).

Uzoq muddatli yo'tal muammosi yo'talni uzaytirishga yordam beradigan omillarning etiologiyasi hamda kasallikning xilma-xil nosologik shakllari, terapiyaga chidamliligi bilan bog'liq (Korovina H.A. mualliflar bilan, 2000; Tatochenko V.K., 2004; Gordienko S.M., 2002).

Pediatrik pulmoner amaliyotda bemorlarning 10% dan 22% gacha uch hafta davom etadigan uzoq muddatli yo'tal va 8 hafta davomida davom etadigan surunkali yo'tal bilan kuzatiladi. Uzoq muddatli yo'talning etiologiyasi aksariyat hollarda aniqlanmagan bo'lib, natijada samarasiz terapiya, havo yo'li shikastlanishining shakllanishi va yo'tal sindromining uzayishi kuzatiladi.

## СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА I. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.....	10
1.1.Реформы в системе здравоохранения - одно из приоритетных направлений экономической программы развития независимого Узбекистана. ....	10
1.2. Клинико-диагностические особенности кашля.....	12
1.3. Виды и причины кашля .....	14
1.4.Основные факторы приводящие к кашлю.....	20
1.5 Диагностика и дифференциальная диагностика затяжного и длительного кашля.....	25
Выводы к главе I.....	27
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	28
2.1.Клиническая характеристика обследованных больных.....	28
2.2. Методы исследования.....	32
Выводы к главе II .....	37
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.....	38
3.1 Клинико-лабораторные показатели обследованных больных с затяжным кашлем .....	38
3.2. Клинико-этиологические особенности заболеваний, протекающих с длительным кашлем в детском возрасте.....	52
3.3.Факторы риска и алгоритм диагностики заболеваний сопровождающимися с СЗК и СХК и клинико-патогенетических вариантов заболеваний.....	65
3.4. Выводы к главе III.....	71
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	73

ВЫВОДЫ.....	77
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ.....	79
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ.....	80
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	81

## ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АД- артериальная давления  
БА - бронхиальная астма  
ВДП - верхние дыхательные пути  
ВПГ - вирус простого герпеса  
ВПС - врожденный порок сердца  
ВЭБ - вирус Эпштейн-Барра  
ИФА - иммуноферментный анализ  
КАФ - количество активных фагоцитов  
ЛГД - лимфо-гипопластический диатез  
НАД - нервно артритический диатез  
ОАК - общий анализ крови  
ОБО - острая бронхиальная обструкция  
ОГК - органы грудной клетки  
ОРВИ - острая респираторная вирусная инфекция  
пг/мл - пикограмм на миллилитр  
ПДО - приемное детское отделения  
ПК - прогностический коэффициент  
ПЦР - полимеразная цепная реакция  
РПГА - реакция прямой гемагглютинации  
СДК - синдром длительного кашля  
СЗК - синдром затяжного кашля  
СОЭ - скорость оседания эритроцитов  
СРБ - С-реактивный белок  
СХК - синдром хронического кашля  
УЗИ - ультразвуковое исследование  
ЦМВ - цитомегаловирус  
ЦНС - центральная нервная система  
ЭКД - экссудативно-катаральный диатез

Ig G - иммуноглобулины класса G

Ig M - иммуноглобулины класса M

Ig E - иммуноглобулин E

Strept. - Streptococcus

Staph. - Staphylococcus

m - стандартная ошибка среднеарифметической величины

n - число наблюдаемых (обследованных)

p - достоверность различий

PNDS (postnasaldripsyndrome) - синдром постназального затекания

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность проблемы.** Кашель – один из наиболее распространенных симптомов поражения респираторного тракта у ребенка, обуславливающих частые обращения к врачу. Он вызывает серьезную тревогу и беспокойство как у родителей, так и у врачей, и требует порой длительного диагностического поиска (Геппе Н.А., Снегоцкая М.Н., 2006; Kamen R.K., 1991).

Затяжной кашель (более 3-х недель) может возникать как при заболеваниях дыхательной системы, ЛОР - органов (рецидивирующий бронхит, бронхиальная астма, синусит, объемные образования), так и при заболеваниях других органов и систем (сердца, желудочно-кишечного тракта). Побочное действие лекарственных препаратов (например, β-блокаторов) также может служить причиной затяжного кашля (Богомильский М.Р, Радциг Е.Ю., 2010).

Проблема затяжного кашля обусловлена полиэтиологичностью способствующих пролонгированию кашля факторов, а также разнообразием нозологических форм заболеваний, резистентностью к проводимой терапии (Коровина Н.А. с со-авт., 2000, 2004, Таточенко В.К., 2002, Гордиенко С.М.). Одной из наиболее частых причин затяжного кашля являются острые респираторные инфекции вирусной, бактериальной и смешанной вирусно-бактериальной природы (Волкова О.В., 2004; Селькова Е.П., 2007). В последние годы особое внимание в этиологии различных болезней респираторного тракта уделяется микоплазменной и хламидийной инфекциям (Esposito S. et al., 2005; Blasi F., 2004; Бобылев В.А., 2005; Савенкова М.С. с соавт., 2004; Хамитов Р.Ф. с соавт., 2002). Однако, в большинстве случаев исследования проводятся без поиска вирусов - возбудителей острых респираторных заболеваний (Савенкова М.С. с соавт., 2005; Emre U.P. et al., 1994; Principi N. et al., 2001). Выявление лишь серологических маркеров хламидийной и микоплазменной инфекций

у детей с затяжным кашлем приводит к неоправданному назначению антибиотиков. Для назначения антибактериальной терапии необходимо исключить различные патогенетические факторы, в том числе инфекционной природы (например, вирусную и коклюшную инфекции), ответственные за формирование затяжного кашля у детей. Затяжной кашель у детей раннего возраста при врожденной, наследственной патологии, инородных телах дыхательных путей служит веским основанием в дифференциальной диагностике бронхиальной астмы и терапии в целом (Волкова О.В., 2004; Селькова Е.П., 2007). Известно что, формирование гиперчувствительности и гиперреактивности бронхов может быть обусловлено не только аллергическим генезом, но и хроническим воспалительным процессом, вследствие атипичных инфекций, склонных к персистенции (Esposito S. et al., 2005; Blasi F., 2004; Бобылев В.А., 2005). Эндоскопическое исследование бронхов у детей с затяжным кашлем открывает ранние перспективы врожденных или приобретенных (эндо и экзогенных) направляющих в патогенезе затяжного кашля (Савенкова М.С. с соавт., 2004; Хамитов Р.Ф. с соавт., 2002). Таким образом, дифференциальная тактика комплексного клинко-бронхолегочного обследования определяет актуальность синдрома длительного кашля у детей.

**Цель исследования:** изучить особенности диагностики и клинко-этиологическую структуру нозологических форм поражений респираторного тракта у детей с затяжным и хроническим кашлем.

**Задачи.**

1. Изучить дифференциально-диагностические особенности затяжного и хронического кашля у детей.
2. Определить клинко-этиологическую структуру нозологических форм поражений респираторного тракта у детей с затяжным и хроническим кашлем.

3. Разработать диагностический алгоритм обследования детей с затяжным и хроническим кашлем.

**Методы и объекты исследование:** исследование проводилось в клиники ТашПМИ и в пульмонологическом отделении Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии и Городского подросткового диспансера г. Ташкента. Обследованно 91 детей от 1 до 17 лет. Среди обследованных было 57 мальчиков (66,7%) и 34 девочек (33,3%; $p < 0,001$ ), и что соответствует известной закономерности о преобладании бронхолегочной патологии среди лиц мужского пола. В основном преобладали дети дошкольного от 3-6 лет (56,1%) и дети младшего школьного возраста составило от 7-10 лет (32,1%) и 11-17 лет старший школьный возраст (11,8%) . Основной жалобой у всех больных при поступлении был длительный кашлевой синдром (более 3-х недель). Средняя продолжительность кашля составила более 4 месяца. В половине случаев (52%) дети были подвержены частым респираторным инфекциям. В 67 случаях (83,0%) затяжному кашлевому синдрому предшествовала острая респираторная инфекция. В остальных случаях матери не могли связать начало длительного кашля с какой-либо причиной.

**Научная новизна.** Изучены основные дифференциально - диагностические критерии затяжного кашля и хронического кашля и разработан алгоритм диагностики затяжного кашля у детей.

**Практическая значимость.** Результаты данного исследования позволят использовать комплекс дифференциально-диагностических критерий затяжного кашля и проведения терапевтического и профилактического подходов.

**Структура и объём магистерской диссертации.** Магистерская диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их

обсуждений, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация изложена на 88 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 6 таблицами и 15 диаграммами, библиография содержит 74 источника из них 1 произведение президента Республики Узбекистан, 13 источников основной литературы, 32 - дополнительной и 29 зарубежной литературы.

# ГЛАВА I

## ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

### **1.1. Реформы в системе здравоохранения - одно из приоритетных направлений экономической программы развития независимого Узбекистана.**

В нашей стране с первых лет независимости на уровень государственной политики поднят вопрос развития системы образования, осуществляется большая работа в целях обучения молодого поколения современным знаниям и профессиям в соответствующих мировым стандартам условиях, формирования физически здоровых и духовно зрелых личностей, содействия реализации их талантов и потенциала, воспитания молодежи в духе любви и преданности Родине.

В Указе Президента нашей страны «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» от 7 февраля 2017 года определены задачи по развитию социальной сферы, в частности, сферы образования и науки.

В документе предусмотрены укрепление материально-технической базы образовательных учреждений, строительство новых, проведение реконструкции и капитального ремонта существующих, оснащение их современным учебным и лабораторным оборудованием, компьютерной техникой и учебно-методическими пособиями.

Будет разработана программа коренного совершенствования системы высшего образования в 2017-2021 годах, осуществлена работа по дальнейшему улучшению учебных программ, поэтапному повышению самостоятельности высших учебных заведений путем расширения их полномочий в использовании дополнительных источников финансирования и оказании платных услуг.

За последний год принято около семидесяти соответствующих указов,

постановлений и распоряжений Президента Республики Узбекистан и Кабинета Министров, что стало началом нового этапа коренного реформирования системы образования.

Президент нашей страны особо отметил необходимость учета мнения родителей и учащихся в дальнейшем совершенствовании осуществляемой в сфере работы, организации таких мероприятий, как дни открытых дверей проведение различных встреч.

При этом придается важное значение изучению молодежью богатого наследия наших великих предков, воспитанию молодого поколения их достойными преемниками, зрелыми личностями.

Организация специализированной школы имени Мухаммада ал-Хоразми по углубленному изучению дисциплин в направлении информационно-коммуникационных технологий также стала первым шагом на пути реализации именно этой задачи. Создание этой школы создаст основу для подготовки высококвалифицированных кадров со школьного возраста, формирования соответствующих современным требованиям и стандартам специалистов сферы. Принято постановление Президента Республики Узбекистан “О создании государственной специализированной общеобразовательной школы-интерната имени Мирзо Улугбека и парка Астрономии и аэронавтики”.

В соответствии с этим постановлением при Институте астрономии Академии наук Республики Узбекистан будет организована специализированная государственная общеобразовательная школа-интернат имени Мирзо Улугбека по углубленному изучению математики, астрономии, физики и информатики. Главными задачами, поставленными перед этими школами, являются формирование базы высококвалифицированных преподавателей-предметников и обучение иностранным языкам на уровне современных требований. Особо отмечено, что создание таких специализированных школ послужит воспитанию молодежи в духе патриотизма и любви к Родине.

Последним в 2017 году стало постановление «О Государственной программе раннего выявления врожденных и наследственных заболеваний у детей на период 2018-2022 годов». Этот документ должен стать основой для всех мероприятий, связанных с укреплением здоровья матери и ребенка.

Под председательством Президента Республики Узбекистан Шавката Мирзиёева 18 октября состоялось совещание, посвященное анализу осуществляемых реформ по совершенствованию системы здравоохранения, повышению качества и эффективности медицинского обслуживания, укреплению здоровья населения, обеспечению качественными лекарственными препаратами.

## **1.2 Клинико-диагностические особенности кашля**

Кашель - это хорошо всем известный, но весьма сложный по своему механизму рефлекс, направленный на восстановление проходимости дыхательных путей. Кашель - одно из самых частых проявлений заболеваний респираторного тракта [1,2,6]. Следует подчеркнуть, что этот симптом может присутствовать и при многих других, совершенно различных по характеру заболеваний [4]. Главная функция кашля - это удаление секрета из дыхательных путей для улучшения их проходимости и восстановления мукоцилиарного транспорта бронхиального секрета (мукоцилиарного клиренса). Кашель, как известно, выполняет важную защитную функцию, способствуя очищению дыхательных путей от чужеродных частиц и избыточного секрета. В реализации кашлевого рефлекса участвуют волокна тройничного (n. trigeminus), языкоглоточного (n. glossopharyngeus), верхнего гортанного (n. phrenicus) и блуждающего (n. vagus) нервов. Импульсы, возникающие при раздражении чувствительных нервных

окончаний (находящихся в ротовой полости, придаточных пазухах носа, гортани, голосовых связках, глотке, наружном слуховом проходе, евстахиевой трубе, трахее и в зоне ее бифуркации, а также в месте деления бронхов, плевре, перикарде, диафрагме, дистальной части пищевода и желудка), передаются через афферентные волокна в «кашлевой» центр, расположенный в продолговатом мозге, и по эфферентным волокнам выше перечисленных нервов — к мышцам грудной клетки, диафрагмы и брюшного пресса. Кашлевые рецепторы дыхательных путей представлены 2 типами нервных окончаний: ирритантными рецепторами и С-волоками. Ирритантные рецепторы реагируют на внешние (механические, термические и химические) раздражители и расположены в проксимальных отделах дыхательных путей, а С-рецепторы находятся преимущественно в их дистальных отделах и возбуждаются под влиянием эндогенных раздражителей — таких, как провоспалительные медиаторы (простагландины, брадикинин, субстанция Р и др.).

Существуют высокочувствительные рефлексогенные зоны. К ним относятся задняя поверхность надгортанника, передняя межчерпаловидная поверхность гортани, бифуркация трахеи и места ответвления долевых бронхов. Механизмы возникновения кашля и его клинические проявления во многом сходны у детей и взрослых. Тем не менее, существуют различия, обусловленные незрелостью дыхательных путей, дыхательной мускулатуры и структур грудной клетки, а также особенностями регуляции дыхания и несовершенством респираторных рефлексов у детей раннего возраста.

Известно, что кашлевая чувствительность у взрослых более выражена у женщин [2]. У детей она не имеет половых различий, а зависит лишь от калибра дыхательных путей и возраста ребенка: кашлевая чувствительность практически отсутствует в мелких дыхательных путях и понижена у детей первого года жизни [3].

Причин возникновения кашля у детей довольно много. Следует подчеркнуть, что особенности кашля чрезвычайно важны для дифференциальной диагностики респираторных и других различных заболеваний, сопровождающихся кашлем. В зависимости от длительности, выделяют несколько категорий кашля: а) острый кашель, продолжительность которого менее трех недель, б) затяжной (более 3 недель) и в) хронический кашель — продолжительностью более трех месяцев и более. Затяжной кашель (более 2-3 недель) после острых респираторных заболеваний (ОРЗ) наблюдается достаточно часто (более 50% детей с аденовирусной инфекцией кашляют дольше 20 дней). Он связан не столько с затихающим воспалительным процессом, сколько с постинфекционной гиперчувствительностью кашлевых рецепторов. Характерно, что у грудных детей после перенесенного обструктивного бронхита сохранение гиперсекреции слизи обуславливает влажный кашель продолжительностью до 4 недель. В практической работе педиатра дети с длительным, затяжным кашлем представляют собой достаточно сложную проблему.

### **1.3 Виды и причины кашля**

Кашель принято классифицировать по длительности (острый, подострый или затяжной, и хронический). Острый кашель длится от 1 до 3 нед, затяжной — более 3 нед. Мнения о сроках, когда кашель становится хроническим, расходятся: диапазон колебаний охватывает сроки от 3 до 12 нед. Американские коллеги считают хроническим «ежедневный кашель, продолжающийся более 4 нед. у детей и более 8 нед. у взрослых» [1, 2]. Кашель может быть продуктивным (влажным) или непродуктивным (сухим). Если кашель является неотъемлемым симптомом конкретной болезни, то его называют специфическим. Кашель как изолированный симптом считается неспецифическим. Именно в этом случае возникают наибольшие диагностические проблемы.

