

Клиническое значение параметров капиллярного русла, вариабельности сердечного ритма, компьютерной бронхофонографии в дифференциальной диагностике заболеваний, сопровождающихся длительным кашлем у детей

Е.В.Удальцова¹ ✉, И.М.Мельникова¹, Ю.Л.Мизерницкий²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, 5

² Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е.Вельтищева» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, 2

Резюме

Дифференциальная диагностика причин затяжного (ЗК) и хронического (ХК) кашля у детей затруднительна ввиду его многофакторности. Основу диагностики при длительном (> 4 нед.) кашле составляют клинично-анамнестические данные, которых порой недостаточно для установления диагноза. Этим обусловлена разработка алгоритмов, основанных на информативных дополнительных диагностических критериях, полученных при помощи современных неинвазивных функциональных методов диагностики заболеваний, сопровождающихся ЗК и ХК в детском возрасте. **Целью** исследования явилось определение дифференциально-диагностического значения функциональных параметров капиллярного русла, внешнего дыхания и вегетативной нервной системы (ВНС) у детей при заболеваниях, сопровождающихся длительным (> 4 нед.) кашлем. **Материал и методы.** В условиях поликлиники и стационара обследованы пациенты ($n = 238$; возраст — 2 года — 17 лет) с ЗК и ХК, которые были распределены на 4 группы: 1-я ($n = 68$) — дети с острым или обострением хронического заболевания ЛОР-органов инфекционного генеза; 2-я ($n = 53$) — дети с острой респираторной инфекцией нижних дыхательных путей; 3-я а ($n = 39$) — дети с аллергическим ринитом; 4-я ($n = 78$) — дети с бронхиальной астмой. Наряду с общепринятыми клиническими методами исследования у всех пациентов с длительным кашлем определялись функциональные показатели микроциркуляторного русла, ВНС и дыхательной системы при помощи компьютерной капилляроскопии ногтевого ложа, оценки вариабельности сердечного ритма и компьютерной бронхофонографии. **Результаты.** Установлено, что для пациентов с аллергическими заболеваниями респираторного тракта, особенно при БА, характерно изменение всех отделов капиллярного русла и значительное увеличение зоны периваскулярного отека в сочетании с парасимпатикотонией, в отличие от такового у детей с инфекционно-воспалительными заболеваниями органов дыхания, для которых свойственно изменение параметров микроциркуляции преимущественно в венозном отделе капилляров в сочетании с симпатикотонией. Кроме того, при длительном кашле вне зависимости от его генеза у детей выявлены функциональные изменения акустических показателей дыхательной системы в высокочастотном диапазоне в виде увеличения уровня коэффициента (ф3) акустического компонента работы дыхания в высокочастотном диапазоне, что свидетельствует о наличии бронхиальной гиперреактивности. **Заключение.** Функциональные параметры микроциркуляторного русла, ВНС и дыхательной системы могут быть использованы в качестве дополнительных дифференциально-диагностических критериев и включены в алгоритмы диагностики заболеваний органов дыхания различного генеза в детском возрасте, что может способствовать раннему выявлению данной патологии и назначению своевременной целенаправленной терапии.

Ключевые слова: длительный кашель, бронхит, бронхиальная астма, дети, компьютерная капилляроскопия, вариабельность сердечного ритма, компьютерная бронхофонография.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Авторы подтвердили отсутствие финансовой или какой-либо иной поддержки, о которых необходимо сообщить.

Этическая экспертиза. Исследование одобрено Этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. На участие в исследовании было получено информированное согласие, подписанное одним из родителей ребенка в возрасте до 14 лет, а также пациентом, достигшим возраста 14 лет.

Для цитирования: Удальцова Е.В., Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л. Клиническое значение параметров капиллярного русла, вариабельности сердечного ритма, компьютерной бронхофонографии в дифференциальной диагностике заболеваний, сопровождающихся длительным кашлем у детей. *Пульмонология*. 2021; 31 (6): 739–748. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-6-739-748

The clinical significance of the parameters of the capillary bed, heart rate variability, and computer bronchophonography in the differential diagnosis of diseases accompanied by prolonged cough in children

Ekaterina V. Udaltsova¹ ✉, Irina M. Melnikova¹, Yury L. Mizernitsky²

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Yaroslavl State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: ul. Revolyucionnaya 5, Yaroslavl, 150000, Russia

² Academician Yuri Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia: ul. Taldomskaya 2, Moscow, 125412, Russia

Abstract

Differential diagnosis of the causes of prolonged cough is difficult because of its multifactorial nature. Diagnostics in case of a cough that persists for more than 4 weeks is based on clinical data, but sometimes it is not enough to establish a diagnosis. This issue led to the development of algorithms based on additional diagnostic criteria evaluated with modern non-invasive functional methods for diagnosing diseases accompanied by a prolonged cough in children. **Aim.** To determine the differential diagnostic value of the functional parameters of the capillary bed, respiratory tract, and autonomic nervous system in children with diseases accompanied by a prolonged cough (more than 4 weeks). **Methods.** 238 children aged from 2 to 17 years with prolonged cough were examined in inpatient or outpatient settings and divided into 4 groups: Group 1 ($n = 68$) – patients with acute or exacerbation of the chronic infectious upper respiratory tract diseases; Group 2 ($n = 53$) – patients with lower respiratory tract infection; Group 3 ($n = 39$) – patients with allergic rhinitis; Group 4 ($n = 78$) – patients with bronchial asthma. All patients underwent standard clinical examination. The diagnostic test also included functional assessment of microcirculation, autonomic nervous system, and respiratory system via computer capillaroscopy of the nail bed, evaluation of heart rate variability, and computer bronchophonography. **Results.** Patients with allergic diseases of the respiratory tract, especially with asthma, show a change in all parts of the capillary bed and a significant increase in the zone of perivascular edema in combination with parasympathicotonia, in contrast to children with infectious diseases of the respiratory system, who showed a change in microcirculation parameters mainly in the venous capillaries in combination with sympathicotonia. In addition, children with prolonged coughing, regardless of its origin, showed functional changes in the high-frequency acoustic parameters of the respiratory system in the form of an increase in the coefficient of the high-frequency acoustic component of breathing (φ_3), which indicates bronchial hyperreactivity. **Conclusion.** The functional parameters of the microvasculature, autonomic nervous system, and respiratory tract can be used as additional differential diagnostic criteria and included in algorithms for diagnosing respiratory diseases of various origins in childhood, contributing to the early detection of the pathology and timely targeted therapy.

Key words: prolonged cough, bronchial asthma, children, computer capillaroscopy, heart rate variability, computer bronchophonography.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The authors declare no financial or other support which should be reported.

Ethical review. The study was approved by the Ethics Committee of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Yaroslavl State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. The patient over the age of 14 and one of the parents of the child under 14 signed the informed consent for participation in the study.