Причины кашля весьма разнообразны. Традиционно он ассоциируется с патологией органов дыхания, но может быть и нелегочного происхождения. В большинстве случаев острый кашель у детей связан с острыми респираторными вирусными инфекциями, которыми дети болеют значительно чаще, чем взрослые. Острый кашель также является симптомом острого бронхита, пневмонии, плеврита, а иногда и аспирации. Аспирация инородного тела в дыхательные пути возможна в любом возрасте, однако чаще происходит у детей раннего возраста, особенно — у мальчиков. Попадание инородного тела в дыхательные пути сопровождается кашлем в 70% случаев. Другие респираторные симптомы наблюдаются значительно реже: ослабленное дыхание — у 53%, свистящее дыхание — у 45%, эпизод удушья — у 32-51% детей [4]. Нередко эпизод аспирации инородного тела остается не замеченным родителями и приводит к серьезным последствиям в виде тяжелых нагноительных процессов в легочной ткани. Причинами затяжного кашля у детей являются перенесенные респираторные вирусные инфекции, коклюш, микоплазменная инфекция, патология верхних дыхательных путей. Постинфекционный кашель, как правило, связан с развитием гиперреактивности стенок бронхов, с повышенной секрецией мокроты и нарушением мукоцилиарного клиренса [3, 5]. Возможной причиной затяжного, а иногда и хронического кашля у детей, является коклюш. В случаях когда кашель имеет характерный конвульсивный (судорожный) характер с репризами, его причина очевидна. Однако под влиянием антибактериальной терапии или вакцинации кашель при коклюше может утратить характерные черты, и тогда решающую роль в установлении его этиологии приобретает серологическое исследование, направленное на выявление специфических антител [6]. Патология верхних дыхательных путей наряду с астмой и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью входит в триаду наиболее частых причин хронического кашля у взрослых, и хотя нет убедительных доказательств такой же высокой частоты данной

причины кашля у детей, в практике врача-педиатра ее необходимо учитывать [2]. По симптому стекания слизи по задней стенке глотки можно заподозрить воспалительные гиперсекреторные процессы в носоглотке (синусит, аденоидит, назофарингит). Используемый для описания этого состояния термин «синдром постназальной капли» в последнем американском руководстве по кашлю заменен на «синдром кашля верхних дыхательных путей» (upperairwaycoughsyndrom), что точнее отражает возможные механизмы развития кашля: стекание секрета и попытку его удалить, раздражение или воспаление непосредственно в зоне кашлевых рецепторов, находящихся в верхних дыхательных путях[1]. Учитывая широкую распространенность синуситов, аденоидита и назофарингита у детей, важность этих заболеваний как причин появления кашля нельзя недооценивать, тем более что из-за отсутствия унифицированных диагностических подходов до сих пор отмечается гиподиагностика синуситов [7]. Наиболее важную проблему для всех клиницистов, включая педиатров, представляет хронический кашель. Далекое не во всех случаях этиология его очевидна. Установить причину кашля сложно еще и потому, что примерно у каждого 4-го больного при обследовании выявляют не 1, а как минимум 2 заболевания, каждое из которых может служить причиной хронического кашля [1]. Хронический продуктивный кашель с гнойной мокротой вызывает наибольшее беспокойство и требует углубленного обследования ребенка. Такой характер кашля характерен для пороков развития бронхолегочной системы, синдрома первичной цилиарной дискинезии, муковисцидоза, пропущенной аспирации инородного тела, иммуно-дефицитных состояний, бронхоэктатической болезни. Диагностический алгоритм для каждой из указанных болезней хорошо известен специалистам-пульмонологам, но требует хорошей профессиональной подготовки педиатров общего профиля. Особого внимания заслуживает хронический сухой кашель. Сухой ночной кашель характерен для бронхиальной астмы, но после того, как в классификацию

бронхиальной астмы был включен «кашлевой вариант астмы», педиатры начали связывать большинство случаев изолированного сухого кашля с астмой. Тем не менее это мнение до сих пор остается спорным, что обязывает врача при отсутствии убедительных признаков аллергии продолжить диагностический поиск [8-10]. У детей раннего возраста хронический кашель часто является следствием дисфагии и аспирации пищи, особенно в случае поражения ЦНС. Более редкой причиной попадания пищи в дыхательные пути служит трахеопищеводный свищ. Во всех этих ситуациях кашель у ребенка появляется в процессе еды или питья. Сухой кашель во время сна грудного ребенка может быть связан с желудочно-пищеводным рефлюксом. В то же время у старших детей гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь редко бывает единственной причиной кашля [11]. Исследованиями последних лет установлено, что лишь у половины больных гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь проявляется типичными симптомами в виде изжоги и отрыжки. В остальных случаях она может оставаться «немой», а рефлюкс — быть бескислотным, и причина кашля долго остается нераспознанной [11]. Наиболее чувствительным и специфичным тестом для диагностики указанного заболевания является 24-часовая рН-метрия пищевода, которая выявляет кислотный рефлюкс. Однако отрицательный результат теста не позволяет исключить бескислотный рефлюкс. При бескислотном рефлюксе снижается диагностическое значение и эзофагоскопии, так как в этом случае патологические изменения в слизистой оболочке пищевода отсутствуют. Помочь в диагностике как кислотного, так и бескислотного рефлюкса способен метод подсчета макрофагов, содержащих повышенное количество липидных включений, в жидкости бронхоальвеолярного лаважа или индуцированной мокроте, хотя данный метод не входит в число рутинных исследований. Причиной хронического кашля у детей может быть также туберкулез. В настоящее время об этом особенно важно помнить, так как повсеместно регистрируется значительный рост

заболеваемости туберкулезом. При туберкулезе кашель возникает в основном из-за сдавления трахеи и бронхов увеличенными лимфатическими узлами или в связи с появлением гранулем на слизистой оболочке бронхов. У детей, как и у взрослых, кашель может быть функционального характера. Клинические проявления подобного кашля достаточно разнообразны: от легкого навязчивого покашливания до резкого грубого кашля. Такой кашель обычно называют «привычным», «невротическим» или «психогенным». Важно заметить, что диагноз функционального кашля правомерен лишь тогда, когда исключены все другие его причины, включая редкие. При этом большее значение для диагностики имеют признаки повышенной психоэмоциональной возбудимости ребенка, чем отсутствие кашля во сне или его прекращение во время занятий (этим признаком обычно руководствуются педиатры при диагностике функционального кашля) [2]. Сухой кашель — как острый, так и хронический — может развиваться при вдыхании различных раздражающих веществ и поллютантов, в том числе печного дыма и бытового газа. Известны неблагоприятное воздействие табачного дыма и тесная связь между кашлем у детей и курением родителей [12-14]. С позиций физиологии кашель — важнейший защитный механизм, способствующий удалению чужеродных веществ из дыхательных путей. Механизм развития кашля связан с раздражением соответствующих рецепторов блуждающего нерва, сконцентрированных в области рефлексогенных зон, к которым относятся слизистая оболочка гортани, бифуркация трахеи, крупные бронхи. При этом значение имеет как воздействие на «быстрые» или ирритативные рецепторы механических и химических раздражителей, так и на «медленные» С-рецепторы медиаторов воспаления [1]. Следует отметить, что количество рецепторов в бронхах сокращается по мере уменьшения их диаметра. В терминальных бронхах кашлевых рецепторов нет, что объясняет причину отсутствия кашля при их избирательном поражении при наличии симптомов

дыхательной недостаточности [2]. Кашель может быть также вызван раздражением рецепторов, сконцентрированных в области наружного слухового прохода, слизистой оболочки придаточных пазух носа и глотки, а также рефлексогенных зон, расположенных на плевре, париетальной брюшине, диафрагме, перикарде. В то же время, врач не должен забывать о том, что кашель может сопровождать и другие заболевания, в частности патологию сердечно-сосудистой системы, ПК, ЦНС и др. Затяжной кашель (более 3-х недель) может возникать как при заболеваниях дыхательной системы, ЛОР - органов (рецидивирующий бронхит, бронхиальная астма, синусит, объемные образования), так и при заболеваниях других органов и систем (сердца, ЖКТ). Кашель - один из самых частых симптомов заболеваний органов дыхания, и он же представляет собой 5-ую по частоте причину обращения к врачу. В последние годы кашель у детей стал, пожалуй, самой частой причиной обращения к врачу: 50-70% детей до года и 30-60% детей школьного возраста обращаются к педиатрам, пульмонологам, аллергологам, оториноларингологам именно по этому поводу. Кашель вызывает серьезную тревогу и озабоченность как у родителей, так и у врачей и требует порой длительного диагностического поиска [3, 6] . В детской пульмонологической практике от 10% до 22% больных наблюдаются с затяжным кашлем, длящимся более 3-х недель и с хроническим кашлем, продолжительностью свыше 8-й недель. Этиология длительного кашля остается в большинстве случаев неуточненной, что приводит к неэффективности терапии, формированию гиперреактивности дыхательных путей и пролонгированию кашлевого синдрома. В последние годы наблюдается тенденция к нарастанию числа детей дошкольного и школьного возраста, поступающих на стационарное лечение с жалобами на затяжной кашель [12, 16, 19,92,94]. Согласно Рекомендациям Британского торакального общества по диагностике и лечению кашля у детей (2008), основными диагностически ценными характеристиками кашля являются его длительность, характер, отношение кашля ко времени

суток; при этом важно учитывать возраст ребенка [3].

Длительность кашля: кашель длительностью до 3 нед. -- это остро возникший кашель; 3--8 нед. -- затяжной, а более 8 нед. - хронический. В детской пульмонологической практике от 10% до 22% больных наблюдаются с затяжным кашлем, длящимся более 3-х недель и с хроническим кашлем, продолжительностью свыше 8-и недель. Этиология длительного кашля остается в большинстве случаев неуточненной, что приводит к неэффективности терапии, формированию гиперреактивности дыхательных путей и пролонгированию кашлевого синдрома. В последние годы наблюдается тенденция к нарастанию числа детей дошкольного и школьного возраста, поступающих на стационарное лечение с жалобами на затяжной кашель [12,16,19,92,94].

#### **1.4 Основные факторы приводящие к кашлю.**

Физиологическая роль кашля как рефлекторного защитного механизма, состоит в очищении дыхательных путей не только от секрета, но и от посторонних веществ, попавших в организм извне. Благодаря мукоцилиарному клиренсу, все посторонние частицы осаждаются слизью, вырабатываемой бокаловидными клетками, и транспортируются из полости носа и околоносовых пазух в глотку. Раздражение рецепторного аппарата слизистой оболочки дыхательных путей и нарушение необходимого для нормального дыхания дренажа бронхиального дерева и является причинами возникновения кашля [1, 4]. Следует подчеркнуть, что у детей раннего и дошкольного возраста, и особенно первых лет жизни, непродуктивный характер кашля чаще обусловлен повышенной вязкостью бронхиального секрета, нарушением «скольжения» слизи по бронхиальному дереву вследствие повышения адгезивности секрета, недостаточной активностью мерцательного эпителия бронхов и несостоятельностью сократительного аппарата бронхиол. Начиная с возраста 5-6 лет, в механизме возникновения кашля большое значение

приобретает бронхоспазм и гиперреактивность бронхов [3,7,8,10].

Выделяют 5 основных групп причинных факторов, обуславливающих появление кашля: причины, вызывающие раздражение рецепторного аппарата слизистой оболочки респираторного тракта (непосредственное, ирритантное раздражение и/или воспаление как инфекционного, так и неинфекционного генеза);

- сдавление дыхательных путей извне;
- факторы, вызывающие обструкцию дыхательных путей;
- раздражение рецепторов костальной и париетальной плевры;
- раздражение рецепторного аппарата медиастинального комплекса.

Причем в каждой из этих групп насчитывается до нескольких десятков факторов, способных вызвать кашель. Редкие кашлевые толчки физиологичны, они удаляют скопление слизи из гортани. Здоровые дети могут кашлять 10-15 раз в день, больше утром, что не должно тревожить родителей [3, 7]. Как показал анализ отечественных и зарубежных исследований, посвященных этиологии затяжного кашля, ведущими причинами пролонгирования кашлевого синдрома считаются кашлевой вариант бронхиальной астмы, воспалительные гиперсекреторные процессы в носоглотке и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь [3, 22, 27, 41, 187, 188, 190, 192].

Однако существующее многообразие этиологических факторов, приводящих к развитию СЗК/СХК, не дает ответа на вопрос о причинах формирования затяжного, или хронического характера кашля у каждого конкретного больного. Это приводит к несвоевременному установлению диагноза, следовательно, к позднему или неадекватному назначению терапии. Лечение больных с длительным кашлем зачастую имеет только симптоматический характер, и состоит в назначении противокашлевых препаратов, назначаемых на основании собственного опыта и проводимых

рекламных акций. Нередко при терапии длительного кашля необоснованно используются антибиотики и синтетические антибактериальные средства. Одной из наиболее частых причин затяжного кашля являются острые респираторные инфекции вирусной, бактериальной и смешанной вирусно-бактериальной природы (Волкова О.В., 2004; Селькова Е.П., 2007). В последние годы особое внимание в этиологии различных болезней респираторного тракта уделяется микоплазменной и хламидийной инфекциям (Еврозко 8. el al., 2005; Blasi P., 2004; Бобылев В.А., 2005; Савенкова М.С. с соавт., 2004; Хамитов Р.Ф. с соавт., 2002). Однако, в большинстве случаев исследования проводятся без поиска вирусов - возбудителей острых респираторных заболеваний (Савенкова М.С. с соавт., 2005; Етгеи.р. el al., 1994; Рппслр N. al., 2001). Выявление лишь серологических маркеров хламидийной и микоплазменной инфекций у детей с затяжным кашлем приводит к неоправданному назначению антибиотиков. Для назначения антибактериальной терапии необходимо исключить различные патогенетические факторы, в том числе инфекционной природы (например, вирусную и коклюшную инфекции), ответственные за формирование затяжного кашля у детей.

Проанализировав вид, характер кашля, другие симптомы, результаты обследования пациента, необходимо сделать вывод о локализации и типе патологического процесса, который вызвал кашель, и как следствие - назначить адекватное лечение. Этиология хронического кашля более разнообразна и находится в тесной зависимости от возраста ребенка [8]. Появление кашля у ребенка первых месяцев жизни, особенно новорожденных - достаточная редкость, так как в норме кашлевой рефлекс формируется к концу третьего месяца жизни. До этого преобладает чихание. Появление кашля - признак серьезной и, как правило, врожденной патологии: пороки развития легких (врожденная долевая эмфизема, трахеоезофагеальная фистула, аномалия отхождения аорты, пережимающей трахею), врожденная тимомы, рабдомиома и, реже,

наследственные заболевания - муковисцидоз, дефицит  $\alpha_1$ -антитрипсина или их сочетание. Среди инфекций, способных стать причиной длительного кашля у грудных детей, следует отметить цитомегаловирусную (ЦМВ), респираторно-синцитиальную (РС) - вирусную, коклюшную и хламидийную, вызванную *Cl. Trachomatis*).

Основными причинами длительного кашля у детей раннего возраста (1-3 лет) также являются неинфекционные факторы (80% случаев), причем чаще всего это инородные тела гортани и бронхов. Такие неинфекционные причины длительного кашля, как синдром затекания (*drip-syndrome*), бронхиальная астма, муковисцидоз, дефицит  $\alpha_2$ -антитрипсина и пороки легких, как правило, дебютируют с острой респираторной инфекции, иногда даже с пневмонией, которая длительно не разрешается, несмотря на адекватную терапию и отсутствие деструкции легочной паренхимы. Значимость инфекционных причин в возникновении длительного кашля в дошкольно-школьном (от 4 до 12 лет) и подростковом возрасте не превышает, по зарубежным данным, 7-10%. Причины в основном те же: респираторный микоплазмоз, хламидиоз, реже у детей 4-12 лет коклюш, хронический бронхит и у подростков - бронхоэктатическая болезнь. В эти же возрастные периоды одной из важнейших причин длительного кашля является туберкулез. Среди неинфекционных причин почти в 50% случаев у детей в возрасте от 4 до 12 лет причиной длительного кашля является не диагностированная бронхиальная астма, особенно так называемый кашлевой вариант и бронхиальная астма физического напряжения. В дошкольно-школьном и подростковом возрасте причинами неинфекционного кашля также являются гастроэзофагеальный рефлюкс, курение (пассивное и активное) и психогенный кашель. У грудных детей при гастроэзофагеальном рефлюксе обычно находят мокрую подушку с кислым запахом, а старшие дети жалуются на изжогу. При отсутствии отклонений при обследовании необходимо подумать о психогенном генезе кашля. В целом он встречается не более чем в 0,5-1% случаев. Это обычно

сухой с металлическим оттенком кашель, который наблюдается только в дневное время и исчезает во сне. Его отличительная особенность - регулярность и высокая частота (до 4-8 раз в минуту), прекращение во время еды и разговора. Психогенный кашель возникает обычно как реакция на стрессовые ситуации в семье и школе. У части детей такой кашель имеет характер тика или проявления обсессивно-компульсивного расстройства (синдрома Туретта). Целая группа причин, вызывающих кашель (как острый, так и, особенно, хронический), объединена понятием PNDS (postnasaldripsyndrome) - синдром постназального затекания, объединяющий воспалительные процессы в носоглотке и околоносовых пазухах (хронический ринит, синусит и/ или аденоидит), при которых патологическое отделяемое, стекая по задней стенке глотки, попадает в гортаноглотку, запуская афферентную часть дуги кашлевого рефлекса. Кашель при PNDS сухой, но больные характеризуют его как продуктивный, обычно возникает ночью или утром, когда ребенок встает с постели. Днем, в вертикальном положении тела, слизь, стекая, рефлекторно проглатывается. Постоянный сухой кашель с изменением голоса может указывать на папилломатоз гортани. Кашель при приеме пищи возникает при дисфагии, для его констатации у грудного ребенка следует проследить процесс питания жидкой и более густой пищей в разных положениях. При бронхопищеводном свище кашель часто сопровождается отделением обильной пенистой мокроты. Во всех случаях такого кашля показано контрастное исследование пищевода.

## **1.5 Диагностика и дифференциальная диагностика затяжного и длительного кашля**

Поиск алгоритма диагностики и дифференциальной диагностики у детей с затяжным и хроническим кашлем, обусловлен не только необходимостью своевременной и адекватно выбранной терапии, но и предотвращением перехода затяжного воспалительного процесса в бронхолегочной системе в хронический, что определяет неблагоприятный исход болезни. В 2000 г. Richard S. Irvin ввел понятие подострого кашля, длящегося более трех недель, но менее восьми недель, хронический же кашель, согласно его представлениям, длится более восьми недель. Впрочем, подобное деление в значительной степени условно, и данные характеристики кашля не являются взаимоисключающими. Например, развившийся при респираторной инфекции кашель (первоначально определяемый как острый) в части случаев продолжается значительно дольше 3 недель в связи с тем, что воспаление может вызывать гиперреактивность бронхов, и вследствие этого кашель приобретает хроническое течение. Пациенты начинают проявлять интерес к кашлю, обычно только тогда, когда он длится необычно долго или сопровождается неприятными ощущениями, возникает в виде пароксизма или не имеет отчетливого предшественника, т.е. носит характер беспричинности. Внезапно возникающий кашель чаще всего является следствием острых респираторных вирусных инфекций. Он становится причиной более 50% всех обращений к врачу в зимний период. Как правило, этот кашель непродолжителен и исчезает по мере стихания острого воспаления в дыхательных путях. Внимание же исследователей больше привлекает кашель затяжной или хронический, который может быть симптомом большого числа легочных и внелегочных заболеваний. Кашель привлекает к себе все большее внимание педиатров в связи, как с продолжительностью, так и стойкостью, резистентностью к проводимой

терапии, неблагоприятным влиянием на самочувствие больного [4, 20, 64, 65,]. Несомненно, для адекватного и эффективного лечения СЗК/СХК важно определение этиологии заболевания. Так как, в большинстве случаев, именно неуточненная этиология приводит к неэффективности терапии, формированию гиперреактивности дыхательных путей и пролонгированию кашлевого синдрома [76, 90, 94, 115, 117, 202]. В терапевтической и педиатрической практике общепринято оценивать кашель в качестве только респираторного симптома, что и определяет последующий этиологический и диагностический поиск. Однако, как показывают исследования, ассоциировать кашель только с патологией бронхолегочной системы ошибочно, хотя бы только потому, что кашлевые рецепторы располагаются и за её пределами [122, 126, 133, 147, 150, 210]. В связи с этим кашель может встречаться как симптом при целом ряде других заболеваний, разнообразных по своему патогенезу и месту поражения. При этом, как правило, острый кашель чаще связан с респираторными инфекциями, включая острые синуситы, но может являться и следствием таких серьезных состояний как тромбоэмболия легочной артерии, острая левожелудочковая недостаточность, пневмония и аспирация инородных тел [122, 217]. Однако необходимо помнить, что причины возникновения кашля у детей и взрослых могут существенно различаться.

## ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ I

Анализируя представленные литературные сведения, можно сделать вывод, что на сегодняшний день частота встречаемости длительного и затяжного кашля это в основном вследствие не правильного лечения основного заболевания. Кашель является одной из актуальных проблем в педиатрии в целом клинической медицины, что обусловлено повсеместным и неуклонным увеличением их частоты и трудностями дифференциальной диагностики и лечения. Заболевания, протекающие с кашлем у детей требует тщательного изучения вопросов этиопатогенеза, ранней диагностики, дифференциальной диагностики, а также своевременного проведения целенаправленных лечебно-профилактических мероприятий важны для практических врачей, своевременного алгоритма прогноза кашля, а также требуется правильного подхода современной терапии.