For citation: Udaltsova E.V., Melnikova I.M., Mizernitsky Yu.L. The clinical significance of the parameters of the capillary bed, heart rate variability, and computer bronchophonography in the differential diagnosis of diseases accompanied by prolonged cough in children. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (6): 739–748 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-6-739-748

Одну из актуальных проблем педиатрии и пульмонологии представляет поиск информативных методов диагностики при затяжном (ЗК) и хроническом (ХК) кашле. Кашель является основным симптомом не только при патологии респираторного тракта, но и в ряде случаев появляется при внелегочных заболеваниях [1–3]. Многофакторность этиологии, патогенетических механизмов кашля, возрастные и индивидуальные особенности нередко увеличивают продолжительность диагностического поиска. Это диктует необходимость совершенствования методов ранней диагностики заболеваний, сопровождающихся длительным (> 4 нед.) кашлем в детском возрасте [4, 5].

Основу дифференциальной диагностики при длительном (> 4 нед.) кашле, безусловно, составляют клиничко-анамнестические данные, но порой для установления диагноза их недостаточно. Этим обусловлен поиск дополнительных информативных диагностических критериев, полученных при помощи современных неинвазивных функциональных методов диагностики для широкого использования в педиатрической практике при данной патологии [6].

Известно, что нарушения микроциркуляции являются важным патогенетическим звеном в формировании и течении многих, особенно хронических, заболеваний. В связи с этим визуализация капиллярного кровотока может оказаться значимой как в прогностическом, так и в диагностическом плане. Одним из наиболее объективных и доступных методов оценки нарушений микроциркуляции в педиатрической практике является прямая компьютерная биомикроскопия капилляров ногтевого ложа, хотя при

трактовке получаемых данных требуется дальнейшее изучение [7, 8].

Большое значение в патогенезе кашля, тесно связанного с бронхиальной гиперреактивностью, принадлежит механизмам нейрогенной регуляции. Имеющиеся данные о роли функционального состояния вегетативной нервной системы (ВНС) при заболеваниях дыхательной системы, сопровождающихся длительным (> 4 нед.) кашлем у детей, также единичны [9]. В то же время особенности функционального состояния ВНС оказывают влияние на изменение капиллярного звена кровотока, занимающего ключевую позицию в генезе различных заболеваний [10].

Для оценки функционального состояния органов дыхания перспективны акустические методы регистрации дыхательных нарушений, изучается клиническое значение регистрируемых при этом параметров. Новым направлением респираторной акустики является компьютерная бронхофонография (КБФГ), при которой не требуется активного участия пациента. Доказано, что данные КБФГ совпадают с показателями компьютерной спирометрии, этот метод особенно удобен для применения у детей младшего возраста [11, 12]. Научные исследования в этом направлении также немногочисленны.

Совершенствование алгоритмов дифференциальной диагностики длительного (> 4 нед.) кашля различного генеза является актуальной проблемой педиатрии. Включение в эти алгоритмы неинвазивных функциональных методов исследования может способствовать раннему выявлению хронической патологии органов дыхания у детей.

Целью исследования явилось определение дифференциально-диагностического значения функциональных параметров капиллярного русла, внешнего дыхания и ВНС у детей при заболеваниях, сопровождающихся длительным (> 4 нед.) кашлем.

Материалы и методы

Проведено сравнительное контролируемое проспективное наблюдение пациентов ($n = 238$; возраст — 2 года — 17 лет) с длительным (> 4 нед.) кашлем в условиях Государственного учреждения здравоохранения Ярославской области «Детская клиническая больница № 1» и Детской поликлиники № 1 Государственного бюджетного клинического учреждения здравоохранения Ярославской области «Центральная городская больница».

Критерии включения в исследование:

- пол — мужской и женский;
- возраст — 2 года — 17 лет включительно;
- наличие кашля длительностью 4–8 (ЗК) или > 8 (ХК) нед.;
- наличие информированного согласия родителей пациента на участие в исследовании, подписанного одним из родителей ребенка, а также пациентом, достигшим возраста 14 лет.

Критерии исключения из исследования:

- возраст пациента — моложе 2 и старше 17 лет;
- наличие тяжелых хронических соматических, гематологических, онкологических заболеваний в периоде декомпенсации;
- туберкулез;
- применение препаратов, влияющих на деятельность дыхательной и ВНС, менее чем за 24 ч до обследования;
- редкие причины кашля, не вошедшие в список при формировании групп больных;
- отказ родителей и / или ребенка старше 14 лет от участия в исследовании.

Исследование одобрено Этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В результате углубленного клинического обследования и катамнестического наблюдения в зависимости от причин кашля пациенты были распределены на 4 группы:

- 1-я ($n = 68$) — дети с кашлем вследствие перенесенного острого или обострения хронического заболевания ЛОР-органов инфекционного генеза;
- 2-я ($n = 53$) — дети с кашлем вследствие перенесенной острой респираторной инфекции (ОРИ) нижних дыхательных путей (НДП);
- 3-я ($n = 39$) — дети с кашлем вследствие аллергического ринита (АР) легкой степени в периоде неполной ремиссии или обострения;
- 4-я ($n = 78$) — дети с кашлем вследствие бронхиальной астмы (БА) легкой степени в периоде неполной ремиссии или обострения.

- контрольную группу ($n = 60$) составили практически здоровые дети 1-й и 2-й групп здоровья, не болевшие ОРИ в течение ≥ 2 мес. до обследования.

Все обследованные дети были сопоставимы по возрасту и гендерной принадлежности ($p > 0,05$). В катамнезе (в течение 6–17 мес.) обследованы 88 пациентов. При этом длительность катамнестического наблюдения определялась временем, необходимым для верификации диагноза.

Диагностика заболеваний респираторного тракта проводилась на основании клинико-анамнестических данных, результатов лабораторно-инструментальных методов исследования в соответствии с основными положениями и критериями современных клинических рекомендаций, национальных научно-практических программ согласно принятым классификациям [13–16].

У всех пациентов выполнено общеклиническое обследование — сбор и анализ анамнестических данных, осмотр, врачебное анкетирование родителей по специально разработанному опроснику, общий клинический анализ крови; по показаниям выполнялись рентгенография органов грудной клетки, компьютерная спирометрия, определение общего и специфических иммуноглобулина (Ig) Е в крови, компьютерная капилляроскопия (ККС), КБФГ, оценка вариабельности сердечного ритма (ВСР), проводились консультации специалистов (пульмонолог, аллерголог, оториноларинголог и др.).

ККС ногтевого ложа осуществлялась при помощи цифровой камеры-окуляра DCM 800, светового микроскопа «Биомед-1» и осветительной системы. Видеосъемка проводилась до получения четкого изображения капилляров на экране монитора [17]. Дальнейшая оценка морфофункционального состояния капилляров проводилась в двух режимах (ручном и автоматическом) с помощью программного обеспечения C-Scope 0.90a (рис. 1). Следует отметить, что значения функциональных параметров микроциркуляторного русла, полученные при ручном и автоматическом режимах измерения, достоверно не различались ($p > 0,05$).