## ГЛАВА II

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1. Клиническая характеристика обследованных больных.

Работа выполнена на базе кафедры Ташкентского Педиатрического Медицинского Института и Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии, основные исследования проводились в клиниках ТашПМИ, Городском Подростковом диспансере г. Ташкента. Для решения поставленных задач было проведено обследование 91 больных детей за период 2016-2019 гг, с заболеваниями, сопровождающимися пролонгированным кашлевым симптомом. В работе были использованы клинические, инструментальные, лабораторные и статистические методы исследования. Всем пациентам при поступлении в отделение проводилось комплексное обследование, включавшее клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови; исследование ФВД; рентгенологическое исследование органов грудной клетки; ультразвуковое исследование органов брюшной полости и придаточных пазух носа; электрокардиография, консультация ЛОР врача, невролога. Детям проводилось аллергологическое обследование, сбор данных аллергологического анамнеза. Анализ развития ребенка в последующие годы включал: выявление частоты простудных заболеваний (соответственно возрастному периоду с вычислением инфекционного индекса), наличие сопутствующих заболеваний и хронических очагов инфекции, а так же посещение ДООУ. Анкета-вопросник родителям, а так же анкета-вопросник для школьников был выдан для уточнения всего анамнеза жизни ребенка.

В дизайн исследования вошел 91 пациент с длительным кашлем, от 1 года до 16 лет.

При анализе общеклинических данных отмечено преобладание мальчиков (62,2% .) среди наблюдаемых больных с длительным кашлем во всех возрастных группах, в соотношении 2:1, что соответствует известной закономерности о более высокой распространенности бронхолегочной патологии среди лиц мужского пола [83, 84].

В таблице 1 отражено распределение больных по полу и возрасту

**Таб №1**

**Распределение детей с длительным кашлем по возрасту и полу**

Пол	.	Возраст в годах		Всего (N=91)
		1-6(п=71)	7-16 (п=20)	
Мальчики	абс	45	12	57
	%	49%	13%	62%
девочки	абс	26	8	34
	%	29%	9%	38%

Как среди мальчиков, так и среди девочек преобладали пациенты в возрасте от 1 года до 6 лет, доля которых по отношению к общему числу пациентов составляла 77,8%. Дети школьного возраста значительно реже обращались с жалобами на затяжной кашель (22,2%). Преобладание пациентов в возрасте до 6 лет, может быть обусловлено совокупностью ряда факторов, в т.ч. анатомо-физиологическими особенностями респираторного тракта, повышенной гиперреактивностью дыхательных путей, а так же наличием более выраженной мотивации со стороны матери к обращению за медицинской помощью, чем у детей школьного возраста. Тщательно оцененный анамнез матерей, чьи дети имели затяжной кашель, показал наличие отягощенного течения беременности,

на фоне разнообразной акушерско-соматической патологии, у 57(63,3%) обследованных (таб. 2). Обращает на себя внимание большое число случаев гестозов, анемии, угроз прерывания беременности и ОРЗ.

## Таблица №2

### Характеристика акушерско-соматического анамнеза матерей у детей с жалобами на длительный кашель

Отягощенный анамнез	Абс	%
Гестоз	39	33,3
Угроза прерывания	14	15,5
Слабость родовой деятельности	7	7,7
Нарушение прикрепления плаценты	4	4,4
Обвитие пуповины вокруг шеи плода	1	1,1
Анемия	28	22,4
Пиелонефрит	3	3,3

Повторные ОРЗ	13	12,3
---------------	----	------

По данным литературы, при осложненном течении беременности в крови женщины происходит накопление токсичных мембранотропных биологически активных веществ, которые определяют развитие синдрома эндогенной интоксикации [25, 29]. Все мембранотоксичные продукты ухудшают плацентарное кровообращение. Нарушения плацентарного кровообращения определяют расстройства газообмена и гипоксию плода, задержку его развития. Длительное нахождение плода в условиях такой токсемии нарушает процессы развития его органов и систем, в том числе, дыхательной [103].

Таким образом, В результате этого выявлено, что у многих матерей отмечалось неблагоприятное течение у большинство детей с длительным кашлем в анамнезе у матери было, неблагоприятное течение беременности в условиях фетоплацентарной недостаточности и хронической внутриутробной гипоксии, обусловленной гестозом, угрозой прерывания беременности, анемией и перенесенными ОРЗ, что способствует гипоксии плода, которое после рождения плода формирует с рождения вторичные иммунодефициты состояния. Следует отметить, что по литературным данным нам не удалось выявить существенных различий в частоте выявления патологии во время беременности у матерей детей с длительным кашлем и у матерей детей с другой патологией [119, 130]. Выше перечисленные факторы являются мощными возможным формировании морфофункциональных нарушений во внутренних органах у детей с отягощенным пренатальным развитием и неспецифичными для бронхолегочной патологии. [119, 130].

## 2.2. Методы исследования

Для решения поставленных задач было проведено клинико – лабораторное и инструментальное обследование 91 больных детей с острыми расстройствами дыхания, находившихся в педиатрическом отделении РНЦЭМП за период с 2016 по 2019 год.

Из клинико – лабораторных и инструментальных исследований проводились объективный осмотр больного, общий анализ крови, биохимическое исследование крови, коагулограмма, рентгенография грудной клетки, УЗИ плевральной полости, пикфлоуметрия и пульсоксиметрия. У всех детей при поступлении в стационар проводилось комплексное обследование, включавшее оценку анамнеза, общеклинические, лабораторные методы, необходимые для оценки дыхательных расстройств. При необходимости проводились дополнительные методы обследования бронхоскопии и бронхографии и консультации узких специалистов.

**Рентгенография грудной клетки** проводилась в прямой проекции, оценивались вид и морфология пневмонической инфильтрации; неравномерность пневматизации; наличие интерстициальных изменений; ателектазов и кардиомегалии по значению кардиоторакального индекса согласно градации, предложенной Ю. Н. Константиновым (1963). Как правило, необходимо получить два снимка органов грудной клетки: в прямой и боковой проекции. Пациент в это время располагается напротив держателя фотопластины. Для второго снимка пациент размещается боком, подняв руки вверх.

**ЭКГ диагностика** в стандартных, усиленных прекардиальных и грудных отведениях для получения информации о функциях проведения, возбуждения и автоматизма сердца. ЭКГ исследование проводилось при поступлении ребенка в отделение, перед выпиской больных детей со стационара, и через 6 месяцев после проведенного

лечения. За показатели нормальной ЭКГ у детей приняли данные Н.А.Белоконь и М.Б.Кубергер и М.К. Осколковой в возрастном интервале дошкольного и школьного возрастов и данные Р.А.Калюжной в подростковом периоде детства.

**УЗИ проводилось всем больным поступившим в отделение.**

Конвексный линейный датчик, несомненно, лучший зонд для печени, селезенки и верхней части живота. Они дают хороший обзор с небольшим ухудшением изображения в ближнем поле. Замена на линейный датчик необходима, если есть какие-либо подозрения на заболевания, вызывающие тонкие мелкие очаги в печени, так как они могут быть легко пропущены.

Высокое качественное использование доплерографии сосудов имеет важное значение, так как сосудистые нарушения, например, гемангиомы являются частой находкой. Кроме того, нормальная печеночная сосудистая анатомия и спектральные данные кровотока должны быть подтверждены объективно.

**ФВД.** Функция внешнего дыхания (ФВД, спирография, спирометрия) – метод диагностики у детей различных патологий дыхательной системы (легких, бронхов). Включает комплекс проб и процедур. Внешним дыханием является процесс газообмена, проходящий в легочной ткани. Его главные показатели: объем выдоха (резервный) и вдоха, общий дыхательный, емкость и вентиляция легких, самая высокая скорость выдоха и его емкость за 1 секунду и др. Если внешнее дыхание нарушено, это говорит о ряде заболеваний, среди которых – бронхиальная астма. Такое обследование проводится по назначению аллерголога или пульмонолога. Ребенок должен выполнять инструкции врача в ходе определения функции внешнего дыхания, поэтому диагностика крайне затруднена до возраста примерно 2,5 лет. Получаемые показатели позволяют установить диагноз, стадию заболевания, назначить адекватную

терапию. Диагностику осуществляют в состоянии покоя. В некоторых случаях требуется ФВД с нагрузкой, то есть ребенок должен находиться на беговой дорожке. Для проведения такой пробы предварительно пациенту делается ЭКГ.

После ФВД анализируются полученные результаты и сравниваются с показателями нормы у детей определенной возрастной группы. При отклонениях врач «СМ-Клиника» назначает лечение или дополнительное обследование. Если установлен диагноз «бронхиальная астма», то ФВД назначают делать регулярно, чтобы оценить эффективность терапии в динамике.

При выявлении обструкции дыхательных путей проводится оценка ФВД с использованием спазмолитиков в форме ингаляторов. Если после вдыхания препарата показатели увеличиваются, значит патология обратима. Это также позволяет подобрать самый эффективный спазмолитик для бронхов.

Что помогает выявить:

- тяжесть, обратимость или необратимость обструкции дыхательных путей;
- бронхиальную астму;
- причину нарушения вентиляции легких;
- степень влияния имеющегося заболевания на функцию легких;
- причины кашля, одышки и др.;
- возможный риск длительного общего наркоза;
- эффективность терапии;
- динамику протекания сердечно-сосудистых и легочных болезней;
- и др.

**Бронхоскопия** – эндоскопический метод исследования дыхательных путей: гортани, трахеи и бронхов с целью выявления заболеваний слизистых оболочек этих органов. Проводилась по показаниям, также при отсутствии результатов консервативного лечения. Бронхоскопия в затруднительных случаях является определяющим исследованием для многих детей СЗК и СХК. Это исследование позволяет произвести визуализацию верхних и нижних дыхательных путей, получить для анализа бронхоальвеолярную лаважную жидкость и установить причину СЗК и СХК у пациентов.

Процедура осуществляется при помощи бронхоскопа – гибкой или жесткой трубки диаметром 3-6 мм, оснащенной осветительной лампой и фотовидеокамерой. Выбор жесткого или фиброоптического инструмента определяется задачей диагностического поиска. Жесткий бронхоскоп применяется для визуализации гортани и трахеи в случае, когда необходимо исключить наличие таких анатомических аномалий, как щель гортани и трахеопищеводный свищ. Еще одним важным показанием для жесткой бронхоскопии является наличие инородного тела дыхательных путей. Фиброоптическая бронхоскопия с успехом применяется у больных с хроническим кашлем при подозрении на трахеомалацию или бронхомалацию, когда необходимо оценить процесс дыхания «в динамике» — на вдохе и на выдохе.

Анализ бронхоальвеолярного лаважа часто имеет важное диагностическое значение у детей с хроническим влажным кашлем, в особенности в тех случаях, когда забор мокроты затруднен или невозможен. Современные приборы созданы на основе оптоволоконных технологий, что обеспечивает высокую диагностическую эффективность. Изображение выводится на монитор компьютера, благодаря чему его можно увеличить в десятки раз и сохранить запись для последующего динамического наблюдения. Оптическая система прибора позволяет произвести осмотр дыхательных путей до второго ответвления бронхов и в 97 процентах случаев

поставить точный диагноз. Это единственный метод, позволяющий непосредственно оценить внутреннюю поверхность бронхов, изучить их конфигурацию, рельеф слизистой оболочки и её сосудистый рисунок, а при обнаружении патологически измененного участка слизистой - произвести биопсию для последующего морфологического анализа. Бронхоскопии применяется при диагностике хронических бронхитов, рецидивирующих пневмоний, рака легких. Техника проведения бронхоскопии обеспечивает возможность использования процедуры и в лечебных целях - для:

- удаления инородных тел из бронхов;
- очищения трахеи и бронхов от гноя и слизи;
- промывания и введения лекарственных растворов (антибиотиков, глюкокортикоидов, муколитиков, нитрофуранов);
- расширения суженного просвета бронхов;
- удаления небольших опухолей.

## ВЫВОДЫ К II ГЛАВЕ

Таким образом, преобладающее количество клинического материала составили дети мужского пола, и соотношение мальчиков к девочкам составило 2:1, что соответствует известной закономерности о более высокой распространенности бронхолегочной патологии среди лиц мужского пола.

Методы исследования включали клиническое обследование детей, в том числе особое внимание обращали акушерский анамнез матери, на возраст, частоту заболеваний ОРВИ, на аллерго-анамнез, сопутствующую ЛОР-патологию, также тщательно изучались амбулаторные карты ребёнка.

Выше изложенные методы, не вызывают трудностей при исследовании детей раннего и раннего дошкольного возраста и позволяют достичь поставленной цели.

## ГЛАВА III

### РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

#### 3.1 Клинико –лабораторные показатели обследованных больных с затяжным кашлем

Для решения поставленных задач нами проводилось клиническое наблюдение и обследование- 91 пациента детского возраста с заболеваниями, сопровождающимися пролонгированным кашлевым симптомом. При анализе литературных данных, касающихся проблемы затяжного или хронического кашля в детской клинической практике, нами было отмечено, что некоторые авторы обозначают затяжной и хронический кашель не как симптом, а как синдром [23].

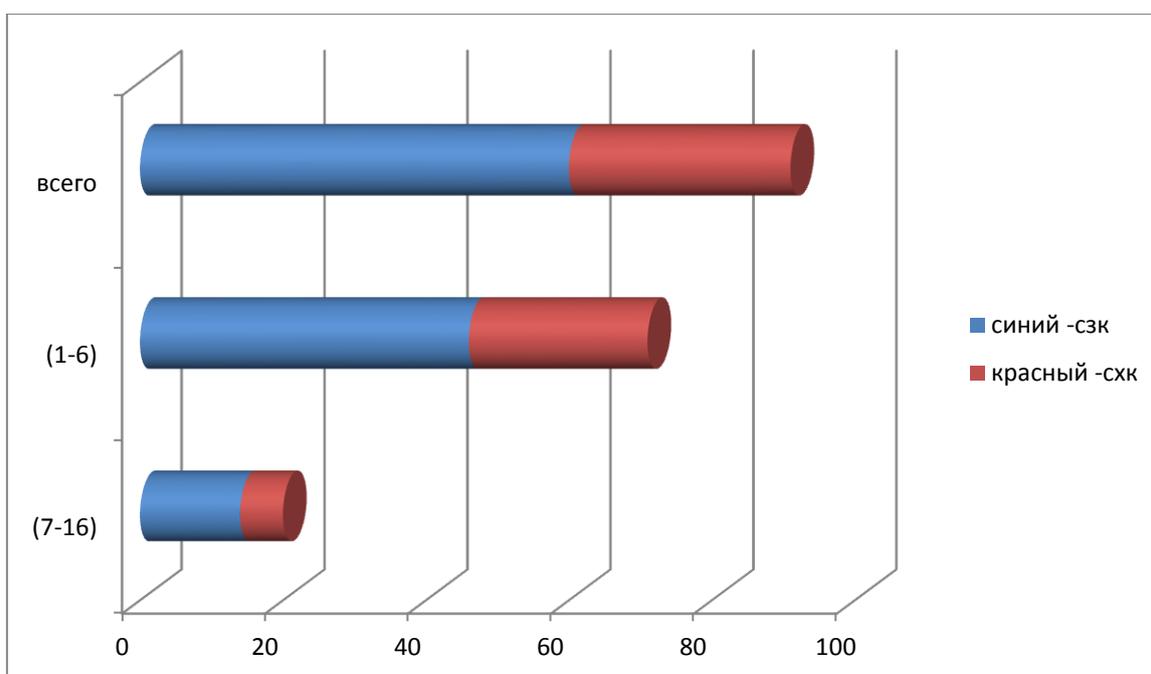
По нашему мнению, такая формулировка связана с тем, что понятие затяжного или хронического кашля включает в себя совокупность симптомов, а именно:

- длительность кашля более 3-х недель
- резистентность к проводимой эмпирической, в том числе симптоматической, терапии
- полиэтиологичность патологии, вызвавшей пролонгирование кашля, при отсутствии признаков врожденной или наследственной патологии
- разнообразие нозологических форм заболеваний
- отсутствие явных или субклинических проявлений заболеваний, в т.ч. физикальных при стандартизированном обследовании
- неясность прогноза.

Отбор в основную группу исследования проводился среди детей, обратившихся с ведущей жалобой – длительным кашлем. Критериями включения являлись: кашель продолжительностью более 3-х недель;

отсутствие «светлых промежутков» в течение заболевания; отсутствие выраженных катаральных явлений, обусловленных острой вирусной инфекцией; отсутствие первичного заболевания, способствующего развитию длительного кашля, а именно наследственных и врожденных заболеваний бронхолегочной системы; возраст от 1 год а до 16 лет. Таким образом, в соответствии с вышеперечисленными критериями, согласно существующим характеристикам синдрома затяжного или хронического кашля [38, 79]

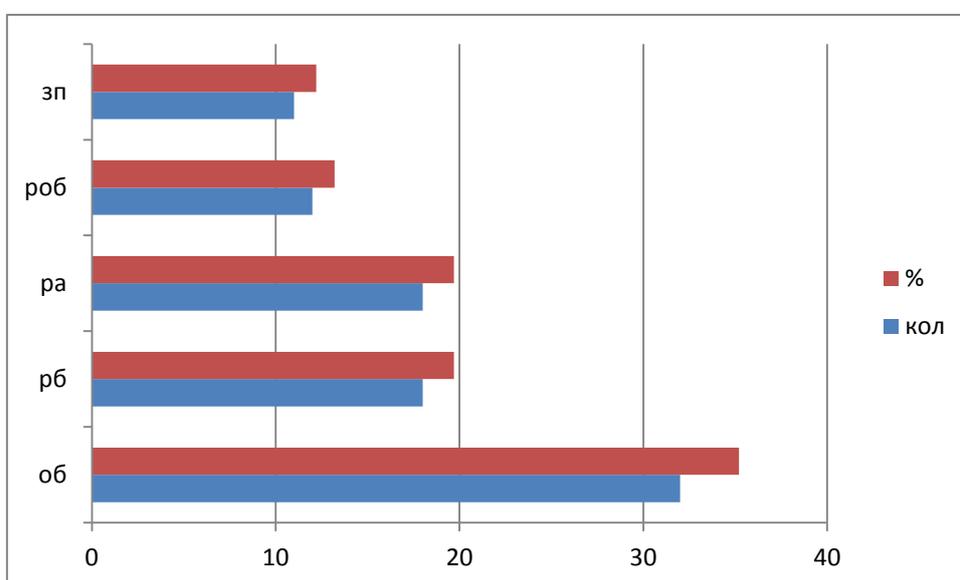
При анализе анамнестических особенностей заболеваний, протекающих с длительным кашлем, нами учитывалась известная классификация длительного кашля по продолжительности данного симптома [38, 40, 47], в соответствии, с чем выделены подгруппы больных. В первую вошли 60 пациентов (66,7%) с затяжным кашлем (СЗК), длящимся более 3-х недель. Вторую подгруппу составил 31 ребенок (33,3%) с хроническим кашлем (СХК) продолжительностью более 8 недель. В обеих группах большинство пациентов представляли дети дошкольного возраста.



**Рисунок 1. Распределение детей по возрасту и длительности кашля**

Нами проанализировано распределение детей по возрасту в зависимости от продолжительности кашлевого симптома (рис 1.). Во всех возрастных группах преобладало затяжное течение кашля, нежели хроническое, в соотношении 2:1. Однако судить о факте реже встречаемого хронического течения кашля, достаточно сложно. Данный результат зависит от множества различных причин: от сроков обращения матери в стационар за помощью, от правильно проводимой или наоборот, не проводимой амбулаторной терапии, от сроков установления точного диагноза и соответственно назначенной специфической терапии и т.д.

Следует отметить, что диагнозы при поступлении больных на обследование по поводу СЗК или СХК не отличались значительным разнообразием. Оказалось, что дети поступали со следующими диагнозами (рис.2): обструктивный бронхит (ОБ) - 32 (35,2%), рецидивирующий бронхит(РБ)– 18(19,7%), респираторный аллергоз (РА) - 18 (19,7%), рецидивирующий обструктивный бронхит (РОБ)– 12 (13,2%), затяжная пневмония (ЗП)- 11 (12,2%).



**Рисунок 2. Структура диагнозов при поступлении с жалобами на длительный кашель**

В это же время нозологическая структура заболеваний (уточненные диагнозы) после углубленного обследования существенно отличалась от диагнозов при поступлении и была представлена следующим образом: респираторный аллергоз - 28 (30,7%), в том числе БА легкой и средней степени тяжести - 21,9%, аллергический ринит - 7,7% и аллергический синусит - 1,1%, а также обструктивный бронхит - 16 (17,1%), затяжное течение пневмонии - 14 (15,4%), рецидивирующий бронхит - 13 (14,3%), рецидивирующий обструктивный бронхит - 19 (21,4%). В единичном случае диагностирован муковисцидоз - 1 (1,1%). На рис. 3 отражены клинко-нозологические формы заболеваний у детей с жалобами на длительный кашель. В связи с тем, что в результате проведенного обследования, у одного ребенка было выявлено врожденное наследственное заболевание - муковисцидоз, он был исключен из дизайна исследования, и количество исследуемых больных сократилось до 90 человек. Как показали дальнейшие исследования, у 34(38%) пациентов из 90 наблюдалось сочетание 2-х и более заболеваний, в различных комбинациях, что может являться благоприятным фоном для развития хронического воспалительного процесса, утяжелять его течение и способствовать пролонгированию кашля.

В ходе нашего исследования было выявлено, что у детей старше 7 лет респираторный аллергоз в своей возрастной группе был диагностирован в 2 раза чаще (50%), чем в группе детей до 7 лет (20,8%).

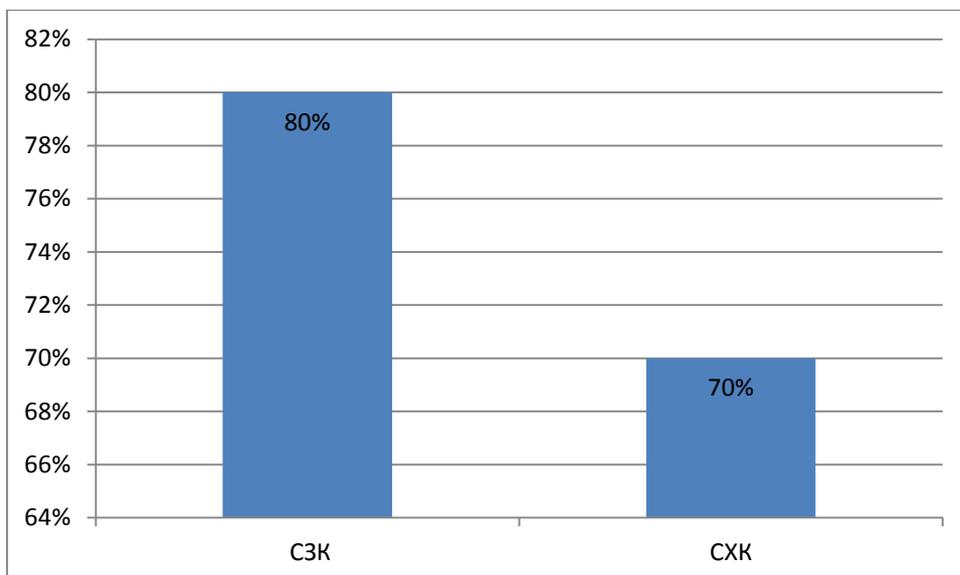
Однако в самой структуре респираторного аллергоза в 60,6% случаев преобладали дети младшего и дошкольного возраста, в то время как у школьников этот процент составил 39,4%, что говорит о том, что в обеих группах воспалительный процесс, сопровождающийся длительным кашлем, в два раза чаще носил аллергический характер. Обструктивный бронхит, сопровождающийся длительным кашлем, также

развивался лишь у детей младшего и дошкольного возраста, чем у школьников, что согласуется с современной классификацией бронхолегочных заболеваний [62, 10], по которой он диагностируется преимущественно у детей первых 4-х лет жизни.

Как показали проведенные исследования, к достаточно часто выявляемым причинам длительного кашля, относится также затяжное течение пневмонии. Необходимо отметить, что по анамнестическим данным, начало данного заболевания, как правило, сопровождалось симптомами интоксикации, без выраженной дыхательной недостаточности и локальных физикальных изменений. В то же время на момент обследования, в том числе рентгенологического, у этих пациентов отсутствовали явные клиничко-лабораторные признаки пневмонии, а именно лихорадка, одышка и данные за воспалительный процесс в лабораторных показателях, при достаточных для физикальной и рентгенологической верификации изменениях. Только у 4-х больных отсутствовали выраженные локальные физикальные симптомы (притупление перкуторного звука, ослабление дыхания, крепитирующие или влажные мелкопузырчатые хрипы). В целом подобная картина свидетельствует об атипично протекающем течении пневмоний у детей с затяжным кашлем, которые не были своевременно диагностированы. Согласно литературным данным затяжному течению пневмонии способствуют изменение культурных свойств микроорганизмов, появление штаммов, резистентных ко многим антибиотикам, несвоевременно начатая и неправильная терапия и другие факторы [ 65,67,80]. Однако главной причиной затяжного течения пневмонии в настоящее время считается нарушение специфической и неспецифической защиты или, как принято говорить, изменение реактивности микроорганизма. Это понятие включает в себя снижение функциональной активности иммунокомпетентных Т- и В-клеток, уменьшение синтеза иммуноглобулинов, подавлением системы

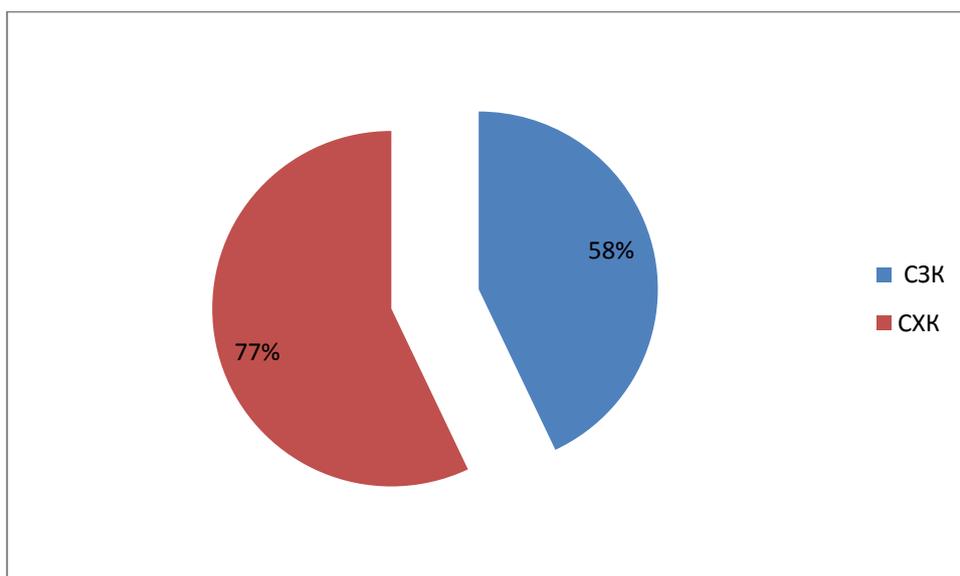
комплемента, угнетение фагоцитоза и нарушение функций альвеолярных макрофагов. Все это снижает противоинфекционную защиту и способствует вялому, затяжному разрешению очага воспаления [98]. При анализе частоты пневмоний в зависимости от возраста, выявлено, что пневмония в несколько раз чаще наблюдалась у детей младшего и дошкольного возраста, чем у школьников (в 18,5% и 5% случаев соответственно). Полученные результаты соответствуют литературным данным, так как у детей раннего и дошкольного возраста этому способствуют функциональная и анатомическая незрелость организма ребенка первых лет жизни, продолжающаяся дифференцировка легких и более низкий уровень развития защитных иммунологических механизмов по сравнению с более старшими детьми[26,57].

Помимо анализа анамнестических данных матерей пациентов, мы изучили анамнез и самих больных с СЗК и СХК. Так, среди ранее перенесенных заболеваний, у подавляющего большинства детей (78,1%), отмечалась склонность к частым заболеваниям верхних дыхательных путей, повторным бронхитам, т.е. дети относились к группе диспансерного наблюдения как часто болеющие респираторными заболеваниями (ЧБД). При этом у детей первой группы данные особенности анамнеза встречались практически с такой же частотой, как и у второй (в 80,0% и 70,0% случаев соответственно) (рис4.).



**Рисунок №4. Распределение групп ЧБД в зависимости от продолжительности кашля**

При разборе полученных данных отмечено, что у значительного количества больных, как с затяжным, так и с хроническим кашлем заболевание возникало на неблагоприятном аллергическом фоне. Однако при уточнении аллергического анамнеза между двумя группами, были выявлены существенные различия. Так у детей с СЗК аллергические реакции в анамнезе отмечались у 58,3 %, а у детей с СХК у 76,7% (рис. 5), что говорит о большей роли аллергического компонента в пролонгировании кашлевого симптома свыше 8 недель.



## Рисунок 5. Частота выявления аллергической патологии в анамнезе у больных детей разных возрастных групп

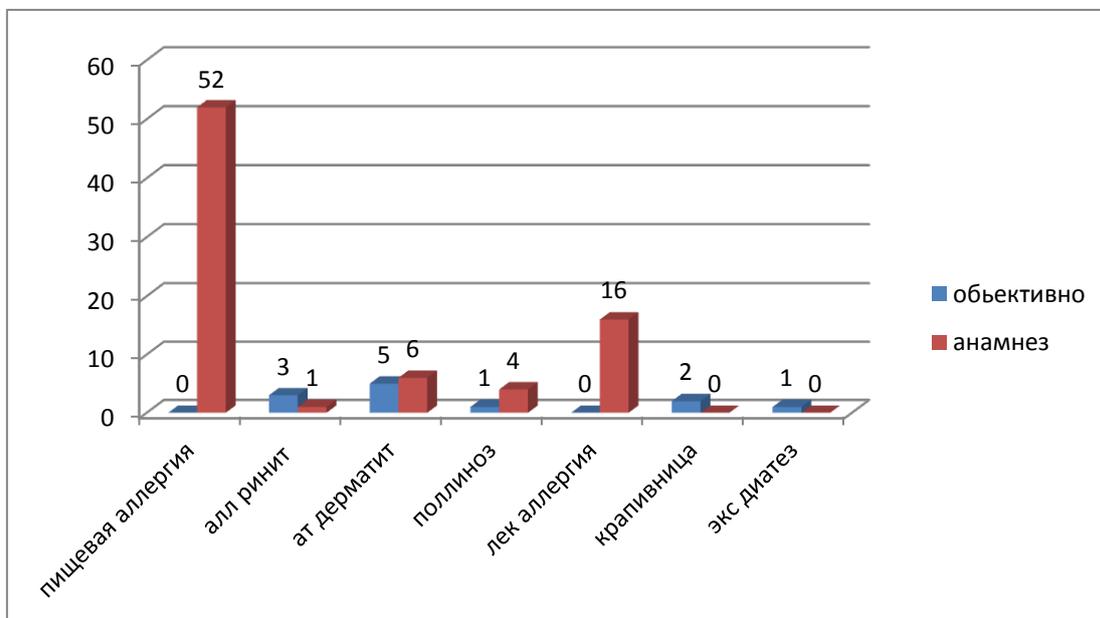
Отягощенная наследственность по аллергическим заболеваниям выявлена у 62 (70,0%) пациентов. Одинаково часто встречалась отягощенность, как по женской, так и по мужской линии. У самих пациентов в анамнезе достоверно чаще наблюдались такие аллергические заболевания и реакции, как пищевая и медикаментозная аллергия, атопический дерматит и поллиноз (таб.3, рис.6)

**Таб 3**

Аллергические реакции и заболевания	При поступлении (n=90)		Анамнезе (n=90)	
	абс	%	Абс	%
Пищевая аллергия	-	-	52	57,8
Лекарственная аллергия	-	-	16	17,8
Крапивница	2	2,2	-	-
Эксудативный диатез	1	1,1	-	-
Аллергический ринит	3	3,3	1	1,
Поллиноз	1	1,1	4	4,4
Атопический дерматит	5	5,6	6	6,7
Всего	12	13,3		

У большого количества больных отмечена высокая частота пищевой и медикаментозной аллергии в анамнезе (57,8% и 17,8% случаев соответственно), что имеет немалое значение в развитии длительного кашля. Известно, что нередко шоковым органом развития аллергических реакций при пищевой аллергии у детей становятся органы дыхания.

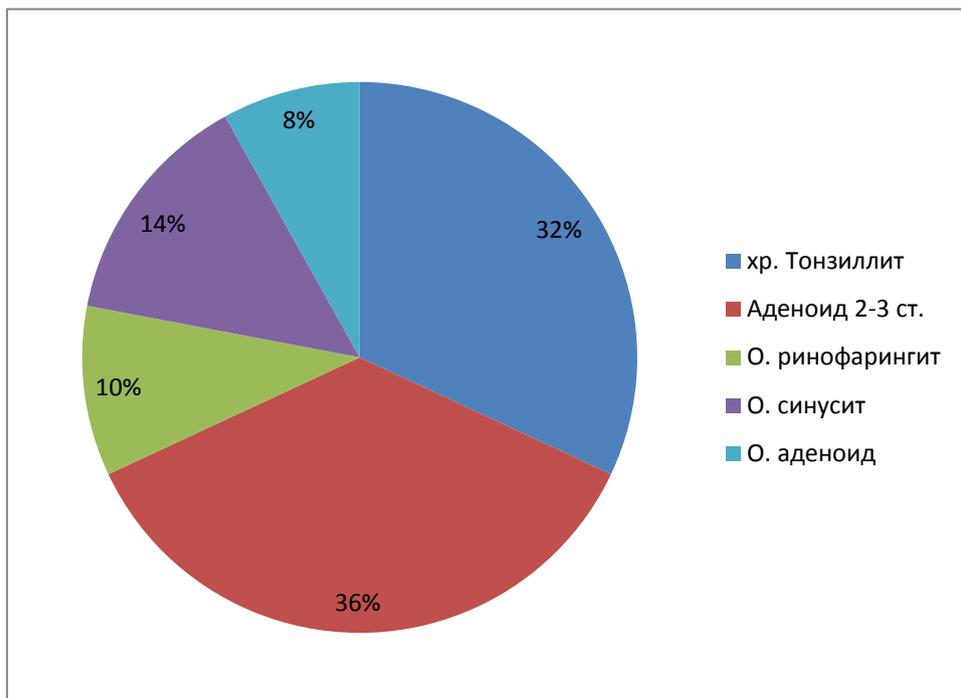
Клинические проявления аллергии могут выражаться не только в виде кожных проявлений, но и в виде респираторного синдрома (в виде типичных приступов бронхиальной астмы, ринита, тонзиллита, трахеита, фарингита)[21,70,76,79,81].



**Рисунок 6. Частота выявления аллергической патологии в анамнезе у больных детей разных возрастных групп**

Следует отметить, что одновременно с патологией бронхолегочной системы у части детей с СЗК и СХК, выявлены признаки обострения атопического дерматита, аллергического ринита и даже острой крапивницы, что могло служить мощным пусковым фактором в развитии затяжного или хронического кашля. Для исключения патологии ЛОР-органов, по литературным данным являющейся второй по частоте причиной пролонгирования кашля, проводилось дополнительное обследование, включающее консультацию ЛОР врача, по показаниям рентгенографию придаточных пазух носа. В результате углубленного обследования выявлено, что у подавляющего большинства детей с длительным кашлем (68,9%) имеется патология со

стороны верхних дыхательных путей и ЛОР-органов (Рис7).



**Рисунок 7. Спектр патологии ВДП и ЛОР-органов у детей с длительным кашлем**

Структура самой патологии представлена на рисунке 7. Как показали наши исследования только 10% детей (9 больных) с СЗК и СХК предъявляли жалобы на чувство стекания секрета по задней стенке глотки, длительный насморк, обильные выделения из носовых ходов. При проведении рентгенографии ППН у 6 из 9 пациентов с СЗК и СХК (66,6%) выявлены патологические изменения. При этом в два раза чаще определялся 2-хсторонний гайморит (44,4%), чем односторонний (22,2%).

С одинаковой частотой встречался как отечный, так и катаральный гайморит (до 33,3% случаев соответственно). По полученным данным видно, что чаще всего у детей жалобами на длительный кашель преобладала хроническая патология со стороны ВДП (увеличенные аденоиды и хронический тонзиллит), нежели острые воспалительные заболевания (синусит, аденоидит, ринофарингит). Однако сам факт наличия заболеваний, сопровождающихся симптомом постназального

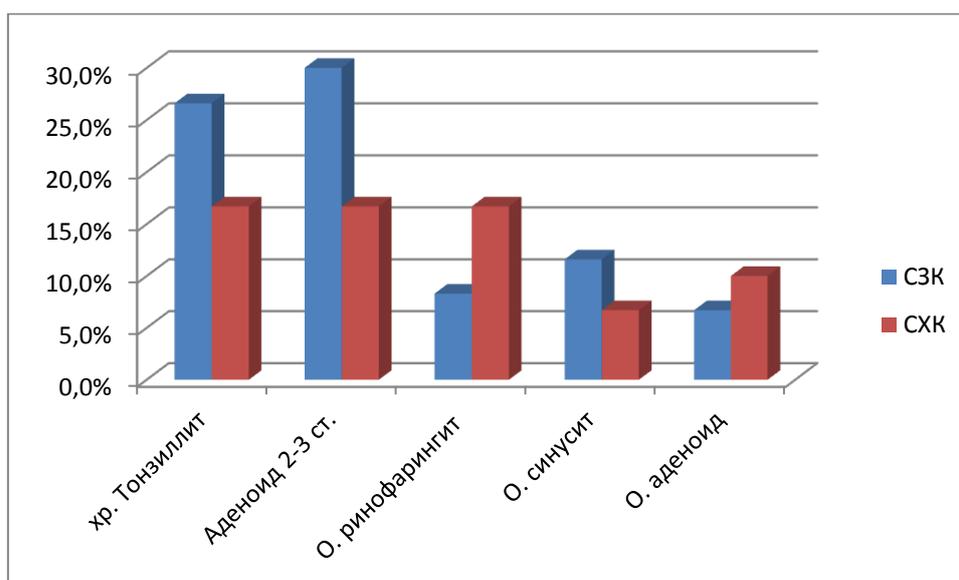
затека, представляет особый интерес, так как по данным литературы, они входят в тройку основных причин пролонгирования кашля, что позволяет уточнить этиологию длительного кашля у наблюдаемых больных. Так же отмечалось сочетание диагнозов в 10 случаях, а именно: увеличенные аденоиды с хроническим тонзиллитом - 6; увеличенные аденоиды с гайморитом - 2; острый аденоидит с острым гайморитом и с хроническим тонзиллитом по 1 разу.