Анализ функционального состояния ВНС проводился при помощи кардиоритмографического комплекса «Кардиовизор-6С» (ООО «Медицинские компьютерные системы», Российская Федерация) с дальнейшей оценкой ВСР. Исследование осуществлялось у детей в состоянии расслабленного бодрствования в течение 3 мин в положении сидя. Показатели ВСР отображались на мониторе компьютера. Для оценки функционального состояния ВНС определялись следующие параметры статистического анализа ВСР:

- SDNN — стандартное отклонение от средней величины кардиоинтервалов;
- rMSSD — квадратный корень из суммы квадратов разности последовательных пар интервалов;
- pNN₅₀ — среднее квадратичное отклонение длительности кардиоинтервалов и спектрального анализа, а именно, HF — мощности спектра высокочастотного компонента ВСР (% от суммарной мощности колебаний);

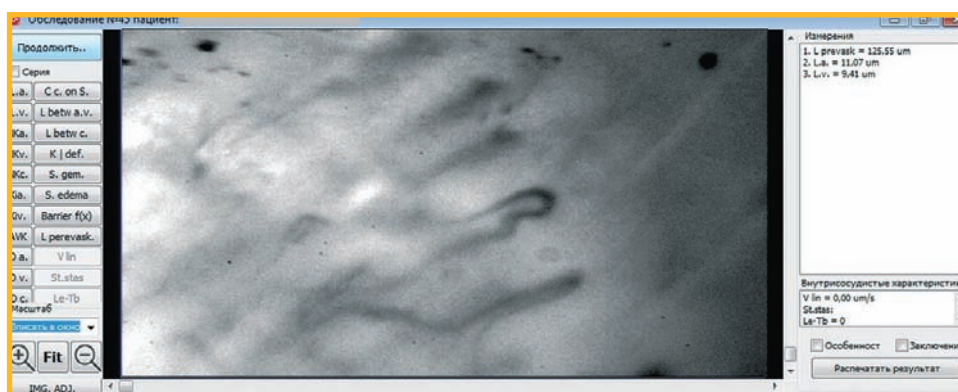


Рис. 1. Интерфейс программы C-Scope 0.90a

Figure. 1. The interface of the C-Scope 0.90a program

- LF – мощность спектра низкочастотного компонента ВСР (% от суммарной мощности колебаний);
- VLF – мощность спектра очень низкочастотного компонента ВСР (% от суммарной мощности колебаний);
- LF / HF – соотношение значений низкочастотного и высокочастотного компонента ВСР, соотношение уровней активности центрального и автономного контуров регуляции [18].

Оценка функционального состояния респираторного тракта проводилась методом КБФГ (прибор бронхофонографический диагностический автоматизированный «Паттерн-01», Национальный исследовательский университет «МЭИ», Российская Федерация) [19]. Запись дыхательных шумов осуществлялась в течение 4 с в состоянии спокойного бодрствования ребенка в положении сидя, с помощью специального чувствительного датчика, соединенного с лицевой маской или мундштуком, с последующим анализом полученных временных и частотных характеристик шумов, возникающих при прохождении воздушного потока по дыхательным путям.

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи прикладных программ Statistica 10.0 с использованием методов описатель-

ной статистики, корреляционного, факторного, кластерного и дискриминантного анализа с дальнейшим построением диагностических моделей.

Результаты

В ходе анализа клинической структуры длительного кашля выявлено, что наряду с высокой частотой встречаемости инфекционно-воспалительной патологии дыхательной системы значительную часть составили аллергические заболевания респираторного тракта (АЗРТ) (45 и 43 % детей соответственно; $p > 0,05$). При этом в общей структуре причин длительного кашля БА, в т. ч. ее кашлевой вариант, диагностирована у 29 % детей.

При сравнительной оценке нозологической структуры заболеваний, сопровождавшихся длительным кашлем, в зависимости от возраста отмечено, что у детей дошкольного возраста (2 года – 7 лет) среди причин кашля достоверно чаще наблюдались острые или обострения хронических заболеваний ЛОР-органов инфекционного генеза, в отличие от детей в возрасте старше 7 лет, у которых в клинической структуре кашля чаще выявлялась БА ($p < 0,05$) (рис. 2), что согласуется с данными исследований [3, 20].

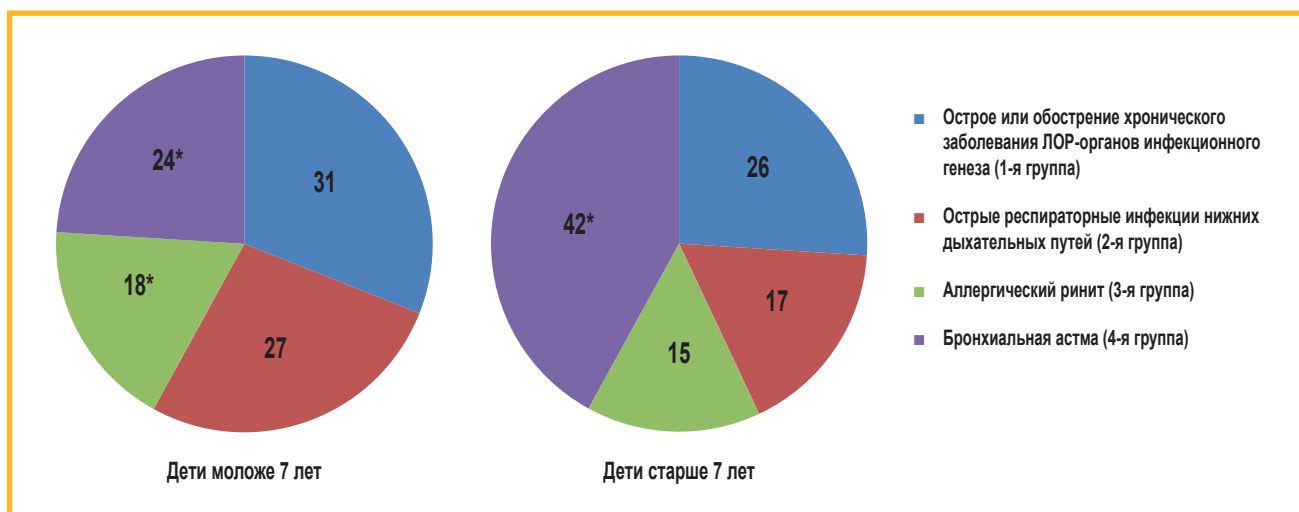


Рис. 2. Клиническая структура длительного кашля в зависимости от возраста у обследованных пациентов; %

Примечание: * – достоверность различий показателей по критерию Краскела–Уоллиса между пациентами 1-й и 2–4-й групп ($p < 0,05$).

Figure. 2. Clinical breakdown of prolonged cough in the examined patients depending on age; %

Note: *, the significance of the difference according to the Kruskal – Wallis test between the patients of Group 1 and Groups 2 – 4; $p < 0.05$.

При оценке анамнестических данных у всех пациентов с кашлем > 4 нед. вне зависимости от его генеза определен ряд неблагоприятных факторов внешней среды, а также биологического, генеалогического и социального анамнеза, способствующих более длительному и упорно рецидивирующему течению кашля. Так, у большинства обследованных детей как с инфекционно-воспалительным, так и аллергическим генезом кашля без достоверных различий выявлена высокая частота патологии антенатального (74 и 80 % соответственно) и интранатального (80 и 79 % соответственно) периодов ($p > 0,05$).

Наличие неблагоприятных условий труда установлено у родителей каждого 3-го ребенка с кашлем различного генеза ($p > 0,05$). Это оказывало негативное влияние на формирование и развитие многих органов и систем, в т. ч. респираторного тракта и центральной нервной системы (ЦНС), принимающей непосредственное участие в регуляции кашлевого рефлекса. Кроме того, по данным многочисленных исследований роль перинатального поражения ЦНС как отягчающего фактора доказана и при развитии БА, нередко являющейся причиной длительного кашля [9, 21].

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

Высокая частота встречаемости пассивного курения у всех обследованных детей, с некоторым преобладанием при АЗРТ (3-я и 4-я группы) (63 %), способствовала более длительному течению кашля как инфекционно-воспалительного, так и аллергического генеза, в отличие от детей, не подвергавшихся воздействию табачного дыма (74 и 42 %; 82 и 21 % соответственно; $p < 0,05$), что согласуется с данными других исследований [22].

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

При анализе клинических проявлений при заболеваниях, сопровождающихся длительным (> 4 нед.) кашлем, важно отметить, что у 15 % обследованных пациентов кашель не сопровождался другой патологической симптоматикой. У 50 % из них длительное течение

кашля связано с перенесенной ОРИ НДП (2-я группа) и сохраняющейся вследствие этого бронхиальной гиперреактивностью. Кашель не нарушал у них общего состояния, не оказывал влияния на сон, самочувствие и качество жизни, постепенно уменьшался и купировался без медикаментозного лечения в течение 6 (4–8) нед. от начала заболевания. У 7 % детей установлен кашлевой вариант БА, при этом значительная положительная динамика наблюдалась только на фоне базисной терапии (в течение 2–4 нед.), что имело немаловажное значение для подтверждения диагноза БА.

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

Результаты проведенного клинического обследования явились основанием для назначения пациентам с инфекционно-воспалительным и аллергическим генезом длительного кашля (60 и 100 % соответственно; $p < 0,05$) дифференцированной терапии в зависимости от его причины, согласно действующим клиническим рекомендациям, протоколам, национальным руководствам. На фоне терапии отмечался положительный эффект: у пациентов 1-й группы кашель и другая клиническая симптоматика полностью купировались через 10 (6–14) дней, 2-й группы — через 16 (12–20) дней; 3-й группы — через 15 (10–18) дней, 4-й группы — через 12 (8–16) дней ($p > 0,05$), что в ряде случаев являлось значимым диагностическим критерием для определения генеза кашля.

Многофакторность длительного (> 4 нед.) кашля, а также значительная вариабельность его клинических характеристик явились основанием поиска дополнительных диагностических критериев, в т. ч. функциональных параметров микроциркуляторного русла, ВНС и дыхательной системы для раннего установления диагноза и назначения своевременной целенаправленной терапии.

В ходе сравнительной оценки показателей микроциркуляторного русла при помощи ККС ногтевого ложа установлено, что для пациентов с длительным кашлем вследствие АЗРТ (3-я и 4-я группы) характерно уменьшение диаметра артериальной части капилляров (D_a), увеличение коэффициента извитости артериального (K_{ia}) и венозного (K_{iv}) отдела капилляров в сочетании с периваскулярным отеком (L), указывающим на повышение степени гидратации интерстициального пространства вследствие хронического аллергического воспаления, в отличие от пациентов 1-й и 2-й групп и практически здоровых детей (контроль) ($p < 0,05$) (табл. 1). Следует отметить, что наиболее значимые изменения отмечены при БА (4-я группа), что может свидетельствовать о большей

Таблица 1
Параметры микроциркуляторного русла у обследованных пациентов; Ме (25–75 %)
Table 1
Microvasculature of the examined patients; Me (25–75 %)

Показатель	Группа				
	1-я	2-я	3-я	4-я	контрольная
	n = 68	n = 53	n = 39	n = 78	n = 60
Неравномерность калибра венозной части капилляров (N_{kv}), усл. ед.	0,931 (0,905–0,942)*.#	0,932 (0,908–0,944)*.#	0,95 (0,94–0,96)*	0,96 (0,95–0,97)*	0,95 (0,93–0,97)
Неравномерность калибра собственно капилляров (N_{kc}), усл. ед.	0,93 (0,91–0,94)*	0,92 (0,89–0,93)*.#	0,90 (0,89–0,91)*	0,89 (0,88–0,90)*	0,940 (0,917–0,967)
Коэффициент извитости артериальной части капилляров (K_{ia}), усл. ед.	0,92 (0,90–0,94)*.#	0,88 (0,81–0,92)*.#	0,86 (0,84–0,89)*.#	0,82 (0,77–0,84)*	0,947 (0,928–0,957)
Коэффициент извитости венозной части капилляров (K_{iv}), усл. ед.	0,828 (0,821–0,842)*	0,831 (0,824–0,838)*	0,856 (0,842–0,891)*	0,87 (0,86–0,89)*	0,841 (0,803–0,866)
Диаметр артериальной части капилляров (D_a), мкм	18,4 (16,3–18,5)*	18,2 (17,9–18,7)*	17,1 (14,0–18,8)*.#	13,9 (13,1–15,0)*	18,9 (17,2–20,9)
Диаметр венозной части капилляров (D_v), мкм	46,0 (45,1–46,8)	50,3 (47,4–52,1)*.#	45,5 (44,1–46,0)	45,9 (43,9–47,4)	44,6 (41,0–47,9)
Длина периваскулярной зоны (L), мкм	106,2 (101,5–111,4)*	108,3 (106,2–113,6)*.#	114,4 (111,3–117,0)*.#	117,5 (115,0–119,0)*	102,9 (99,6–109,1)*

Примечание: достоверность различия показателей по критерию Краскела–Уоллиса между пациентами: * – контрольной и 1–4-й групп ($p < 0,05$); # – 4-й и 1–3-й групп ($p < 0,05$).

Note: Significance of differences between the patients by the Kruskal – Wallis test: *, the control group vs Groups 1 – 4 ($p < 0.05$); #, Group 4 vs Groups 1 – 3 ($p < 0.05$).

выраженности хронического аллергического воспаления у детей данной группы.

У пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями дыхательной системы (1-я и 2-я группы) чаще наблюдалось изменение параметров венозного отдела капилляров в виде увеличения их диаметра и уменьшения неравномерности калибра по сравнению с таковыми показателями у пациентов 3-й и 4-й групп и контроля ($p < 0,05$).

Так, по данным ранее проведенных исследований установлено, что ремоделинг микрососудов проявляется в виде изменения формы капилляров и появления новых коллатералей, а количественное изменение

соотношения факторов роста и молекул адгезии имеет большое значение в патогенезе БА [23]. При увеличении их содержания в крови происходит нарушение проницаемости капилляров, что приводит к увеличению периваскулярной зоны, и как следствие – уменьшению расстояния между капиллярами, увеличению артериоловеноулярного коэффициента и извитости капилляров [24]. Показано, что у детей, перенесших острый обструктивный бронхит и со сформировавшейся в возрасте до 3 лет БА, отмечались более значимые и стойкие изменения в капиллярном русле в виде расширения венозной части и уменьшения диаметра артериальной части капилляров [10].