При проведении анализа частоты встречаемости патологии ЛОР-органов у детей с СЗК и СХК, обнаруживались различия, представленные в таблице 4 и на рис.8. Полученные данные указывают на то, что среди заболеваний ЛОР-органов и ВДП у детей с СЗК и СХК превалирует хроническая патология над острыми процессами. Значимость этих заболеваний заключается в возникновении поражения главного защитного барьера организма. При не своевременном лечении данные заболевания часто принимают хроническое течение, и нередко прокладывают дорогу другим, более серьезным болезням дыхательных путей (вплоть до воспаления легких), которые играют немаловажную роль в длительном течении кашлевого симптома [44, 68, 74].

**Таб 4**

Нозология	СЗК (n=60)		СХК (n=30)		Всего (n=90)	
	абс	%	абс	%	Абс	%
Аденоиды 2-3 ст	18	30	5	16,7	23	25,5
Хр.тонзиллит	16	26,6	5	16,7	21	25,3
О.Ринофарингит	5	8,3	5	16,7	10	11,1
О. синусит	7	11,6	2	6,7	9	10,0
О.Аденоиды	4	6,7	3	10	7	7,8
Без патологии	18	30,0	12	40	30	33,3

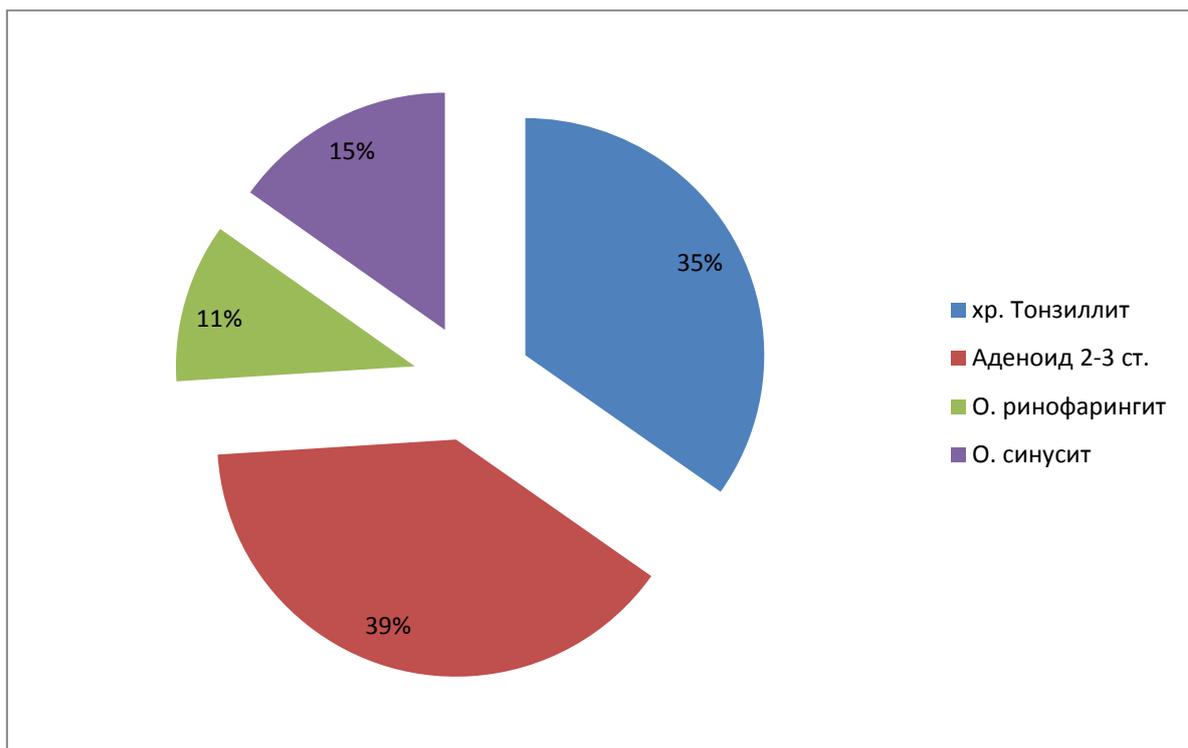
Согласно дизайну обследования, детям с СЗК и СХК проводилось углубленное клиническое обследование для исключения другой сопутствующей патологии внутренних органов. Представляло особый интерес уточнение состояния желудочно-кишечного тракта, так как, по литературным данным, одной из причин пролонгирования кашля является гастроэзофагеальный рефлюкс [88, 94,98].



**Рисунок 8. Структура патологии ЛОР-органов в зависимости от длительности кашля**

Оказалось, что только 15,6% детей с СЗК и СХК предъявляли жалобы на нарушения со стороны ЖКТ (боли в эпигастральной и параумбиликальной области после приема пищи, запоры). Жалобы на изжогу, отрыжку, являющиеся основными при гастроэзофагеальном рефлюксе, ни один наблюдаемый нами ребенок не предъявлял. Клинических и анамнестических признаков наличия хронического воспалительного процесса в гастродуоденальной зоне также отмечено не было.

Вместе с тем, при проведении ультразвукового исследования внутренних органов у большинства обследованных больных (60,0%) выявлена та или иная патология желудочно-кишечного тракта, в том числе деформация желчного пузыря и реактивная гепатомегалия у каждого пятого больного (в 21,6% и 20,0% случаев соответственно), реактивные изменения поджелудочной железы 18,3% пациентов (рис.11).



**Рисунок 9. Структура результатов ультразвукового исследования у пациентов с длительным кашлем**

По представленной картине видно, что патология со стороны внутренних органов сопровождалась, главным образом, реактивными изменениями, которые являются вторичными нарушениями функции верхних отделов ЖКТ. Они возникают на фоне иммунной дисфункции, а именно незрелости иммунной системы у детей, так же в результате приема антибиотиков, воздействия паразитов, влияния экологии, сезонных факторов и неадекватного питания. Выявленные реактивные изменения способствуют нарушению расщепления крупных молекул пищи, которые, всасываясь, повреждают биопленку, раздражают тучные клетки,

таким образом, способствуют развитию как пищевой, так и респираторной аллергии играющих важную роль в развитии СЗК и СХК [47, 53, 84,92]Полученные результаты указывают о необходимости включения УЗИ внутренних органов в стандарты обследования детей с бронхолегочной патологией, сопровождающейся длительным кашлем. Таким образом, сопутствующая патология у детей с длительным кашлем, в структурно-количественном отношении была представлена следующим образом: аллергическая патология - 86,7%, патология со стороны ЛОР-органов- 68,9%, патология со стороны ЖКТ (по данным УЗИ) - 60%. В единичных случаях выявлены другие заболевания: малая аномалия развития сердца 5,гельминтозы - 4 (аскаридоз - 2 и лямблиоз - 2), вираж туберкулиновых проб-3,железодефицитная анемия-2.

Проведенный анализ полученных результатов, выявил значительные различия в диагнозах при поступлении и после углубленного обследования, в виде увеличения удельного веса респираторных алергозов, в том числе бронхиальной астмы и аллергического ринита, выявления пневмоний, респираторного хламидиоза и микоплазмоза, а также острого гайморита и аденоидита, играющих не последнюю роль в развитии затяжного и хронического кашля у детей.

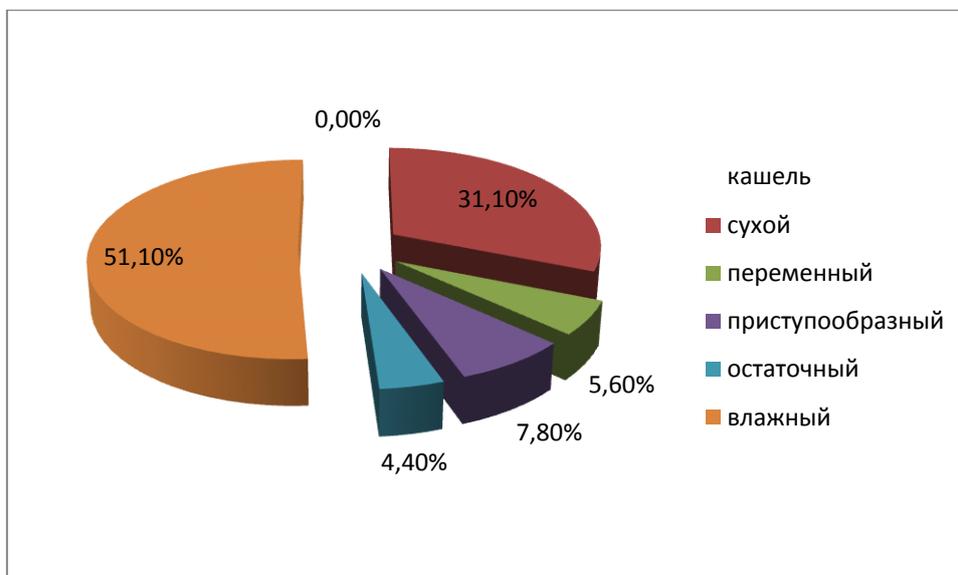
Полученные нами данные свидетельствуют о том, что у большинства детей бронхолегочный процесс протекал на неблагоприятном преморбидном фоне, а именно на фоне аллергической предрасположенности, патологии ЛОР органов и изменений в ЖКТ, что согласуется с литературными данными. По видимому, именно наличие модификаций в этих органах у значительной части обследуемых детей, а так же их сочетаний между собой, играет важную рольне только в способности значительно усугубить течение и исход основного заболевания, но и в пролонгировании длительного кашля.

### **3.2. Клинико-этиологические особенности заболеваний, протекающих с длительным кашлем в детском возрасте**

Клинические признаки заболеваний, сопровождающихся длительным кашлем, варьировали от умеренно выраженных до выраженных. Начало заболеваний у детей с СЗК и СХК, существенно между собой не отличалось. В большинстве случаев кашлевому симптому предшествовала острая респираторная инфекция, которая начиналась с субфебрилитета - 54 (60,0%), реже с высокой лихорадки - 12 (12,2%), общей слабости - 17 (18,9%), снижения аппетита - 29 (32,2%), умеренной интоксикации - 15 (16,7%) и катаральных симптомов - 81 (90,0%).

Все наблюдаемые нами больные ранее обращались за медицинской помощью по поводу кашля и получали амбулаторное лечение без выраженного и стойкого клинического эффекта. И только в единичных случаях (у 6-х детей из 90, что составило 6,7%), обращал на себя внимание тот факт, что у ребенка затяжной характер кашля встречался и ранее. Случаев немотивированного, по мнению матерей, возникновения длительного кашля не было, что исключает, как причину СЗК и СХК, инородное тело дыхательных путей.

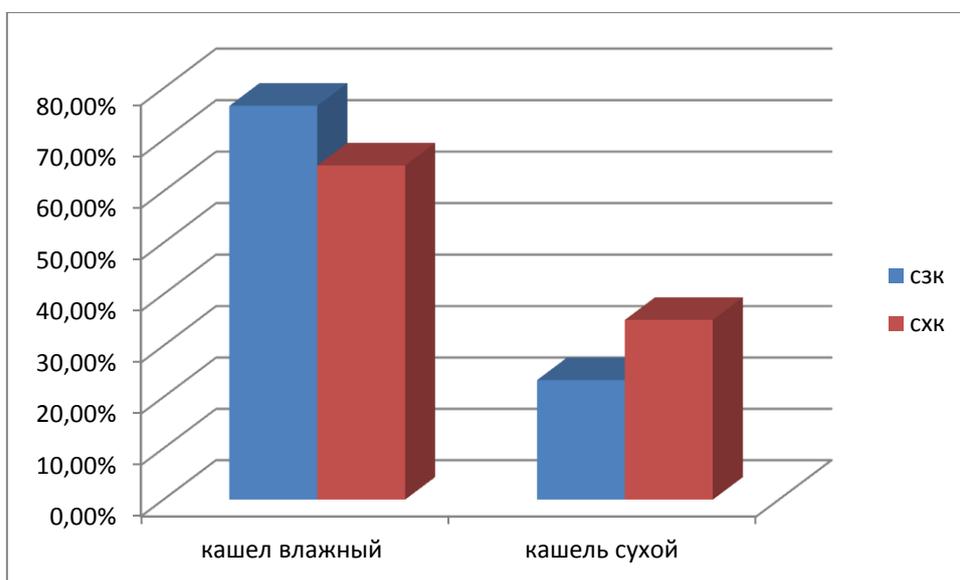
Характеристика кашля на момент обследования была представлена следующим образом (рис.12): влажный кашель встречался чаще - 46 (51,1%) чем сухой - 28 (31,1%), реже отмечен кашель переменного характера - 7 (7,8%) и приступообразный кашель - 5 (5,6%). На остаточный кашель, после перенесенной вирусной инфекции, жаловались только 4 (4,4%) пациента, с явным изменением характера кашля в течение заболевания. При изучении характера кашля, в зависимости от его продолжительности, в группах больных с СЗК и СХК были выявлены следующие особенности.



**Рисунок 10. Частота встречаемости кашля у наблюдаемых больных**

По нашим данным что показано на рисунке 10 у детей, как первой, так и второй группы в 2,5 раза чаще наблюдался влажный кашель, чем сухой, что говорит о преобладании воспалительном процессе экссудативного компонента а у детей с жалобами на хронический кашель чаще, чем при СЗК, отмечался сухой характер кашля, что может свидетельствовать о выраженной гиперреактивности дыхательных путей в данной группе, а также об преимущественно аллергическом характере воспаления. Влажный кашель в большинстве случаев носил малопродуктивный характер и имел скудное количество отделяемой мокроты. По качественным признакам мокрота у преобладающей части больных была слизистая и лишь у 5,6%) слизисто-гнойного характера .В результате проведения перкуссии легких у большинства наблюдаемых больных с СЗК и СХК определялся ясный легочный звук. Приглушение перкуторного звука выслушивалось только на стороне поражения у больных с пневмонией (11,5%), а у детей с СБО, при перкуссии, определялся легочный звук с коробочным оттенком. При проведении аускультации дыхательной системы изменения, в выслушиваемой картине легких, были выявлены у 44 (48,9%>) больных. Из них жесткое дыхание с сухими хрипами встречалось у 23 (25,6%), а с

влажными у 21(23,3%) пациента. Полученный результат, с учетом спектра выявленных заболеваний, сопровождающихся хрипами, представлен на рисунке 11



**Рисунок 11. Характер кашля в зависимости от его продолжительности**

Оказалось, что в половине случаев (51,1%) у пациентов с длительным кашлем отмечена крайне скудная аускультативная симптоматика, не позволившая, по-видимому, своевременно установить диагноз. Так, наиболее отчетливо выявлялись физикальные проявления в виде сухих хрипов у детей с СЗК, обусловленным респираторным аллергозом (11 случаев из 33), и в виде локального определения влажных хрипов у пациентов с пневмонией (10 случаев из 14). При других заболеваниях респираторного тракта аускультативные изменения, в частности хрипы, определялись в единичных случаях. С диагностической целью больным с длительным кашлем проводилось рентгенологическое исследование органов грудной клетки. Достаточно часто у детей с СЗК и СХК обнаруживались остаточные признаки перенесенного бронхита (28), увеличенная вилочковая железа до II-III степени (14), инфильтративные изменения в легочной паренхиме (14), усиление

легочного рисунка с перибронхиальными и периваскулярными изменениями (10) и лишь в единичных случаях (у 2-х больных) рентгенологических изменений выявлено не было. При этом у 6 больных определялось сочетание тимомегалии и бронхита, а у 3-х тимомегалии и пневмонии.

Подводя итог вышесказанному, следует заключить, что проявления кашля и других общеклинических признаков (катаральные симптомы, повышение температуры тела, общая слабость, снижение аппетита, аускультативные изменения в легких) носят неспецифический характер и могут наблюдаться при различных заболеваниях. Для верификации непосредственной причины длительного кашля, необходимо проведение дополнительных методов исследования.

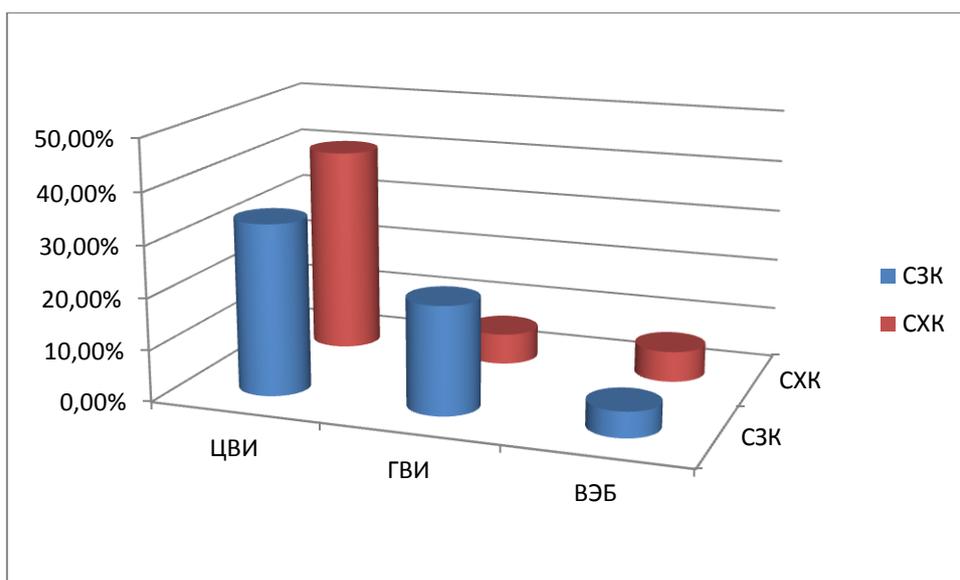
Таким образом, для установления этиологических факторов, значимых для пролонгирования кашля, нами было проведено сопоставление результатов различных методов вирусологического и бактериологического исследований у наблюдаемых пациентов.

О вирусной этиологии заболевания судили по результатам иммуноферментного анализа, позволяющего оценить уровень специфических противовирусных антител классов IgM и IgG. Использование данных методов диагностики составляет «золотой стандарт» верификации вирусных инфекций [35].