Таблица 2
Функциональные параметры вегетативной нервной системы у обследованных пациентов; Ме (25–75 %)
Table 2
Functional parameters of the autonomic nervous system in the examined patients; Me (25 – 75%)

Показатель	Группа				
	1-я	2-я	3-я	4-я	контрольная
	n = 68	n = 53	n = 39	n = 78	n = 60
SDNN, мс	31,6 (23,3–33,7)*.#	43,1 (32,9–44,5)*.#	49,7 (34,2–68,6)*	52,1 (32,5–55,6)*	47,5 (39,9–64,3)
rMSSD, мс	21,1 (17,2–32)*.#	28,7 (21,2–42,1)*.#	44,5 (34,9–61,3)*.#	48,2 (36,5–71,9)*	37,4 (22,6–55,3)
pNN ₅₀ , %	2,4 (1,0–10,9)*.#	13,6 (5,4–21,5)*	26,0 (13,9–44,8)*	28,7 (17,3–45,8)*	15,3 (3,0–35,7)
HF, %	25,2 (21,2–35,7)*.#	13,8 (12,8–21,4)*.#	53,1 (41,0–60,0)*.#	43,7 (25,6–54,5)*	46,4 (35,6–59,9)
LF, %	44,9 (36,3–53,1)*.#	49,5 (39,8–57,4)*.#	26,6 (19,8–39,3)*	35,4 (24,4–44,7)*	38,5 (25,3–48,1)
VLF, %	20,7 (17,9–37,6)*	37,3 (24,5–47,3)*.#	13,3 (9,4–22,7)*	19,1 (11,9–34,3)*	13,2 (8,7–20,1)
LF / HF	1,6 (1,2–2,9)*.#	3,4 (2,6–4,5)*.#	0,5 (0,3–0,8)*	0,8 (0,5–1,2)	0,9 (0,4–1,3)

Примечание: SDNN – стандартное отклонение от средней величины кардиоинтервалов; rMSSD – квадратный корень из суммы квадратов разности последовательных пар интервалов; pNN₅₀ – среднее квадратичное отклонение длительности кардиоинтервалов; и спектрального анализа; HF – мощность спектра высокочастотного компонента вариабельности сердечного ритма (BCP), % от суммарной мощности колебаний; LF – мощность спектра низкочастотного компонента BCP, % от суммарной мощности колебаний; VLF – мощность спектра очень низкочастотного компонента BCP, % от суммарной мощности колебаний; LF / HF – соотношение значений низкочастотного и высокочастотного компонента BCP, соотношение уровней активности центрального и автономного контуров регуляции; достоверность различия показателей по критерию Краскела–Уоллиса между пациентами: * – контрольной и 1–4-й групп ($p < 0,05$); # – 4-й и 1–3-й групп ($p < 0,05$).

Note: Significance of the differences between the patients by the Kruskal – Wallis test: *, the control group vs Groups 1 – 4 ($p < 0.05$); #, Group 4 vs Groups 1 – 3 ($p < 0.05$).

При оценке параметров вегетативного гомеостаза с помощью анализа ВСР у детей с длительным кашлем вследствие АЗРТ (3-я и 4-я группы) отмечено достоверное преобладание активности парасимпатического отдела ВНС по сравнению с другими группами и контролем ($p < 0,05$) (табл. 2): при АР — высокие значения показателей HF, pNN_{50} , $rMSSD$ и снижение уровня показателей LF и LF / HF; при БА — высокие значения показателей pNN_{50} , $rMSSD$, $SDNN$, HF.

Данные изменения могут свидетельствовать об избыточной вегетативной реактивности у пациентов с заболеваниями дыхательной системы аллергического генеза, низком уровне адаптационно-приспособительных механизмов ВНС при воздействии на организм причинно-значимого аллергена, что может обусловить формирование бронхиальной гиперреактивности у пациентов с АР и БА.

У детей с кашлем инфекционно-воспалительного генеза (1-й и 2-й групп), напротив, отмечены симпатикотония в виде снижения уровней $rMSSD$, pNN_{50} и HF, а также повышения значений VLF и LF, более выраженные при ОРИ НДП (2-я группа), в отличие от таковых у больных 3-й и 4-й групп и контроля ($p < 0,05$). Это может свидетельствовать об избыточности симпатических влияний на вегетативный тонус у пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями дыхательной системы и выраженном напряжении в работе на всех уровнях регуляции вегетативного тонуса. Аналогичные результаты в виде повышения значения показателей $SDNN$, $rMSSD$, pNN_{50} и VLF получены другими исследователями у детей раннего возраста, перенесших эпизоды острого обструктивного бронхита, и лиц школьного возраста с БА как в периоде обострения, так и в ремиссии [9].

При сравнительном анализе показателей КБФГ у пациентов всех групп выявлены изменения акустических параметров дыхания в высокочастотном диапазоне (5,0–12,6 кГц) — повышение коэффициента ϕ_3 , вычисленного как отношение акустического компонента работы дыхания (АКРД) в высокочастотном диапазоне и общего АКРД, по сравнению с коэффициентом извитости ($p < 0,05$), что, вероятно, связано с наличием у них бронхиальной гиперреактивности (рис. 3).

Наиболее высокий уровень ϕ_3 зарегистрирован у детей с БА, в т. ч. кашлевым ее вариантом (4-я группа), и пациентов с острым обструктивным бронхитом (ООБ) (2-я группа) по сравнению с пациентами 1-й и 3-й групп и контролем ($p < 0,05$). Полученные данные согласуются с результатами исследования [25]. Бронхолитический тест, проведенный пациентам со значимым увеличением уровня ϕ_3 , оказался положительным у всех детей с ООБ и БА. Однако его наиболее значимое снижение отмечалось при БА (4-я группа) по сравнению с пациентами 2-й группы (ООБ) — 37 (26–72) и 23 (16–32) % соответственно ($p < 0,01$). Выявленные изменения свидетельствуют о наличии скрытого бронхоспазма

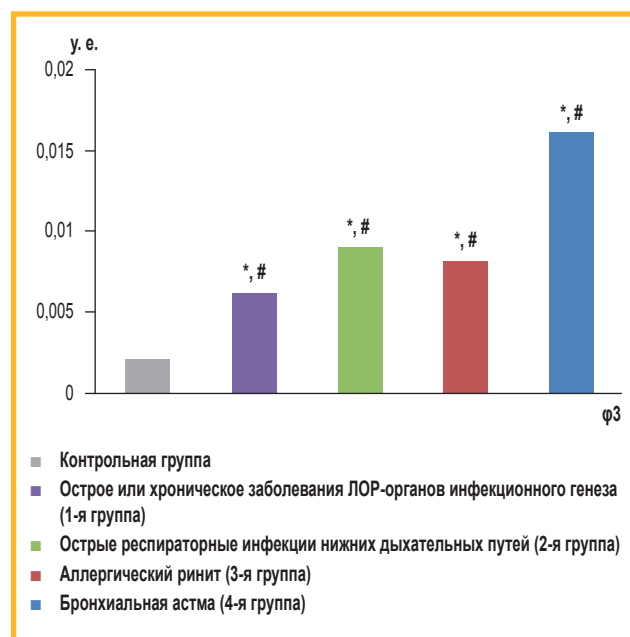


Рис. 3. Сравнительная оценка значения коэффициента акустического компонента работы дыхания в высокочастотном диапазоне (ϕ_3) у обследованных пациентов

Примечание: достоверность различий показателей по критерию Краскала–Уоллиса между пациентами: * — контрольной и 1–4-й групп ($p < 0,05$); # — 4-й и 1–3-й групп; $p < 0,05$.