Положительные результаты получены у большей части обследованных больных (61,9%). Из них чаще всего у пациентов выявлялись признаки обострения цитомегаловирусной инфекции (33,3%), реже-персистирующей герпес-вирусной инфекции (ПВИ), связанной с вирусом простого герпеса I и II типа (21,5%) и вирусом Эпштейн-Барра (7,1%).

При этом у детей с СЗК чаще обнаруживалась герпесвирусная инфекция I и II типа (21%>), чем у детей второй группы (6%). Цитомегаловирусная инфекция выявлялась достаточно часто у обеих

групп, с незначительным преобладанием у детей с хроническим кашлем. В тоже время в обеих группах значительно реже определялась инфекция, связанная с ВЭБ (по 5% и 6%) (рис.12). У части больных были обнаружены вирусно-вирусные ассоциации, что, вероятно, также может являться благоприятным фоном для развития хронизации заболевания, пролонгирования кашлевого симптома, а так же затяжного течения заболеваний.



**Рисунок 12. Структура вирусных инфекций в зависимости от длительности кашля**

При проведении исследования на наличие серологических маркеров микоплазменной и хламидийной инфекции, положительные результаты были получены только у 7 % обследованных. Это свидетельствует, по-видимому, о незначительной роли внутриклеточных патогенов в инициации воспалительного процесса с пролонгированным кашлевым симптомом.

Установлено, что антитела к хламидиям и микоплазме выявлялись с одинаковой частотой случаев (по 3,5 % соответственно). Одновременного выявления серологических признаков хламидийной и микоплазменной инфекции у детей как с СЗК, так и с СХК, нами не отмечено. В то же время, хламидийная инфекция обнаруживалась только в виде

моноинфекции, в то время как микоплазменная инфекция выявлялась исключительно в сочетании с вирусными инфекциями, в том числе ЦМВ и ВПГ I и II типа. По литературным данным, из всех вирусных и бактериальных ассоциации наиболее часто хламидии сочетаются с микоплазмами[24,]. Однако полученные нами результаты исследования свидетельствуют о том, что сочетание хламидийной и микоплазменной инфекции при СЗК и СХК у детей происходит редко. Результаты наших исследований не совпадают с данными ряда авторов [22, 73, 79, 88] в том, что микоплазменной и хламидийной инфекциям принадлежит ведущая роль при бронхиальной астме и различных бронхолегочных заболеваниях, сопровождающихся длительным кашлем и более созвучны исследованиям, в которых установлено, что хроническая респираторная хламидийная инфекция или реинфицирование не влияют на частоту обострений хронических рецидивирующих бронхолегочных заболеваний [67, 84] и не имеют достоверной связи с синдромом бронхиальной обструкции [55]. Таким образом, у детей с хроническим кашлем выявлены разнообразные ассоциации различных возбудителей вирусных инфекций, таких как ЦМВ и ВПГ I и II типа. Хламидийная и микоплазменная инфекция, а так же ВЭБ у детей с СЗК и СХК, по нашим исследованиям, встречаются существенно реже, и, по-видимому, имеют меньшее значение при этой патологии.

Для изучения микробиоценоза верхних дыхательных путей проводилось бактериологическое исследование, результаты которого отражены в таблице №5.и на рис13

**Таб №5**

**Частота встречаемости микроорганизмов при СЗК и СХК**

Бактерии	СЗК (n=60)	СХК (n=30)	Всего (n=90)
----------	---------------	---------------	-----------------

	abc	%	abc	%	abc	%
Strept. viridaus	7	11,7*	2	6,7	9	10
Strept. pyogenes	4	6,7	-		4	4,4
Strept. anhaemoliticus	7	11,7*	2	6,7	9	10
Strept. Saprofiticus	2	3,3	2	6,7	4	4,4
Staph, aueus	24	40,0**	4	13,3	28	31,1
Staph, epidermidis	7	11,7*	2	6,7	9	10
Enterococcus	2	3,3			2	2,2
H.influyenciya	-		2	6,7	2	2,2
Ps.auregenose	2	3,3			2	2,2
Отрицательныйрезультат	16	26,7	16	53,3	32	35,6

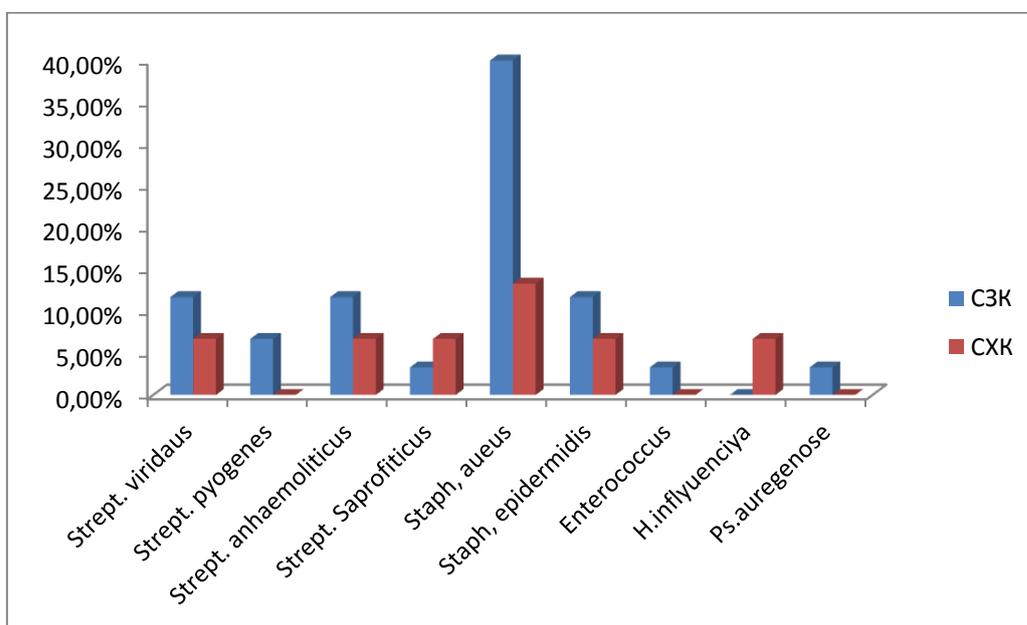
Примечание:

\*  $p < 0,05$  достоверность различий с группой детей с СХК

\*\*  $p < 0,01$  достоверность различий с группой детей с СХК

Как показали наши наблюдения, при проведении микробиологического исследования мазков с задней стенки глотки, у большинства детей с жалобами на длительный кашель, был получен положительный результат. У 62,7% наблюдаемых детей выявлялась патогенная и условно патогенная микрофлора, при этом у детей первой группы она встречалась в несколько раз чаще, чем у детей второй группы (рис. 13). В то же время в обеих группах чаще всего в мазках со слизистых зева

выделялась стафилококки (41,1%), в том числе *Staphylococcus aureus* (31,1%), и стрептококки (28,9%), в том числе *Streptococcus P-anhaemoliticus* и *Streptococcus viridans* (по 10,0%). Гораздо реже, в микрофлоре верхних отделов респираторного тракта, присутствовала грамотрицательная флора, в том числе *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus Influenzae* и *Enterococcus* (по 2,2%). Микробные ассоциации выявлены у небольшого количества больных (12,2%). В сочетании бактериальных агентов: *Streptococcus + Staphylococcus aureus* и *Streptococcus viridans + Enterococcus*, *Staphylococcus aureus + Ps. aeruginosa*.



**Рисунок 13. Частота выявления бактериальных микроорганизмов у больных с СЗК и СХК**

Полученные результаты свидетельствуют о наибольшем значении персистенции бактериальной флоры в носоглотке у детей с затяжным кашлем, чем при хроническом кашле, и указывают на существенно меньшую роль инфекционных агентов в пролонгировании кашля свыше 8-и недель, а так же обуславливают необходимость антибактериальной терапии с учетом чувствительности выделенного микроорганизма у детей с затяжным кашлем.

При лабораторном исследовании общеклинических показателей активности в гемограмме и биохимическом анализе крови, воспалительные изменения выявлялись редко (таб.6). Лейкоцитоз с ускоренным СОЭ встречался в 12% случаев, а увеличение уровня сиаловой кислоты и положительный СРБ только в 8% случаев.

**Таб №6**

**Показатели гемограммы и биохимический анализ крови у детей с длительным кашлем**

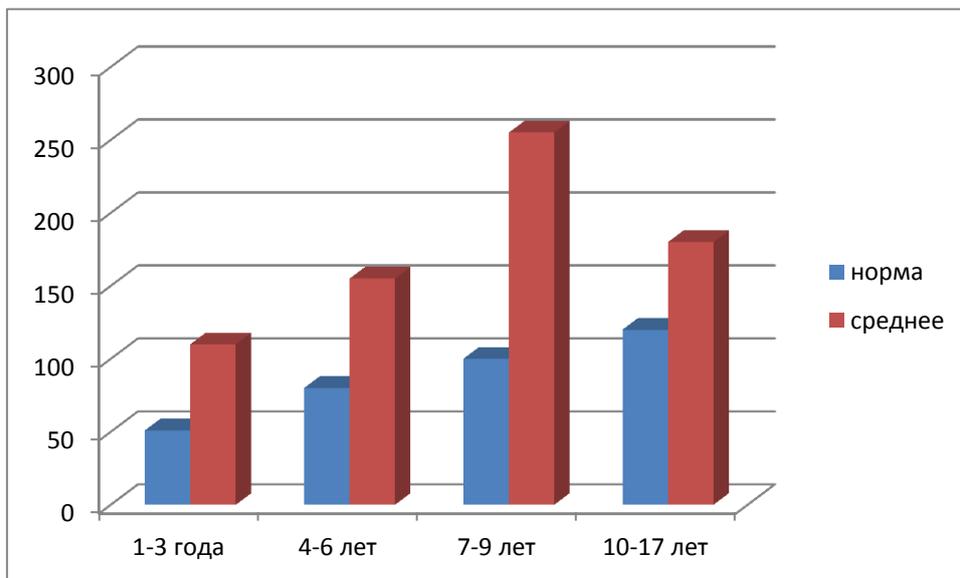
Некоторые Показатель крови	Средние значения (M ± t )		
	1-6 лет	1-6	1-16
Лейкоциты (*10 <sup>9</sup> /л)	7,6±0,3	6,6±0,5	7,4 ± 0,2
Эозинофилы (%)	3,1±0,2	3,9±0,5	3,3 ±0,2
СОЭ (мм/ч)	7,1±0,6	8,2±2,0	7,3 ± 0,7
Сиаловые кислоты (ммоль/л)	3,82±0,2	3,7±0,2	3,79±0,2
СРБ (++)	5,7%	5%	5,6%

У детей с длительным кашлем динамика соотношения среднего уровня сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов соответствовала перекресту

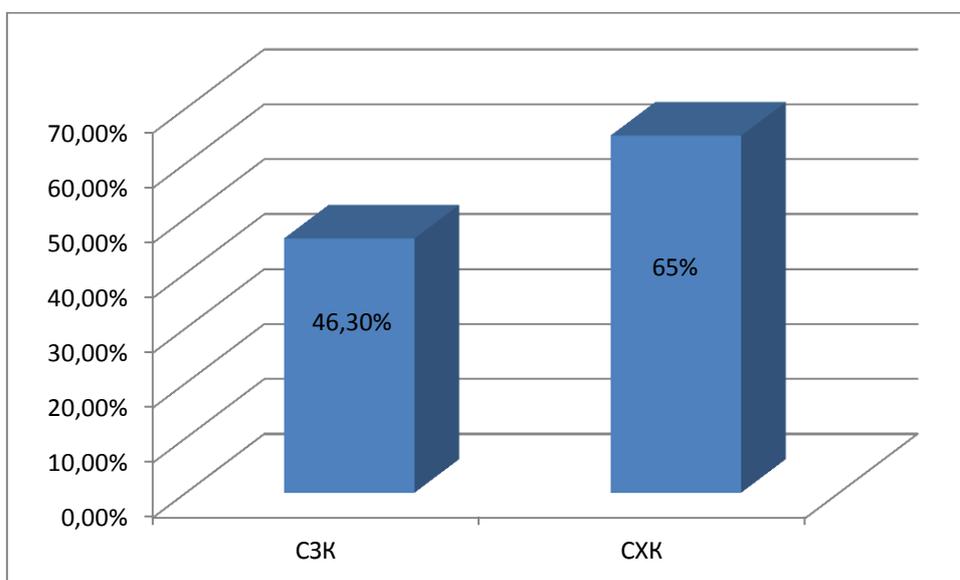
детского возраста, но оставалась выше нормативных показателей. Другие маркеры бактериологического или вирусного воспаления (С-реактивный белок, сиаловая кислота) встречались редко и в одинаковых случаях у обеих возрастных групп. Достоверных различий в уровне показателей гемограммы у пациентов с СЗК и СХК выявлено не было.

Полученные нами результаты анализа клинико-anamnestических данных и проведенных исследований, в том числе наличие частых респираторных и аллергических заболеваний в анамнезе, персистирующих вирусно-бактериальных инфекций, затяжного и латентного течения заболеваний, сопутствующей хронической патологии ЛОР-органов, ЖКТ и др. могут свидетельствовать о скомпроментированности иммунитета у наблюдаемой категории больных. Это, в свою очередь, обосновывает необходимость проведения обследования, направленного на выявление особенностей иммунного ответа и его корректировку у лиц с длительным кашлем.

Из анамнеза и анализа анкетных данных и последней выписки истории болезни у 51 ребенка, было обследовано количество общего и специфического IgE в сыворотке крови. Учитывая анамнез и длительность кашля у больных, а так же проявления клинических симптомов аллергических заболеваний Мы проанализировали уровень IgE. Увеличение уровня общего IgE выше возрастных норм наблюдалось у большей части пациентов (52,4%) в среднем до  $128,3 \pm 11,2$  МЕ/мл. В группе детей школьного возраста средний уровень общего IgE оказался в 2 раза выше, чем у дошкольников и был выше нормативных значений у 78,6% обследованных детей. На рис. 14 представлены средние значения уровня общего IgE в периферической крови больных и нормальные показатели в зависимости от возраста.



**Рисунок 14. Средний уровень общего IgE (МЕ/мл) в периферической крови больных с длительным кашлем в зависимости от возраста**



**Рисунок 15. Сравнительная частота встречаемости повышенного уровня общего IgE (МЕ/мл) в сыворотке крови у детей с СЗК и СХК**

Нами проанализировано распределение значений общего IgE, которые превышали нормативные показатели, между обеими группами детей (рис.15).

Как видно у детей с СХК наиболее часто встречаются повышенные показатели общего IgE, чем у детей с СЗК, что может являться важным патогенетическим фактором, способствующим пролонгированию затяжного кашлевого симптома до хронического кашля. По результатам исследования на специфический Ig-E, выявлена сенсibilизация к различным неинфекционным аллергенам (пыльцевые, бытовые, эпидермальные, пищевые) у всех обследованных лиц. Достоверных различий в спектре причинно-значимых аллергенов в сравниваемых группах больных с длительным кашлем нами не выявлено. Наличие, выявленной нами выше, триады факторов - отягощенной наследственности по аллергии, проявлений атопических заболеваний и повышенный уровень Ig-E у большинства обследуемых больных с длительным кашлем, позволяют достоверно говорить о присутствии респираторного аллергоза, у данной категории больных, который включает в себя широкую группу заболеваний.

Все выше сказанное свидетельствует о большой роли аллергического компонента в патогенезе пролонгирования кашля, а именно в хронизации процесса. По-видимому, клинические проявления аллергии не только могут протекать под «маской» респираторных заболеваний, но и способствовать длительному хроническому характеру кашля, отражающему столь же хронический характер сохраняющегося воспаления.

Полученные данные не только доказывают наличие аллергического компонента в патогенезе заболеваний, сопровождающихся длительным кашлем, но и позволяют прогнозировать длительность течения кашля, уточнять направленность и содержание противорецидивных мероприятий, а также рекомендовать детям с СЗК и СХК проведение специфической аллергологической диагностики с целью своевременного выявления аллергии.

Таким образом, нами отмечено, что у детей с длительным кашлем

имеет место совокупное действие различных триггерных факторов, а именно, развитие заболевания на фоне выраженной воспалительной реакции аллергического характера, патологии ЛОР-органов, изменений в микробиоценозе верхних дыхательных путей, сниженных показателей иммунитета, а также при наличии вирусно-вирусных и бактериально-бактериальных сочетаний. При этом при анализе между группами с СЗК и СХК выявлены существенные различия в значимости аллергического компонента в группе детей с хроническим кашлем и инфекционных процессов у детей с затяжным кашлем. Так же выявлена высокая степень ассоциации, в различных комбинациях, между патогенетическими факторами, каждый из которых может служить причиной кашля. Это способствует пролонгированию кашля и может являться благоприятным фоном для развития хронизации воспалительного процесса и утяжелять его течение.

Перечисленные выше результаты исследования, по-нашему мнению, позволяют выявить приоритетные направления патогенетического процесса, приводящего к наиболее заметному клиническому признаку – затяжному и хроническому кашлю.

В связи с чем, мы посчитали допустимым, среди наблюдаемых нами пациентов, выделить 3 группы больных в зависимости от особенностей патогенеза заболевания:

1. Больные с преобладанием инфекционно-воспалительного механизма возникновения СЗК и СХК, в которую были включены пациенты с затяжным течением пневмонией, с синдромом постназального затека инфекционного генеза (острый гайморит, острый аденоидит, острый ринофарингит) и с персистирующей вирусной и/или бактериальной инфекцией (ЦМВ, ВПГ I и II типа, ВЭБ, хламидии и микоплазма) (39-пациентов).

2. Больные с преобладанием аллергического механизма возникновения длительного кашля (31,1%) с респираторным аллергозом

(аллергический ринит, поллиноз, аллергический гайморит, бронхиальная астма) и высоким уровнем иммуноглобулина Е (28 пациентов).

3. Больные со смешанным (инфекционным, аллергическим и реактивным) механизмом возникновения затяжного и хронического кашля, в которую были включены пациенты с перенесенным коклюшем и инфекционно-аллергическими заболеваниями (23 пациента).

### **3.3 Инструментальные методы исследования у детей с СЗК и СХК**

Проведение рентгенограмма легких у детей с СЗК и СХК является наиболее информативным методом исследования. Ателектаз сегмента или доли легкого, а также грубые изменения легочного рисунка могут свидетельствовать о наличии бронхоэктазов. Затемнение одного или нескольких сегментов легкого может говорить о хронической пневмонии, которая может вызываться присутствием в легком аспирированного инородного тела. Однако по литературным данным у большинства детей с СЗК и СХК снимок легких остается нормальным [20,64,75]. При рентгенографии грудной клетки у пациентов 35 больных выявлены участки усиления бронхиального рисунка с очагами гипопневматизации легочной ткани, нередко с сегментарными и долевыми ателектазами. Среди наблюдаемых больных были 26 (54,4%) девочек, 9 (45,6%) мальчиков. В связи с респираторными жалобами и результатами клинико-рентгенологического обследования, указывающими на нарушение бронхиальной проходимости, возможно, с формированием бронхоэктазов, у 12 больных было проведено бронхологическое обследование. Бронхоскопия в затруднительных случаях является определяющим исследованием для многих детей СЗК и СХК. Это исследование позволяет произвести визуализацию верхних и нижних дыхательных путей, получить для анализа бронхоальвеолярную лаважную жидкость и установить причину СЗК и СХК у пациентов.

В наших наблюдениях для выявления причины нарушения бронхиальной проходимости и характера эндобронхиальных патологических изменений бронхоскопия заняла ключевое место в диагностике. Для проведения бронхоскопии использовался вентиляционный бронхоскоп системы К. Шторц с инъекционным способом ИВЛ кислородом, что позволило безопасно и непрерывно проводить под общей анестезией с помощью оптических телескопов «Гопкинс» детальный осмотр всех бронхов и осуществлять местное эндоскопическое лечение. В работе использовались экстракционные и биопсийные щипцы. Местная санация эндобронхита проводилась путем извлечения из бронхов патологического содержимого и инстилляцией в очаги хронического воспаления растворов антибактериальных препаратов. Обработка грануляций на слизистой оболочке бронхов проводилась тампонами, смоченными раствором трихлоруксусной кислоты. Всем 12 пациентам с диагностической, а также лечебной целью было проведена бронхоскопия. В результате эндоскопических исследований у 5 пациентов диагностирована аспирационная пневмония, у 3 пациентов фиброателектаз долей легкого, у 4 пациентов в бронхах были обнаружены инородные тела в окружении выраженных воспалительных изменений слизистой оболочки бронхов в виде отека, утолщения, гиперемии с участками эрозии, грануляционных разрастаний. Отмечена контактная кровоточивость слизистой оболочки в местах локализации инородного тела. Локальный эндобронхит у всех больных сопровождался скоплением в сегментарных и долевых бронхах слизисто-гнойного секрета.

Среди всех обследованных пациентов детей инородные тела были обнаружены в бронхах правого легкого. При этом частота их выявления инородного тела больше у детей дошкольного возраста 75% и школьники 25%.

У 2 детей дошкольного возраста инородные тела были плотно фиксированными в главных и промежуточном бронхах. В остальных случаях инородные тела располагались в долевым и сегментарных бронхах преимущественно в нижней доле правого легкого. Во всех остальных случаях инородные тела были плотно фиксированы в просвете сегментарных бронхов нижних долей обоих легких преимущественно справа.

У детей раннего возраста при аспирации проникновение инородных тел в глубокие отделы воздухоносных путей прямо зависит от размера просвета бронхов и величины инородного тела. Тем не менее в наших эндоскопических наблюдениях у детей дошкольного возраста частота проникновения инородных тел в долевым и сегментарные бронхи составила 75% случаев. По литературным данным в условиях эндобронхита с грануляциями и нагноительным воспалительным процессом при глубоком залегании инородного тела в базальных легочных сегментах не всегда удается при первой бронхоскопии обнаружить инородное тело [98]. Предварительная эндоскопическая санация позволяет в конечном итоге обнаружить и извлечь инородное тело из бронхов.

Таким образом, результаты бронхологического исследования показывают, что у детей причиной хронического кашля и развитием в дальнейшем хронического бронхолегочного заболевания могут быть ранее аспирированные инородные тела. Слизистая оболочка бронхов реагирует на инородное тело в виде отека, набухания, нагноительного воспаления с последующим разрастанием грануляций. Инородные тела нарушают проходимость бронхов легочного сегмента, доли вплоть до полной закупорки воздухоносного пути. Учитывая выраженный характер локального эндобронхита с

образованием грануляций и проявлениями контактной кровоточивости слизистой оболочки, сложность доступа к инородному телу рационально использовать метод гибкой бронхоскопии под общей анестезией при ИВЛ кислородом способом инъекции. Своевременное извлечение инородных тел из бронхов позволяет избежать развития необратимых воспалительных изменений в легких.

### **3.4. Факторы риска и алгоритм диагностики заболеваний сопровождающимися с СЗК и СХК и клиничко-патогенетических вариантов заболеваний**

Установлено, что пролонгирование кашля у детей обусловлено влиянием комплекса факторов риска. Углубленное изучение данных анамнеза и клиничко-лабораторных данных, позволило выявить ведущие факторы риска развития длительного кашля у детей:

- семейная отягощенность аллергическими заболеваниями и наличие аллергических заболеваний и реакций у ребенка в анамнезе.

- отношение к группе диспансерного наблюдения, как часто болеющие дети(ЧБД).

- наличие сопутствующей патологии и очагов хронической инфекции
- повышенный уровень общего Ig-E в сыворотке крови больных.

- наличие в сыворотке крови пациентов антител к вирусам простого герпеса I и II типа, цитомегаловирусу.

Выявление корреляций между факторами риска и формированием длительного кашля показало наличие связи с факторами анамнестической отягощенности: отягощенная наследственность по аллергическим заболеваниям ( $r=0,48$ ;  $p<0,05$ ), наличие аллергических заболеваний и реакций у ребенка в анамнезе ( $r=0,38$ ;  $p<0,05$ ), из них играет роль – пищевая аллергия ( $r=0,29$ ;  $p<0,05$ ), а также склонность к частым заболеваниям верхних дыхательных путей, повторным бронхитам ( $r=0,31$ ;

$p < 0,05$ ).

Формирование длительного кашля имеет корреляцию с наличием очагов хронической инфекции у ребенка: контаминация условно-патогенной микрофлоры в носоглотке ( $r=0,33$ ;  $p < 0,05$ ), из них наибольшее значение играет выявление золотистого стафилококка ( $r=0,25$ ;  $p < 0,05$ ); персистенция вирусной инфекции ( $r=0,32$ ;  $p < 0,05$ ), а также хронические заболевания со стороны ЛОР органов ( $r=0,38$ ;  $p < 0,05$ ), а именно хронический тонзиллит ( $r=0,31$ ;  $p < 0,05$ ) и увеличение аденоидов до II-III степени ( $r=0,32$ ;  $p < 0,05$ ). Установлено наличие корреляций между формированием СЗК и СХК и увеличением уровня Ig-E выше нормативных показателей в сыворотке крови ( $r=0,46$ ;  $p < 0,05$ ), а также перенесенной коклюшной инфекции ( $r=0,42$ ;  $p < 0,05$ ). При существовании перечисленных выше факторов риска у ребенка чаще формируется затяжное или хроническое течение кашля, и их наличие делает возможным относить детей к той или иной клинико-патогенетической группе.

Таким образом, нами впервые выявлен ряд факторов риска, при наличии которых у ребенка чаще течение кашля принимает затяжной или хронический характер, что делает возможным прогнозирование развития СЗК и СХК притом или ином сочетании факторов. Для прогнозирования, как течения кашля, так и моделей отдельных клинико-патогенетических вариантов при затяжном и хроническом кашлевом синдроме нами впервые была оценена прогностическая значимость отдельных факторов (анамнестических и клинико-лабораторных) и их совокупности. Для каждого фактора и его градаций вычислялся прогностический коэффициент (ПК)[100]. Величина ПК вычислялась по информационному варианту формулы Байеса.

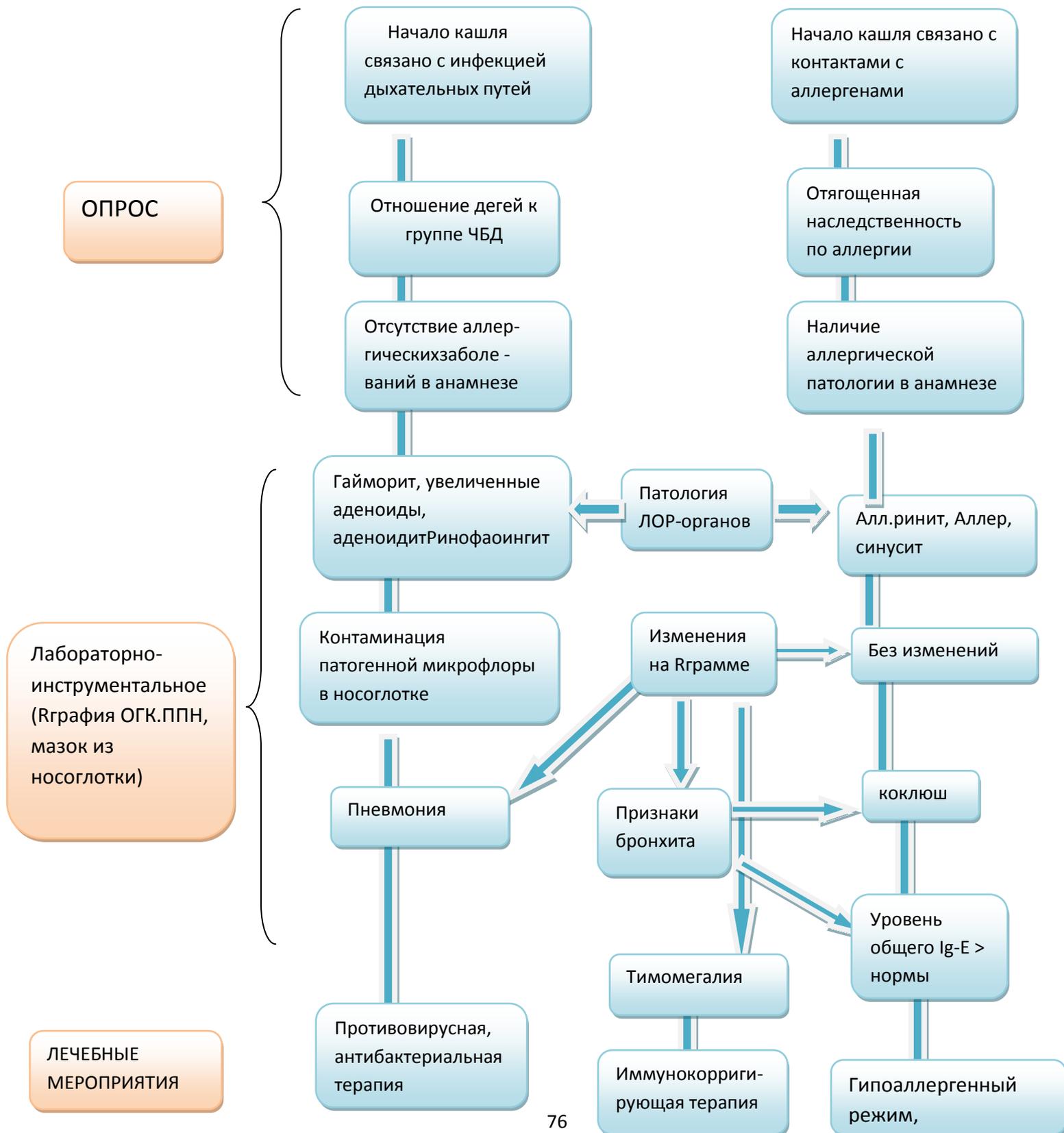
По степени значимости, при прогнозировании, изученные факторы с учетом прогностических коэффициентов (ПК) были разделены на: отрицательные, слабо ассоциирующие и существенно влияющие на

развитие длительного течения кашлевого симптома. За слабо ассоциирующие принимались признаки с ПК меньше 5,0. Факторы, имеющие ПК более 5,0, определяли как значимые или существенные для реализации синдрома затяжного или хронического кашля.

## ВЫВОДЫ К III ГЛАВЕ

Результаты нашего исследования показали, что возникновения затяжного и хронического кашля у детей имеют значение множество факторов. Это сочетание различных факторов риска – заболевания матери во время беременности, где чаще всего лидирующие позиции занимают анемия, хронические заболевания внутренних органов, гинекологические заболевания, в виде носительства ЦМВ и ВПГ инфекции, токсоплазма. Анализируя нозологическую структуру диагнозов при поступлении уточненных диагнозов после углубленного обследования, мы отметили существенные различия между ними, что говорит о низкой настороженности педиатров к проблеме длительного кашля и о необходимости углубленного обследования больных с СЗК и СХК еще на этапе амбулаторного лечения. Различия выявлялись в виде увеличения удельного веса респираторных аллергозов, в том числе бронхиальной астмы и аллергического ринита, выявления пневмоний, респираторного хламидиоза и микоплазмоза, а также острого гайморита и аденоидита, играющих не последнюю роль в развитии затяжного и хронического кашля у детей.

## Алгоритм диагностики и дифференциальной диагностики респираторных заболеваний с затяжным и хроническим кашлем



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По нашим наблюдениям и по данным литературы в детской популяции в последние годы наблюдается отчетливая тенденция к росту частоты жалоб на затяжной и хронический кашель у детей дошкольного и школьного возраста, что делает очевидной необходимость изучения глубинных механизмов пролонгирования кашлевого симптома. Длительное течение кашля предполагает наличие хронических воспалительных процессов и гиперреактивности дыхательных путей, что отрицательно влияет на созревание иммунной системы ребенка, приводит к развитию вторичной иммунодепрессии. Любое длительно текущее заболевание провоцирует все более серьезные нарушения со стороны иммунной системы, способствуя формированию, как хронических воспалительных заболеваний, так и респираторных алергозов [ 33, 60, 86,]. При изучении анамнестических данных матерей пациентов выявлено, что большинство детей с длительным кашлем антенатально развивались в условиях фетоплацентарной недостаточности и хронической внутриутробной гипоксии, обусловленной гестозом, угрозой прерывания беременности, анемией и перенесенными ОРЗ. Как известно, длительное нахождение плода в условиях такой гипоксии нарушает процессы развития его органов и систем, в том числе и дыхательной и может способствовать морфофункциональной незрелости органов грудной клетки, приводящей к гиперреактивности дыхательного тракта[25,29,93].

Помимо анализа анамнестических данных матерей пациентов, мы изучили анамнез и самих больных с СЗК и СХК. Так большинство детей (78,1%) относились к группе диспансерного наблюдения как часто болеющие респираторными заболеваниями (ЧБД) и у значительного

количества больных, как с затяжным, так и с хроническим кашлем заболевание возникало на неблагоприятном аллергическом фоне. Однако аллергические реакции преобладали в группе детей с СХК, что говорит о большей роли аллергического компонента в пролонгировании кашлевого симптома свыше 8 недель. Также у большинства пациентов выявлена отягощенная наследственность по аллергическим заболеваниям. Положительный аллерго анамнез подтверждался результатами аллерго обследования *invitro*. Увеличение уровня общего IgE наблюдалось у большей части пациентов (52,4%) в среднем до  $128,3 \pm 11,2$  МЕ. При этом в группе с СХК наиболее часто встречались повышенные показатели общего IgE, чем у детей в группе с СЗК, это может являться важным патогенетическим фактором, способствующим пролонгированию затяжного кашлевого симптома до хронического кашля.

Наличие, выявленной нами выше, триады факторов — отягощенной наследственности по аллергии, проявлений атопических заболеваний и повышенный уровень IgE у большинства обследуемых больных с длительным кашлем, позволяют достоверно говорить о наличии респираторного аллергоза, являющегося одной из причин пролонгирования кашлевого симптома.

По нашему мнению, представляют практический интерес выявленные различия особенностей аллергологических данных в группах детей с СЗК и СХК. Полученные данные не только подтверждают наличие и преобладание аллергического компонента воспаления в патогенезе заболевания при хроническом кашле, но и позволяют в дальнейшем уточнить содержание и направленность лечебных мероприятий, а также рекомендовать детям с СЗК и СХК проведение специфической аллергологической диагностики с целью своевременного выявления аллергии.

В ходе клинического осмотра было отмечено, что в половине случаев (51,1%) у пациентов с длительным кашлем выявлялась крайне скудная

аускультативная симптоматика, не позволившая, по-видимому, своевременно установить диагноз. Так, наиболее отчетливо выявлялись физикальные проявления в виде сухих хрипов у детей с СЗК/СХК, обусловленных респираторным аллергозом (11 случаев из 33), и в виде локального определения влажных хрипов у пациентов с пневмонией (10 случаев из 14). При других заболеваниях респираторного тракта аускультативные изменения, в частности хрипы, определялись в единичных случаях.

При проведении углубленного обследования обнаружено, что у подавляющего большинства детей с длительным кашлем (68,9%) имеется патология со стороны верхних дыхательных путей и ЛОР-органов, а также реактивные изменения со стороны ЖКТ выявляемые при ультразвуковом исследовании.

Таким образом, в результате комплексного обследования нами были получены результаты, согласно которым у большинства детей с СЗК и СХК бронхолегочный процесс протекал на неблагоприятном преморбидном фоне, а именно на фоне аллергической предрасположенности, патологии ЛОР-органов и изменений в ЖКТ, что согласуется с литературными данными [85,96]. По-видимому, именно наличие модификаций в этих органах у значительной части обследуемых детей, а так же их сочетаний между собой, играет важную роль не только в способности значительно усугубить течение и исход основного заболевания, но и в благоприятствовании пролонгирования кашлевого симптома. При анализе данных инструментального исследования, а именно рентгенографии органов грудной клетки, наиболее часто определялась тимомегалия до II-III степени и инфильтративные изменения в легочной паренхиме. Каждое из выявленных заболеваний может служить причиной пролонгирования кашля, при этом затяжное течение пневмонии в 85,7% чаще встречалось у детей в группе с СЗК, а у группы с СХК только в

14,3% случаев. Полученные данные свидетельствуют о преобладании в первой группе инфекционного процесса, чем во второй группе. В результате проведенного серологического обследования положительные результаты были получены у большей части обследованных больных (61,9%). При этом были получены результаты, согласно которым у детей с СЗК преобладала в 3,5 раза герпесвирусная инфекция I и II типа (21%), чем у детей второй группы (6%). Цитомегаловирусная инфекция выявлялась достаточно часто у обеих групп, с незначительным преобладанием у детей с хроническим кашлем. В тоже время в обеих группах значительно реже определялась инфекция, связанная с ВЭБ (по 5% и 6%). При проведении исследования на наличие серологических маркеров микоплазменной и хламидийной инфекции, положительные результаты были получены только у 7 % обследованных. Это свидетельствует, по-видимому, о незначительной роли внутриклеточных патогенов в инициации воспалительного процесса с пролонгированным кашлевым симптомом.

Таким образом, можно отметить, что у детей с длительным кашлем имеет место совокупное действие различных триггерных факторов, а именно, развитие заболевания на фоне выраженной воспалительной реакции аллергического характера, патологии ЛОР-органов, изменений в микробиоценозе верхних дыхательных путей, сниженных показателей иммунитета, а также при наличии вирусно-вирусных и бактериально-бактериальных сочетаний. Так же отмечена высокая степень ассоциации, в различных комбинациях, между патогенетическими факторами, каждый из которых может служить причиной кашля. Это способствует пролонгированию кашля и может являться благоприятным фоном для развития хронизации воспалительного процесса и утяжелять его течение.