Figure. 3. Comparative evaluation of the coefficient of the acoustic component of breathing in the high-frequency range (ϕ_3) in the examined patients

Note: Significance of the differences between the patients by the Kruskal – Wallis test: *, the control group vs Groups 1 – 4 ($p < 0,05$); #, Group 4 vs Groups 1 – 3 ($p < 0,05$).

у детей с кашлевым вариантом БА и при ООБ в периоде реконвалесценции.

Обсуждение

Таким образом, на основании полученных клинко-функциональных данных при помощи пошагового дискриминантного анализа в качестве дополнительных критериев диагностики БА у детей с ЗК и ХК отобран ряд наиболее информативных клинических и функциональных параметров: степень аллергенности бытовых условий пациента; величина L ; уровень неравномерности калибра собственно капилляров (N_{kc}); значение HF и LF; уровень ϕ_3 . Совокупная специфичность данных показателей составила 90,63 % при диагностической точности 87,04 %¹.

Для дифференциальной диагностики кашля аллергического и инфекционно-воспалительного генеза длительностью > 4 нед. при заболеваниях верхних дыхательных путей в качестве высокоинформативных определены следующие параметры:

- подъем температуры тела выше 37,5 °C;
- усиление кашля при физической нагрузке;
- уровень общего IgE в сыворотке крови;
- значения L и K_{ia} ;
- уровень $SDNN$.

¹ Удальцова Е.В., Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л. Способ диагностики бронхиальной астмы у детей от 2 до 17 лет с затяжным и хроническим кашлем: патент РФ № 2661721. Опубликовано 19.07.18; Бюл. 20.

Совокупная специфичность данных показателей составила 92,86 % при диагностической значимости 83,3 %².

Выявленные клинико-функциональные особенности у детей с длительным кашлем различного генеза позволили разработать и научно обосновать алгоритмы дифференциальной диагностики длительного кашля у детей 2–17 лет, включающие исследованные функциональные параметры [6].

Разработанные алгоритмы предусматривают необходимость анализа данных анамнеза; определения характера и степени выраженности патологических симптомов, сопровождающих кашель со стороны дыхательной и других систем, наличия повышения температуры тела; выявления неблагоприятных факторов внешней среды; оценки комплаентности пациента и эффективности ранее проводимой терапии и др. При выявлении тревожных симптомов (анамнестические данные о начале кашля в периоде новорожденности, грудном возрасте; наличие повторных пневмоний (одной локализации), врожденных пороков сердца и др.) необходимо приступить к обследованию пациента согласно известному алгоритму [4, 6].

Наряду с общеклиническим лабораторным обследованием всем пациентам с длительным кашлем показано проведение рентгенографии органов грудной клетки, а при наличии соответствующих медицинских ресурсов – КБФГ, ККС ногтевого ложа, оценки ВСР с определением, в первую очередь, параметров функционального состояния дыхательной системы (фЗ; положительный бронхолитический тест), микроциркуляторного русла (L ; N_{kc} ; K_{ia}) и ВНС (HF; LF; SDNN).

При отсутствии явной клинической симптоматики, патологических изменений при лабораторно-инструментальном обследовании, изменений функциональных показателей микроциркуляторного русла, ВНС и дыхательной системы для принятия решения о необходимости дальнейшего углубленного обследования от врача требуется наблюдение пациента в течение ≤ 8 нед. Если кашель в течение этого времени уменьшается или полностью купируется, то при перенесенном в анамнезе остром респираторном заболевании можно предположить его постинфекционный генез. В случае если кашель сохраняется или усиливается, выявляются те или иные тревожные симптомы, дальнейшее углубленное обследование пациента может потребоваться и раньше указанного срока.

Следует отметить, что при отсутствии медицинских ресурсов для дальнейшего обследования пациента с подозрением на БА, врачебной комиссией с обязательным участием аллерголога и / или пульмонолога может быть эмпирически назначено лечение (ингаляционные глюкокортикостероиды на срок 2–3 мес.), положительный эффект от которого также будет являться подтверждением диагноза [4, 6].

При исключении наиболее частых причин длительного кашля необходим пересмотр клинических

симптомов, выявление тревожных признаков. А при их отсутствии следует продолжить диагностический поиск среди менее распространенных и редких заболеваний, таких как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, психогенный кашель и др. В случаях частичного улучшения на фоне назначенного лечения необходимы диагностика и последующая целенаправленная терапия сопутствующих причин возникновения кашля [4, 6].

Таким образом, научно обоснованные и разработанные алгоритмы диагностики при длительном кашле различного генеза в детском возрасте с включением дополнительных функциональных параметров, характеризующих состояние капиллярного русла, дыхательной системы и ВНС, наряду с клинико-анамнестическими данными, могут способствовать ранней диагностике и своевременному назначению лечебно-профилактических мероприятий.

Заключение

По результатам изложенного сделаны следующие выводы:

- среди многообразных причин длительного кашля у детей наиболее распространенными являются аллергические и инфекционно-воспалительные заболевания респираторного тракта. При этом значительную долю составляет БА, частота встречаемости которой с возрастом увеличивается. Хроническому течению кашля, его упорно рецидивирующему характеру способствуют такие негативные факторы, как пассивное / активное табакокурение членов семьи; неблагоприятные условия проживания (высокая антигенная нагрузка, скученность и т. п.); частые острые респираторные заболевания; наличие коморбидной патологии; отсутствие или недостаточная эффективность этиопатогенетической, базисной терапии; низкий комплаенс пациента и его родителей;
- для детей с АЗРТ, особенно при БА, характерны структурные и функциональные нарушения капиллярного русла в виде изменения параметров всех его отделов, выраженного увеличения длины периваскулярной зоны, указывающей на повышение степени гидратации интерстициального пространства вследствие хронического аллергического воспаления в сочетании с парасимпатикотонией. В свою очередь, для пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями дыхательной системы свойственно изменение параметров микроциркуляции, преимущественно в венозном отделе капилляров, в сочетании с симпатикотонией, более выраженные при ОРИ НДП;
- при длительном (> 4 нед.) кашле вне зависимости от его генеза (инфекционно-воспалительный, аллергический) у детей выявляются функциональные изменения акустических показателей дыхательной системы в высокочастотном диапазоне в виде уве-

² Удальцова Е.В., Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л. Способ дифференциальной диагностики затяжного кашля инфекционного и аллергического генеза при респираторных заболеваниях верхних дыхательных путей у детей от 2 до 17 лет: патент РФ № 2653809. Опубликовано 14.05.18; *Бюл.* 14.

личения коэффициента (ϕ_3) акустического компонента работы дыхания в высокочастотном диапазоне, что свидетельствует о наличии бронхиальной гиперреактивности;

- наряду с клинико-анамнестическими данными при ЗК и ХК в детском возрасте доказана высокая диагностическая значимость параметров функционального состояния микроциркуляторного русла (L ; N_{kc} ; K_{ia}), ВНС (HF; LF; SDNN) и дыхательной системы (ϕ_3 ; положительный бронхолитический тест).