## ВЫВОДЫ

1. Наиболее частыми заболеваниями, сопровождающимися затяжным или хроническим кашлем у детей, являются респираторные аллергозы (в 30,7% случаев, в том числе бронхиальная астма легкой и средней степени тяжести в 21,9%, аллергический ринит в 1,1%, и аллергический синусит в 1,1% случаев), обструктивный бронхит (в 15,4% случаев), затяжное течение пневмонии (15,4%), рецидивирующий бронхит (14,3%), период реконвалесценции перенесенного коклюша (14,3%). В единичных случаях выявлены респираторный хламидиоз (3,3%) и микоплазмоз (3,3%), а также муковисцидоз (1,1%).

2. Установлено, что факторами, предрасполагающими к пролонгированию кашля на фоне респираторных заболеваний, являются: возраст от 1 до 6 лет, мужской пол, аллергическая отягощенность, сопутствующая патология ЛОР-органов и ЖКТ, персистирующее течение герпесвирусной инфекции, связанной с вирусом простого герпеса I и II типа и цитомегаловирусом, контаминация носоглотки условно-патогенной микрофлорой (*Staph. aureus*, *Strept. anhaemolyticus*, *Strept. viridans*), перенесенная коклюшная инфекция.

Затяжной и хронический кашель, у значительной части детей протекает у детей с аллергическим анамнезом. Увеличение уровня общего IgE выше возрастных норм наблюдалось у большей части пациентов (52,4%) в среднем до  $128,3 \pm 11,2$  МЕ/мл. В группе детей школьного возраста средний уровень общего IgE оказался в 2 раза выше, чем у дошкольников и был выше нормативных значений у 78,6%; обследованных детей.

3. Необходимо по показаниям, проведения бронхоскопического исследования, причиной развития СЗК и СХК могут быть инородные тела которые нарушают проходимость бронхов легочного сегмента,

доли вплоть до полной закупорки воздухоносного пути. Своевременное извлечение инородных тел из бронхов позволяет избежать развития необратимых воспалительных изменений в легких.

## НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАБОТЫ

Данное исследование позволит своевременное проведение комплексного бактериологического, клинико-anamnestического, инструментального и иммунологического обследования детей с затяжным и хроническим кашлем. Уточнена нозологическая структура заболеваний, протекающих с затяжным и хроническим кашлем в детском возрасте.

В результате проведенных исследований и углубленного анализа совокупности клинико-anamnestических, бактериологических, иммунологических и др. данных было выявлено различия в патогенезе кашля при затяжном и хроническом течении, позволившие выделить 2 группы больных с СЗК/СХК по преобладанию ведущего этиопатогенетического механизма развития - инфекционно-воспалительного, аллергического. На основании проведенного углубленного статистического анализа клинико-anamnestических и лабораторных данных было выявлены прогностические факторы, значимые для реализации длительного кашля, а так же для определения патогенетического механизма развития затяжного и хронического кашля у детей с респираторной патологией.

Разработан и предложен алгоритм диагностики характера течения респираторных заболеваний с СЗК и СХК, включающий комплексную оценку анамнестических, лабораторных данных

## СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Клинико-этиологическая структура затяжного кашля у детей различных возрастных категорий. Курьязова Ш.М., Халилова З.С., Абдураззокова З.К., Илмий-амалий тиббиет журнали, апрель 2017.

2. Статья Особенности диагностики затяжного кашля у детей. Халилова З.С., Курьязова Ш.М., Худайназарова С.Р. ТашПМИ г.Ташкент

3. Статья Особенности течения бронхолегочной патологии у детей с затяжным кашлем Курьязова Ш.М., Илхомова Х.А., Халилова З.С., Молодой ученый Москва, 2018.

4. Частота встречаемости затяжного кашля у детей с различными заболеваниями органов дыхания. Халилова З.С., Курьязова Ш.М., Ташкент

5. Особенности внебольничной пневмонии у детей дошкольного возраста региона приаралья 2017, Курьязова Ш.М., Абдураззакова З.К., Халилова З.С., Актуальные вопросы современной пульмонологии 29 марта 2018 г. Махачкала.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

### **I. Произведения Президента Республики Узбекистан Ш.М.**

#### **Мирзиёева.**

1. Реформы в системе здравоохранения - одно из приоритетных направлений экономической программы развития независимого Узбекистана.

### **II. ОСНОВНАЯ ЛИТЕРАТУРА.**

2. Иммуитет и аллергия. Вопросы и ответы для практической педиатрии: Методические рекомендации / Сост.: И.П. Корюкина, Н.В. Минаева, И.И. Львова и др. — Пермь, 2016. - с.24.

3.Коровина Н.А., Лечение бронхитов у детей: методич. рекоменд. для практикующего врача. / Коровина Н.А., Захарова И.Н., Овсянникова Е.М.. - М., 2016. - с.31.

4. Местная терапия онколейкином гнойных синуситов: Пособие для врачей / Под ред. М.С. Плужникова, Г.В. Лавреновой, Е.Б. Катинас и др.- СПб.: Изд. «Ясный свет», 2016. - с.24.

5. Овчаренко, СИ. Кашель: этиология, диагностика, подходы к лечению / СИ. Овчаренко // Пульмонология. - 2016. - Т. 8. - № 1. - С. 22.

6. Овчинников, А.А. Патогенез и дифференциальная диагностика кашля/ А.А. Овчинников, Р.В. Середин / Медицинская помощь. - 2017. - №2. с.11.

7. Ослопов, В.Н. Клиническая лабораторная диагностика / В.Н. Ослопов, А.Р. Садыкова, Р.А. Абдулхаков. - М.: МЕДпресс-информ, 2017. - с. 63.

8. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика: Пособие для врачей / Под ред. А.А. Баранова, Москва, 2018. - с. 71.

9. Резников, А.М. Пульмонология и аллергология / А.М. Резников, Я.В. Марченков. - М.: Медицина, с. 2014. - 160.
10. Респираторные заболевания: этиопатогенез, клиника, лечение, профилактика. Руководство для врачей / Под ред. М.Г. Романцов. - Спб.: Санкт - Петербург, 2015. – с. 80.
11. Романова, М.А. Клинико-лабораторные особенности и этиопатогенетическое лечение рецидивирующего бронхита, вызванного внутриклеточными патогенами / М.А. Романова, И.Г. Гришкин // Детские инфекции. - 2017. - № 2. - с. 33-36.
12. Учайкин, В.Ф. Диагностика, лечение и профилактика гриппа и острых респираторных заболеваний у детей: Пособие для врачей / Под ред. В.Ф. Учайкина-М.: Гэотар Медицина, 2015 –с. 14.
13. Учайкин, В.Ф. Инфекционные болезни у детей / В.Ф. Учайкин, Н.И. Нисевич, О.В. Шамшаева. - Москва: ГЭОТАР- Медиа, 2016 – с.. 17, 64, 116.
14. Часто болеющие дети: мифы и реальность / Н.В. Зиновьева, Н.В. Давыдова, А.Ю. Щербина и др. // Аллергология и иммунология в педиатрии - 2015. №1.-с.26-30.

### **III. ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА.**

15. Sh.Kuryazova /Medical and Health Science Journal -2017-13 –Page 25-28.
16. Антонова С.С. Особенности бронхолегочной обструкции при острых респираторных заболеваниях у детей раннего возраста: Автореф. дисс канд. мед. наук. Москва - 2016. – 17 с. 64-71.
17. Волкова, О.В. Лечение кашля у детей / О.В. Волкова // Педиатрия. - 2004. - №3. - с. 16-20.
18. Германенко, И.Г. Современные подходы к диагностике и лечению острых респираторных вирусных инфекций у детей: метод.рекоменд. / И.Г Германенко - Мн., 2014. –с. 28.

19. Даниляк И.Г., Кашель: этиология, патофизиология, диагностика, лечение / И.Г Даниляк // Пульмонология - 2016. - Т. 11, №3. - с. 33-37.
20. Дворецкий, Л.И. Кашель: дифференциальный диагноз. // Л.И. Дворецкий // Consilium medicum - 2017. - № 3. - с. 5-8.
21. Дривинский В.П., Острые респираторные инфекции у детей и подростков/ СПб, 2015. – с.182
22. Жаркова, Н.Е. Кашель: причины, диагностика, лечение. / Н.Е. Жаркова // Русский медицинский журнал. - 2018. - № 16 - с. 1171 - 1174.
23. Зайцева О.В. Кашель у детей рациональный выбор терапии. Медицинский совет 2016 с.68-72
24. Кашель у детей: этиология, особенности диагностики и подходы к терапии. Волков К.С. Намазова-Баранова Л.С., 2016 с. 52.
25. Курьязова Ш.М. Цитокиновый статус у частоболеющих детей дошкольного возраста Региона Приаралья // Теоретическая и клиническая медицина -2016-№5 – с.62-64
26. Крылов, А.А. Кашель, физиологический, клинический и патологический аспект / А.А. Крылов, Г.С. Крылова // Клинический медицинский журнал. - 2017. - №4. - с. 59-62.
27. Локшина Э.Э., Зайцева О.В., Современные возможности противовоспалительной терапии у детей с острыми респираторными заболеваниями. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2017 62(1) 127-133
28. Маланичева Т.Г., Агафонова Е.В., Можгина С.С. дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов у детей с внебольничной пневмонией. Протекающей на фоне сниженной резистентности организма, и возможности его коррекции. Педиатрия. 2017 96(5) с. 90-96.
29. Мелехина Е.В., Чугунова О.Л., Горелов А.В., Музыка А.Д., Усенко Д.В. Тактика ведения детей с затяжным кашлем. Научная статья Российский вестник перинатологии и педиатрии 2016.

30. Микоплазменная инфекция у детей с бронхиальной астмой / К.Г. Каграманова, Е.Г. Шугурина, Т.А. Кижеватова и др. // Сб. материалов XI Конгресса педиатров России. - Москва, 2018. - С. 266.
31. Нисевич Л.П., Намазова Л.С., Волков К.С., Важнова И.М., Ботвиньева В.В., Зубков И.В. Всегда ли необходимы антибиотики для лечения затяжного кашля у детей? Педиатрия журнал 2017 с. 98.
32. Пашкова, Т.Л. Диагностика и варианты течения хронического кашля / Т.Л. Пашкова, А.В. Аверьянов // Пульмонология. - 2016. - № 4. - С 89-93.
33. Пашкова, Т.Л. Комплексный подход к диагностике хронического кашля / Т.Л. Пашкова // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. - 2016. - № 2 (9). - С. -103-105.
34. Профилактика обострений бронхиальной астмы, индуцируемой острой респираторной вирусной инфекцией / И.И. Балаболкин, Н.В. Юхтина, М.К. Ермакова и др. // Неотложные состояния у детей: Материалы VI конгресса педиатров России. - Москва, 2017.- С. 49-50.
35. Радциг, Е.Ю. Кашель у детей: дифференциальный диагноз и лечение / Е.Ю. Радциг // Педиатрия. - 2018. - № 1. - С. 3-6.
36. Ревякина, В.А. Кашель у детей: причины и подходы к терапии / Ревякина В.А. // Consilium medicum. Педиатрия. - 2015. -Т. 8.-№ 2. - С. 38.
37. Сафина А.И. Лечение кашля при острых респираторных инфекциях у часто болеющих детей. Вопросы современной терапии 2014; 13(1) с.88-91.
38. Серологические признаки коклюша у взрослых больных с длительным кашлем / Е.М. Зайцев, Е.Н. Лаур, О.А. Комарова, и др. // Тезисы докладов Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Москва, 2015.-С. 434-435.
39. Синопальников, А.М. Кашель / А.М. Синопальников, И.Л. Клячкина // Consilium medicum. - 2004. - № 10. - С. 720-727.

40. Симбирцев, А.С. Цитокины - медиаторы защитных реакций / А.С. Симбирцев // Материалы 2-ой школы- семинара и научной конференции молодых ученых с международным участием «Белки-маркеры патологических состояний». -Астрахань - Москва, 2001. - С.74-80.

41. Симбирцев, А.С. Цитокины - новая система регуляции защитных реакций организма / А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. - 2002. -Т.1.-С.9-1733.

42. Терещенко, СЮ. Хронический кашель у детей / СЮ. Терещенко // Вопросы практической педиатрии. - 2016. - № 2. — С 31-39.

43. Хаитов, Р.М. Иммунология / Р.М. Хаитов, Г.А. Ингатъева, И.Г. Сидорович. -М.: Медицина, 2016. - 536 с.

44. Хахалин, Л.Н. Герпес-вирусные инфекции в амбулаторной практике / Л.Н. Хахалин // Инфекции и антимикробная терапия.- 2017.- Т. 2. -№ 2. — С. 34-36.

45. Чучалин, А.Г. Обоснование выбора препарата для лечения кашлевого синдрома и заболеваний, сопровождающихся выделением мокроты / А.Г. Чучалин, Н.П. Княжская // Русский медицинский журнал. - 2017. - Т.15. -№18.-С. 1312-1316.

46. Этиологическое значение Chlamydia pneumoniae у детей с рецидивирующими и хроническими болезнями легких / Л.К. Катосова,

Т.В. Спичак, В.А. Бобылев и др. // Вопросы современной педиатрии.

-

2015. - Т.2. - № 2. - С. 47-50.

#### **IV. ЗАРУБЕЖНАЯ ЛИТЕРАТУРА**

47. A pathogenic triad in chronic cough: asthma, postnasal drip syndrome, and Gastroesophageal reflux disease / В.С. Palombini, С А. Villanova, E. Arao et al. // Chest. - 2012. - Vol. 116. - P. 279-284. I 168

48. Abnormal oesophageal motility in patients with chronic cough / J.A. Kastelik, A.E. Redington, I. Aziz et al. // Thorax. - 2015. - Vol. 58. - P.699-702.

48. ACCP Consensus panel on managing cough as a defence mechanism and as a symptom // Chest-2016-114 suppl: - P. 133-81.
49. Ambrogio, G. Afferent pathways for the cough reflex / G. Ambrogio // Clin Respir Physiol. - 2012. - №23(suppl 10). - P. 19-23.
50. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease / Am J Respir Crit Care Med. - 2015. -152. - P. 77-121.
51. Bazoeva, Z I. Some findings of immunity in often sick children in early childhood / Z I. Bazoeva, V.V. Lazarev, S.C. Hestanova // In: Abstracts of the 1 International congress on immunorehabilitation. Intern. F.Immunorehabilitation. - 2012. - №1. Suppl. - P.51.
52. Bennett, W.D. Cough enhanced mucus clearance in the normal lung / W.D. Bennett, W.M. Foster, W.F. Chapman // J Appl Physiol. - 1990. - № 69. - P. 1670-75.
53. Braman, S.S. Common causes of chronic unexplained cough / S.S. Braman // Pulm Perspect. - 2016. - № 95. - P. 4-6.
54. Braman, S.S. Cough: differential diagnosis and treatment / S.S. Braman, W.M. Corrao // Clin. Chest Med. -2016. - № 6. -P. 1977-188.
55. Capsaicin cough sensitivity decreases with successful treatment of chronic cough / F. O'Connell, V.E. Thomas, N.B. Pride et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 2012. - Vol. - 150. - P. 374-380.
56. Carrao, W.M. Chronic cough as the sole presenting manifestation of bronchial asthma / W.M., Carrao, S.S. Braman, R.S. Irwin // N. Engl. J. Med. - 2015.-№300.-P. 633-637.
57. Choudry, N.B. Sensitivity of the cough reflex in patients with chronic cough / N.B. Choudry, R.W. Fuller // Ibid. - 2016. - № 5. - P. 296-300.
58. Chronic cough due to gastroesophageal reflux: clinical, diagnostic, and pathogenetic aspects. / R.S. Irwin, C.L. French, F.J. Curley, et al. // Chest. -

2011.-Vol. 104.-P. 1511-1517.

59. Chronic cough as the sole presenting manifestation of gastroesophageal

reflux / R.S. Irwin, J.K. Zawacki, F.J. Curley et al. // Am. Rev. Resp. Dis.

-

2014.-Vol.140.-P.1294-1300.

60. Coffman, R.L. A T-cell activity that enhances polyclonal IgE production and its inhibition by interferon- $\gamma$  / R.L. Coffman, J. Carty // J. Immunol.- 2010. -№136.-P. 949-954.

61. Daele, J. Humoral immunodeficiency in recurrent upper respiratory tract infections. Some basis, clinical and therapeutic features / J. Daele, A.F. Zicot // Acta Otorhinolaryngol. Belg. - 2017. - № 54 (3). - P. 373.

62. Daian, C M. Allergy and Asthma / CM. Daian, A.H. Wolff, L. Bielory // Proc. - 2016. - Vol. 21.-P. 107-111.

63. De Jongste, J.C. Cough. 2. Chronic cough in children / J.C. De Jongste,

M.D. Shields // Those. - 2013. - №58 (11). P. 998-1003. 170

64. Del Prete, G. Human Th1 and Th2 cells: functional properties, mechanismus of regulation and role in disease / G. Del Prete, E. Maggi, S. Romagnani // Lab.invest. - 2011. -Vol. 70. - P.299-306.

65. DiMarco, A.F. Electrical activation of the expiratory muscles to restore cough / A.F. DiMarco, J.R. Romaniuk, G.S. Supinski // Am J Respir Crit Care Med. - 2013. - № 151.-P. 1466-71.

66. Elimination of test particles from the human tracheobronchial tract by voluntary coughing / P. Camner, M. Mossberg, K. Phillipson et al. // Scand J Respir. - 2011. - № 60. - P. 562.

67. Evaluation and outcome of patients with chronic non-productive cough

using a comprehensive diagnostic protocol / L.P.A. McGarvey, L.G. Heaney, J.T. Lawson et al. // Thorax. - 2012. - Vol. 53. - P. 738-743.

68. Female gender as a determinant of cough threshold to inhaled capsaicin / M. Fujimura, K. Kasahara, Y. Kamio et al. // Eur. Respir. J. - 2016. - № 9. -P. 1624-1626.
69. Foster, W.M. Disassociation in the mucociliary function of central and peripheral airways of asymptomatic smokers / W.M. Foster, E.G. Langenback, E. Bergofsky // Am Rev Respir Dis. -2016. - № 132. - P. 633-39.
70. Fujimara, M. Cough receptor sensitivity and bronchial responsiveness in normal and asthmatic subjects / M. Fujimara, S. Sakamoto, Y. Kamio, T. Matsuda // Eur. Respir. J. - 2015 - №5. - P. 291-295.
71. Kenyon N., Kelly E., Jarjour N. Enhanced cytokine generation by peripheral blood mononuclear cells in allergic and asthma subjects / N. Kenyon, E. Kelly, N. Jarjour// Allergy asthma Immunol. - 2016. - № 85 (2). - P. 115-120.
72. Transient hypogammaglobulinemia of infancy: clinical and immunological features of 40 new cases / S . S . Kilic, I . Tezcan, O . Sanal et al. // Pediatr. Int. -2017. - № 6. - P. 647.
73. The diagnosis and management of chronic cough / A.H. Morice, G.A. Fontana, A.R. Sovijarvi et al. // Eur Respir J. - 2017. - № 24(3). - P. 481-92.
74. Pavord, I.D. Chronic cough: a rational approach to investigation and management / I.D. Pavord // Eur. Respir. J. - 2016. - Vol. 25. - № 2. - P. 213-215.