Литература

- Чучалин А.Г., Абросимов В.Н. Кашель. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017.
- Rhee C.K., Jung J.Y., Lee S.W. et al. The Korean cough guideline: recommendation and summary statement. *Tuberc. Respir. Dis. (Seoul)*. 2016; 79 (1): 14–21. DOI: 10.4046/trd.2016.79.1.14.
- Usta Guc B., Asilsoy S., Durmaz C. The assessment and management of chronic cough in children according to the British Thoracic Society guidelines: Descriptive, prospective, clinical trial. *Clin. Respir. J.* 2014; 8 (3): 330–337. DOI: 10.1111/crj.12076.
- Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М., Удальцова Е.В. Дифференциальная диагностика затяжного и хронического кашля у детей. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (11.1): 7–16. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/differentsialnaya-diagnostika-zatyazhnogo-i-hronicheskogo-kashlya-u-detey/viewer>
- Song W.J., Chang Y.S., Morice A.H. Changing the paradigm for cough: does 'cough hypersensitivity' aid our understanding? *Asia Pac. Allergy*. 2014; 4 (1): 3–13. DOI: 10.5415/apallergy.2014.4.1.3.
- Мельникова И.М., Удальцова Е.В., Мизерницкий Ю.Л. Алгоритмы дифференциальной диагностики заболеваний, сопровождающихся затяжным и хроническим кашлем у детей. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н.Сперанского*. 2018; 97 (2): 8–18. DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-2-8-18.
- Cutolo M., Sulli A., Smith V. How to perform and interpret capillaroscopy. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2013; 27 (2): 237–248. DOI: 10.1016/j.berh.2013.03.001.
- Gorska A., Kowal-Bielecka O., Urban M. et al. Impairment of microcirculation in juvenile idiopathic arthritis – studies by nailfold videocapillaroscopy and correlation with serum levels of sICAM and VEGF. *Folia Histochem. Cytobiol.* 2008; 46 (4): 443–447. DOI: 10.2478/v10042-008-0062-z.
- Павленко В.А., Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л. Клинико-диагностические аспекты прогноза бронхиальной астмы у детей раннего возраста. *Медицинский совет*. 2017; (9): 70–75. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-9-70-75.
- Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л., Бережанский П.В. Клиническое значение микроциркуляторных нарушений в оценке прогноза бронхиальной астмы у детей раннего возраста. *Вопросы практической педиатрии*. 2014; 9 (4): 8–13. Доступно на: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-prakticheskoy-pediatrii/2014/tom-9-nomer-4/8465>
- Гусейнов А.А., Айсанов З.Р., Чучалин А.Г. Возможности применения бронхофонографии при проведении бронходилатационных тестов. *Пульмонология*. 2010; (6): 73–77. DOI: 10.18093/0869-0189-2010-6-73-77.
- Цыпленкова С.Э., Мизерницкий Ю.Л. Современные возможности функциональной диагностики внешнего дыхания у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2015; 60 (5): 14–20. Доступно на: <https://www.ped-perinatology.ru/jour/article/view/149/190>
- Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики». 5-е изд., перераб. и доп. М.: Оригинал-макет; 2017. Доступно на: <http://astgm.ru/wp-content/uploads/2018/10/Natsionalnaya-programma-BA-u-detey.-Strategiya-lecheniya-i-profilaktika.pdf>
- Богомильский М.Р., Чистякова В.Р. Болезни уха, горла, носа в детском возрасте: Национальное руководство. Краткое издание. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015.
- Современная классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. *Педиатрия*. 2010; 89 (4): 6–15. Доступно на: http://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/306/2010_4_2687.pdf
- РАДАР. Аллергический ринит у детей: рекомендации и алгоритм при детском аллергическом рините. М.: Оригинал-макет; 2015. Доступно на: https://mosgorzdrav.ru/uploads/imperavi/ru-RU/029_2015.pdf
- Федорович А.А. Капиллярная гемодинамика в эпонихии верхней конечности. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2006; 5 (1): 20–29.
- Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. и др. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем: методические рекомендации. *Вестник аритмологии*. 2001; (24): 65–87. Доступно на: <http://www.vestiar.ru/atts/1267/24baevsky.pdf>
- Геппе Н.А., Малышев В.С., ред. Компьютерная бронхофонография респираторного цикла. М.: Медиа Сфера; 2016. Доступно на: <http://astgm.ru/wp-content/uploads/2018/10/Компьютерная-бронхофонография-респираторного-цикла.pdf>
- Cash H., Trosman S., Abelson T. et al. Chronic cough in children. *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2015; 141 (5): 417–423. DOI: 10.1001/jamaoto.2015.0257.
- Мизерницкий Ю.Л., Косенкова Т.В., Маринич В.В., Васильева И.А. Влияние перинатального повреждения центральной нервной системы на формирование и течение бронхиальной астмы у детей. *Аллергология*. 2004; (3): 27–31.
- Fuentes-Leonarte V., Estarlich M., Ballester F. et al. Pre- and post-natal exposure to tobacco smoke and respiratory outcomes during the first year. *Indoor Air*. 2015; 25 (1): 4–12. DOI: 10.1111/ina.12128.
- Su X., Taniuchi N., Jin E. et al. Spatial and phenotypic characterization of vascular remodeling in a mouse model of asthma. *Pathobiology*. 2008; 75 (1): 42–56. DOI: 10.1159/000113794.
- Yan W.W., Liu Y., Fu B.M. Effects of curvature and cell-cell interaction on cell adhesion in microvessels. *Biomech. Model. Mechanobiol.* 2010; 9 (5): 629–640. DOI: 10.1007/s10237-010-0202-1.
- Лерхендорф Ю.А., Лукина О.Ф., Петренко Т.Н. и др. Бронхофонография у детей 2–7 лет при бронхообструктивном синдроме. *Практическая медицина*. 2017; 2 (103): 134–137. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/bronhofonografiya-u-detey-2-7-let-pri-bronhoobstrukтивном-sindrome/viewer>

Поступила: 12.05.20
Принята к печати: 26.07.20

References

- Chuchalin A.G., Abrosimov V.N. [Cough]. М.: GEOTAR-Media; 2017 (in Russian).
- Rhee C.K., Jung J.Y., Lee S.W. et al. The Korean cough guideline: recommendation and summary statement. *Tuberc. Respir. Dis. (Seoul)*. 2016; 79 (1): 14–21. DOI: 10.4046/trd.2016.79.1.14.
- Usta Guc B., Asilsoy S., Durmaz C. The assessment and management of chronic cough in children according to the British Thoracic Society guidelines: Descriptive, prospective, clinical trial. *Clin. Respir. J.* 2014; 8 (3): 330–337. DOI: 10.1111/crj.12076.
- Mizernitskiy Yu.L., Mel'nikova I.M., Udal'tsova E.V. [Differential diagnosis of protracted and chronic cough in children]. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (11.1): 7–16. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/differentsialnaya-diagnostika-zatyazhnogo-i-hronicheskogo-kashlya-u-detey/viewer> (in Russian).
- Song W.J., Chang Y.S., Morice A.H. Changing the paradigm for cough: does 'cough hypersensitivity' aid our understanding? *Asia Pac. Allergy*. 2014; 4 (1): 3–13. DOI: 10.5415/apallergy.2014.4.1.3.
- Mel'nikova I.M., Udal'tsova E.V., Mizernitskiy Yu.L. [Algorithms for differential diagnosis of diseases accompanied by protracted and chronic cough in children]. *Pediatr. Zhurnal imeni G.N.Speranskogo*. 2018; 97 (2): 8–18. DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-2-8-18 (in Russian).
- Cutolo M., Sulli A., Smith V. How to perform and interpret capillaroscopy. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2013; 27 (2): 237–248. DOI: 10.1016/j.berh.2013.03.001.
- Gorska A., Kowal-Bielecka O., Urban M. et al. Impairment of microcirculation in juvenile idiopathic arthritis – studies by nailfold videocapillaroscopy and correlation with serum levels of sICAM

- and VEGF. *Folia Histochem. Cytobiol.* 2008; 46 (4): 443–447. DOI: 10.2478/v10042-008-0062-z.
9. Pavlenko V.A., Mel'nikova I.M., Mizernitskiy Yu.L. [Clinical and diagnostic aspects of prediction of bronchial asthma in early children]. *Meditsinskiy sovet.* 2017; (9): 70–75. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-9-70-75 (in Russian).
 10. Melnikova I.M., Mizernitskiy Yu.L., Berezhansky P.V. [The clinical significance of microcirculatory disorders in the evaluation of the forecast of bronchial asthma in young children]. *Voprosy prakticheskoy pediatrii.* 2014; 9 (4): 8–13. Available at: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-prakticheskoy-pediatrii/2014/tom-9-no-mer-4/8465> (in Russian).
 11. Huseynov A.A., Aisanov Z.R., Chuchalin A.G. [Potential to use bronchophonography during bronchodilating tests]. *Pul'monologiya.* 2010; (6): 73–77. DOI: 10.18093/0869-0189-2010-6-73-77 (in Russian).
 12. Tsyplenkova S.E., Mizernitskiy Yu.L. [Current possibilities of functional diagnosis of external respiration in children]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii.* 2015; 60 (5): 14–20. Available at: <https://www.ped-perinatology.ru/jour/article/view/149/190> (in Russian).
 13. [National program “Bronchial asthma in children. Treatment and prevention strategy”]. Moscow: Original-maket; 2017. Available at: <http://astgmu.ru/wp-content/uploads/2018/10/Natsionalnaya-programma-BA-u-detey.-Strategiya-lecheniya-i-profilaktika.pdf> (in Russian).
 14. Bogomil'skiy M.R., Chistyakova V.R. [Diseases of the ear, throat, nose in childhood: A national guide. A short edition]. M.: GEOTAR-Media; 2015 (in Russian).
 15. [Modern classification of clinical forms of bronchopulmonary diseases in children]. *Pediatriya.* 2010; 89 (4): 6–15. Available at: http://pediatriajournal.ru/files/upload/mags/306/2010_4_2687.pdf (in Russian).
 16. [RADAR. Allergic rhinitis in children: recommendations and an algorithm for childhood allergic rhinitis]. M.: Original-maket; 2015. Available at: https://mosgorzdrav.ru/uploads/imperavi/ru-RU/029_2015.pdf (in Russian).
 17. Fedorovich A.A. [Capillary hemodynamics in the eponychia of the upper limb]. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrocirkulyaciya.* 2006; 5 (1): 20–29 (in Russian).
 18. Baevsky R.M., Ivanov G.G., Chireikin L.V. et al. [Analysis of heart rate variability when using various electrocardiographic systems (guidelines)]. *Vestnik aritmologii.* 2001; (24): 65–87. Available at: <http://www.vestiar.ru/atts/1267/24baevsky.pdf> (in Russian).
 19. Geppe N.A., Malyshev V.S., eds. [Computer bronchophonography of the respiratory cycle]. Moscow: Media Sfera; 2016. Available at: <http://astgmu.ru/wp-content/uploads/2018/10/Kompyuternaya-bronhofonografiya-respiratornogo-tsikla.pdf> (in Russian).
 20. Cash H., Trosman S., Abelson T. et al. Chronic cough in children. *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2015; 141 (5): 417–423. DOI: 10.1001/jamaoto.2015.0257.
 21. Mizernitskiy Yu.L., Kosenkova T.V., Marinich V.V. et al. [Influence of perinatal damage to the central nervous system on the formation and course of bronchial asthma in children]. *Allergologiya.* 2004; (3): 27–31 (in Russian).
 22. Fuentes-Leonarte V., Estarlich M., Ballester F. et al. Pre- and post-natal exposure to tobacco smoke and respiratory outcomes during the first year. *Indoor Air.* 2015; 25 (1): 4–12. DOI: 10.1111/ina.12128.
 23. Su X., Taniuchi N., Jin E. et al. Spatial and phenotypic characterization of vascular remodeling in a mouse model of asthma. *Pathobiology.* 2008; 75 (1): 42–56. DOI: 10.1159/000113794.
 24. Yan W.W., Liu Y., Fu B.M. Effects of curvature and cell-cell interaction on cell adhesion in microvessels. *Biomech. Model. Mechanobiol.* 2010; 9 (5): 629–640. DOI: 10.1007/s10237-010-0202-1.
 25. Lerhendorf Yu.A., Lukina O.F., Petrenets T.N. et al. [Bronchophonography in children 2–7 years old with bronchial obstructive syndrome]. *Prakticheskaya meditsina.* 2017; 2 (103): 134–137. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/bronhofonografiya-u-detey-2-7-let-pri-bronhoobstruktivnom-sindrome/viewer> (in Russian).

Received: May 12, 2020

Accepted for publication: July 26, 2020

Информация об авторах / Author Information

Удальцова Екатерина Владимировна — к. м. н., ассистент кафедры педиатрии № 1 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (4852) 309-100; e-mail: ekaterinaudalcova@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7497-409X>)

Ekaterina V. Udaltsova, Candidate of Medicine, Assistant of the Pediatrics Department No.1, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Yaroslavl State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (4852) 309-100; e-mail: ekaterinaudalcova@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7497-409X>)

Мельникова Ирина Михайловна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии № 1 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (910) 662-48-96; e-mail: imyar@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3621-8875>)

Irina M. Melnikova, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Pediatrics Department No.1, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher

Education “Yaroslavl State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (910) 662-48-96; e-mail: imyar@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3621-8875>)

Мизерницкий Юрий Леонидович — д. м. н., профессор, заведующий отделением хронических воспалительных и аллергических болезней легких Обособленного структурного подразделения «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е.Вельтищева» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 484-41-04; e-mail: yulmiz@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0740-1718>)

Yury L. Mizernitskiy, Doctor of Medicine, Professor, Head of Chronic Inflammatory and Allergic Lung Diseases Department, Academician Yuri Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 484-41-04; e-mail: yulmiz@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0740-1718>)

Участие авторов

Удальцова Е.В. — сбор и обработка материала, написание и редактирование текста (33 %)

Мельникова И.М. — сбор и обработка материала, написание и редактирование текста (33 %)

Мизерницкий Ю.Л. — сбор и обработка материала, написание и редактирование текста (33 %)

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Udaltsova E.V. — collection and processing of the material, writing and editing the text (33%)

Melnikova I.M. — collection and processing of the material, writing and editing the text (33%)

Mizernitskiy Yu.L. — collection and processing of the material, writing and editing the text (33%)

All authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication.