

ГИПЕРРЕАКТИВНОСТЬ БРОНХОВ У ДЕТЕЙ – РЕКОНВАЛЕСЦЕНТОВ КОКЛЮША

Ю.В. Нестерова¹, А.В. Орлов^{2,3}, И.В. Бабаченко^{1,4}

¹Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

²Детская городская больница Святой Ольги, Санкт-Петербург, Россия

³Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

⁴Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Hyperreactivity of the bronchi in CHILDREN, whooping cough convalescents

Yu.V. Nesterova¹, A.V. Orlov^{2,3}, I.V. Babachenko^{1,4}

¹Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

²Children's City Hospital of St. Olga, Saint-Petersburg, Russia

³North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

⁴Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: оценить наличие и степень гиперреактивности бронхов у детей – реконвалесцентов коклюша на основании результатов бронхопровокационных тестов.

Материалы и методы. С помощью бронхопровокационных проб с 0,02/0,33 % раствором гистамина и 0,33 % раствором метахолина на аппарате PROVOTEST-2 фирмы PARI проводили исследование гиперреактивности бронхов у 12 реконвалесцентов коклюша в возрасте от 7 до 17 лет. Уровень эндогенного монооксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) измеряли с помощью портативного электрохимического анализатора NObreath (фирмы Bedfont Scientific Ltd.).

Результаты. По результатам бронхопровокационных проб у 6 из 12 реконвалесцентов коклюша установлена гиперреактивность бронхов различной степени. При проведении дыхательного теста с раствором гистамина гиперреактивность бронхов регистрировали у 3 детей, по пробе с метахолином – у 5. У 3 из 6 детей с выявленными признаками гиперреактивности бронхов анамнез атопии не былотягощен, что позволяет предполагать связь перенесенного коклюша с развитием ГБР. Значимое повышение уровня эндогенного монооксида азота (выше 16 ppb) отмечалось у 2 пациентов из 10. При катamnестическом наблюдении установлено, что длительность кашля при коклюше варьировала от 3 до 6 месяцев, причем у пациентов с положительными результатами нескольких тестов она была максимальной. У 2 из 3 детей с бронхиальной астмой выявлены повышенные уровни FeNO и пробы с метахолином. Катamnестическое наблюдение показало, что коклюш обусловил утяжеление бронхиальной астмы и потребовал коррекции терапии.

Заключение. Проведенное пилотное исследование по оценке бронхопровокационных проб позволяет считать вероятным формирование гиперреактивности бронхов у реконвалесцентов коклюша, в том числе без анамнеза

Abstract

Objective: to assess the presence and degree of bronchial hyperreactivity in convalescents of whooping cough based on the results of bronchial provocation tests.

Materials and methods. Using bronchial provocative samples with a 0,02/0,33% histamine solution and 0,33% methacholine solution on a PROVOTEST-2 apparatus from PARI, bronchial hyperreactivity was studied in 12 pertussis convalescents aged 7 to 17 years. The level of endogenous nitrogen monoxide in exhaled air (FeNO) was measured using a portable NObreath electrochemical analyzer (from Bedfont Scientific Ltd.).

The results. According to the results of BPP, 6 of 12 convalescents of whooping cough were found to have bronchial hyperreactivity of varying degrees. When conducting a breath test with a histamine solution, bronchial hyperreactivity was recorded in three children, in a sample with methacholine, in five. In 3 out of 6 children with revealed signs of bronchial hyperreactivity, the history of atopy was not burdened, which suggests a connection between the pertussis and the development of bronchial hyperreactivity. A significant increase in the level of endogenous nitric monoxide (above 16 ppb) was observed in 2 out of 10 patients. Follow-up observation showed that the duration of cough with whooping cough ranged from 3 to 6 months, and in patients with positive results of several tests it was maximum. Two out of three children with bronchial asthma showed elevated levels of FeNO and samples with methacholine. Follow-up observation showed that whooping cough aggravated bronchial asthma and demanded correction therapy.

Conclusion. A pilot study on the evaluation of bronchial provocative tests suggests that the formation of bronchial hyperreactivity in convalescents of whooping cough is probable, including without a history of atopy, which increases the risk of developing bronchial asthma, however, additional studies are required for a final conclusion.

атопии, что повышает риск развития у них бронхиальной астмы, однако для окончательного заключения требуются дополнительные исследования.

Ключевые слова: коклюш, дети, гиперреактивность бронхов.

Введение

Гиперреактивность бронхов (ГРБ), характеризующаяся повышенной реакцией бронхов на раздражители, при которой бронхиальная обструкция развивается в ответ на воздействие как инфекционных патогенов, так и неинфекционных факторов, характерна для целого ряда преимущественно хронических заболеваний респираторного тракта. Наряду с возможным воздействием различных физических, химических и фармакологических факторов (физические нагрузки, эмоциональное напряжение, вдыхание холодного воздуха, гипервентиляция, резкие запахи и др.), состояние ГРБ нередко ассоциируют с перенесенными острыми респираторными вирусными инфекциями, а также с хроническими заболеваниями легких, включая бронхиальную астму [1, 2]. Роль гиперреактивности бронхов в патогенезе коклюша до настоящего времени не доказана в связи со сложностью, а в большинстве случаев технической невозможностью постановки бронхопровокационных проб в острый период заболевания из-за опасности развития тяжелых приступов кашля, а также задержек дыхания во время выполнения дыхательных тестов. Наблюдение и обследование реконвалесцентов также представляет существенные сложности, т.к. пробы на ГРБ технически могут выполняться в условиях пульмонологического отделения, где есть сертифицированные специалисты и только у детей в возрасте старше 5–7 лет. Оценивать ГРБ у данной категории пациентов можно только в периоде реконвалесценции. У детей старшего возраста и подростков-реконвалесцентов коклюша приступообразный кашель, как правило, прекращается в течение 25–30 дней, в этот период ребенок может представлять эпидемиологическую опасность, поэтому подобных исследований в литературе не описано. Тем не менее, существует гипотеза о том, что длительная колонизация носоглотки детей *Bordetella pertussis* является важной причиной бронхиальной астмы и аллергической сенсibilизации, даже при отсутствии клинических проявлений манифестной коклюшной инфекции [3].

Тем не менее, ГРБ может играть важную роль в патогенезе коклюша, обуславливая длительное сохранение кашля и его «возвраты» в периоде реконвалесценции. Известно, что отрицательные эмоции, нервно-психические и физические нагрузки могут вызвать приступы пароксизмального

Key words: whooping cough, children, bronchial hyperreactivity.

кашля у больных и реконвалесцентов коклюша, а также больных бронхиальной астмой и другими хроническими воспалительными заболеваниями легких, сопровождающимися развитием ГРБ. Развитие гиперреактивности бронхов при коклюше, вероятно, связано с действием специфических антигенов и токсинов *Bordetella pertussis* и ряда неспецифических факторов. К специфическим факторам можно отнести трахеальный цитотоксин, поражающий клетки цилиндрического эпителия дыхательных путей, вызывающий цилиостаз, коклюшный токсин, усиливающий сенсibilизацию к гистамину, блокирующий β_2 -адренорецепторы, а также аденилакциклазный токсин, повышающий уровень циклического аденозинмонофосфата в клетке, увеличивающий секрецию слизи. Наряду с антигенами и токсинами *Bordetella pertussis*, развитию ГРБ у больных способствуют активация свободнорадикального окисления, приводящая к усилению перекисного окисления липидов (ПОЛ) на фоне снижения антиоксидантной защиты, дисбаланс микроэлементов, повышение уровня Ig E [4].

Цель исследования — оценить наличие и степень гиперреактивности бронхов у реконвалесцентов коклюша на основании результатов бронхопровокационных тестов.

Материалы и методы

На базе инфекционно-пульмонологического отделения Детской городской больницы Святой Ольги (ДГБ № 4) с целью выявления гиперреактивности бронхов обследовано 12 детей в периоде реконвалесценции коклюша. Диагноз «Коклюш» у данной группы больных был лабораторного подтвержден в остром периоде заболевания исследованием мазков из ротоглотки методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием коммерческого набора «АмплиСенс ®Bordetella multi-FL» (Москва) на базе Детского научно-клинического центра инфекционных болезней (ДНКЦИБ). В периоде реконвалесценции перед проведением бронхопровокационных проб (БПП) бактериальную нагрузку определяли методом количественной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РТ) на базе лаборатории молекулярной микробиологии и эпидемиологии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней с помощью тест-систем производ-

ства Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи МЗ РФ (Москва), позволяющей обнаруживать единичные геном-эквиваленты (ГЭ) *B. pertussis* в мазках из носоглотки с чувствительностью менее 0,1 ГЭ ДНК *B. pertussis*. [5].

БПП с растворами гистамина (0,02/0,33%) и метахолина (0,33%) проводили на аппарате PROVOTEST-2 фирмы PARI на базе дневного стационара инфекционно-пульмонологического отделения ДГБ №4 детям в периоде реконвалесценции коклюша (не ранее 4–5 недель от начала заболевания). Оценка степени гиперреактивности проводилась согласно международным рекомендациям Германской ассоциации пульмонологов и Центральной организации безопасности и охраны труда (Working Group on Inhalation Provocation Tests, edited by D. Kohler, G. Klein). Степень ГРБ выявлялась с помощью дозиметрического метода. Функция внешнего дыхания оценивалась на аппарате MASTERSCREEN фирмы Erich Jaeger. БПП проводились в течение 2 дней в утренние часы. Один день занимала проба с раствором гистамина, на следующий день проводилась проба с раствором метахолина.

БПП с гистамином представляет собой 8-ступенчатый тест. О высокой степени ГРБ свидетельствовало снижение ОФВ₁ на 20% при подаче аэрозоля, содержащего от 1,9 до 15,0 микрон гистамина; о средней степени ГРБ – от 30,0 до 60,0 микрон гистамина; о легкой степени – от 120,0 до 240,0 микрон гистамина (табл. 1). Между ингаляциями аэро-

золя проходило не менее 10 мин. Оценка функции дыхания проводилась после каждой ингаляции с гистамином для выявления возможных нарушений бронхиальной проходимости и оценки степени падения ОФВ₁. Тест прекращался при снижении объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁) на 20% по сравнению с начальным значением.

БПП с метахолином проводили с помощью пятиступенчатого теста. Высокая степень ГРБ определялась при снижении ОФВ₁ на 20% при содержании метахолина во вдыхаемом аэрозоле в дозе 15,2 микрон, средняя – в дозе от 30,4 до 60,7 и легкая – от 121,4 до 242,0 (табл. 2).

После проведения БПП пациент в течение 30 мин находился под наблюдением медицинского персонала для своевременного оказания помощи в случае развития бронхообструктивного синдрома.

Сложность в проведении данного исследования состояла также в том, что ребенку приходилось делать 9 раз маневр функции внешнего дыхания для БПП с раствором гистамина и 6 раз для метахолинового теста.

Наличие ГРБ также дополнительно оценивали при измерении эндогенного монооксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) с помощью портативного электрохимического анализатора NObreath (фирмы Bedfont Scientific Ltd.). В руководстве экспертов Американского торакального общества по применению FeNO в клинической практике отмечено, что медиана значений этого показателя в общей популяции составляет 16 ppb

Таблица 1

Протокол бронхопровокационной пробы с гистамином

Стадии	Объем аэрозоля (литры)	Концентрация гистамина (%)	Индивидуальная доза гистамина (микроны)	Оценка результатов (степень ГРБ)
1	1	0,02	1,9	Высокая
2	2	0,02	3,8	
3	4	0,02	7,5	
4	8	0,02	15,0	
5	1	0,33	30,0	Средняя
6	2	0,33	60,0	
7	4	0,33	120,0	Низкая
8	8	0,33	240,0	

Таблица 2

Протокол бронхопровокационной пробы с метахолином

Стадии	Объем аэрозоля (литры)	Концентрация метахолина (%)	Индивидуальная доза метахолина (микроны)	Оценка результатов (степень ГРБ)
1	0,5	0,33	15,2	Высокая
2	1	0,33	30,4	Средняя
3	2	0,33	60,7	
4	4	0,33	121,4	Низкая
5	8	0,33	242,9	

(частиц на 1 миллиард). Процедуру проводили утром натощак, при этом пациенты делали глубокий вдох и спокойный выдох в мундштук. Через 8 с на мониторе отобразится результат исследования. Обследованные пациенты не получали бронхолитиков, трое из обследованных пациентов, страдавшие бронхиальной астмой и получавшие поддерживающую терапию, прекращали использование короткодействующих бронхолитиков за 6 ч до исследования, бронхолитиков продолжительного действия — за 12 ч до проведения пробы.

Результаты и обсуждение

В рамках пилотного исследования наблюдались 12 реконвалесцентов коклюша в возрасте от 7 до 17 лет, средний возраст которых составил 12 лет.

Критериями включения в исследование являлись:

- 1) согласие законного представителя ребенка на проведение бронхопровокационных проб;
- 2) возраст старше 7 лет;
- 3) понимание процедуры проведения дыхательных маневров;
- 4) базовое значение объема форсированного выдоха за 1 мин более 70%;
- 5) период реконвалесценции коклюша (более 4–5 недель от начала заболевания);
- 6) отсутствие бронхообструктивных заболеваний за 1 месяц до проведения проб;
- 7) прекращение использования короткодействующих бронхолитиков за 6 ч до исследования, бронхолитиков продолжительного действия за 12 ч до проведения проб.

При проведении исследования соблюдались критерии безопасности бронхопровокационных проб:

- 1) стандартный протокол и низкие начальные концентрации;
- 2) базовое значение ОФВ₁ более 70%;
- 3) отсутствие существенной бронхоконстрикции после распыления растворителя;
- 4) наличие обученного опытного медицинского персонала;
- 5) возможность при необходимости быстрого использования кислорода, бронхолитиков, ингаляционных и системных глюкокортикостероидов.

Анализ показал, что сроки проведения БПП от начала заболевания коклюшем колебались от 2 до 6 месяцев: через 2 месяца обследовано 6 детей, через 3 месяца — 3 ребенка, через 4, 5 и 6 месяцев от начала заболевания — по 1 ребенку. При оценке вакцинального статуса установлено, что привиты в анамнезе были 10 человек из 12 в возрасте от 10 до 17 лет, из которых 1 ребенок — с нарушением графика, 2 ребенка 7 и 8 лет не были привиты против коклюша. Аллергоанамнез был отягощен у 5 детей из 12, из них 3 ребенка страдали бронхиальной астмой,

2 — атопическим дерматитом и рецидивирующим бронхообструктивным синдромом (БОС). В остром периоде коклюша у всех детей отмечался типичный приступообразный кашель. На момент обследования у всех детей сохранялся преимущественно сухой кашель, в ряде случаев отмечали редкие приступы кашля. Появление приступообразного кашля в периоде реконвалесценции дети и их родители связывали преимущественно с физической нагрузкой (61% случаев), реже — с воздействием холодного воздуха (28%) и эмоциональными факторами (11%). Подобные воздействия физических и других факторов характерны для пациентов с гиперреактивностью бронхов [2]. В периоде реконвалесценции коклюша подобные явления отмечались родителями впервые, кроме детей с фоновой бронхиальной астмой, что давало возможность ассоциировать эти явления с перенесенным коклюшем. В предшествующих публикациях нами описана возможность длительного сохранения у реконвалесцентов коклюша (до 5–6 месяцев) фрагментов ДНК *B. Pertussis* (методом ПЦР-РВ), что свидетельствует о возможности их персистенции. На момент проведения БПП у 5 из 8 обследованных реконвалесцентов методом количественной ПЦР-РВ выявляли низкое количество возбудителя коклюша (10^1 – 10^3 коп/мл). У 3 из 8 обследованных детей генетического материала бордетелл у реконвалесцентов коклюша не обнаружено. Большинство детей с выявленными ГЭ ДНК *B. pertussis* были обследованы через 2–3 месяца от начала коклюша. Подробная характеристика обследованных детей представлена в таблице 3.

По результатам проведенных БПП у половины обследованных детей (6/12) в периоде реконвалесценции коклюша была установлена гиперреактивность бронхов различной степени (табл. 4).

При проведении дыхательного теста с раствором гистамина у 2 детей выявлена гиперреактивность легкой степени, у 1 ребенка — средней степени.

При проведении дыхательного теста с раствором метахолина выявлена гиперреактивность бронхов у 5 обследуемых: у 3 детей — гиперреактивность легкой степени, у 1 ребенка — гиперреактивность средней степени, у 1 ребенка с течением бронхиальной астмы — высокой степени.

У 2 детей по результату БПП с раствором гистамина и метахолина установлена гиперреактивность бронхов: у ребенка 8 лет — гиперреактивность легкой степени, у ребенка 11 лет — гиперреактивность средней степени. У 3 из 6 детей с выявленными признаками ГРБ анамнез атопии не был отягощен, что позволяет предполагать связь перенесенного коклюша с развитием ГРБ.

Наличие ГРБ у реконвалесцентов коклюша дополнительно оценивали при измерении эндогенного монооксида азота (NO) в выдыхаемом воздухе.

Таблица 3

Характеристика обследованных реконвалесцентов коклюша

№	Возраст, лет	Вакцинальный статус	Анамнез атопии	Сроки от начала коклюша, мес.	Результаты ПЦР-РВ (коп/мл) в сроки проведения БПП
1	10	Нарушение графика	Неотягощен	2	$4,7 \times 10^2$
2	7	Не привит	Неотягощен	2	$2,6 \times 10^1$
3	16	По возрасту	БА легкой степени	3	$4,6 \times 10^1$
4	12	По возрасту	БА тяжелой степени	5	Отрицательный
5	11	По возрасту	Неотягощен	3	$1,9 \times 10^3$
6	11	По возрасту	Неотягощен	6	Не делали
7	13	По возрасту	БА средней степени	4	Не делали
8	13	По возрасту	АД, рецидив БОС	3	$5,2 \times 10^1$
9	10	По возрасту	Неотягощен	2	Отрицательный
10	8	Не привит	Неотягощен	2	Отрицательный
11	17	По возрасту	АД, рецидив БОС	2	Не делали
12	15	По возрасту	Неотягощен	2	Не делали

Таблица 4

Результаты проведения БПП с растворами гистамина и метахолина, а также оценки количества оксида азота в выдыхаемом воздухе

№	ГРБ по пробе с гистамином	ГРБ по пробе с метахолином	FeNO ppb	Длительность кашля в анамнезе, мес.
1	Легкой степени	Отрицательная	Не делали	3
2	Отрицательная	Легкой степени	Не делали	4
3**	Отрицательная	Отрицательная	9	5
4**	Не проводили	Высокой степени	31	6
5	Отрицательная	Отрицательная	0	5
6	Средней тяжести	Средней тяжести	16	6
7**	Отрицательная	Легкой степени	24	6
8*	Отрицательная	Отрицательная	14	3
9	Отрицательная	Отрицательная	9	3
10	Легкой степени	Легкой степени	4	3
11*	Отрицательная	Отрицательная	6	3
12	Отрицательная	Отрицательная	10	3

* — дети с атопическим дерматитом и БОС;

** — дети с бронхиальной астмой.

NO — свободный радикал, производимый клетками, практически всех органов и тканей человека, среднее время жизни которого в организме составляет около 5 с. NO образуется из аминокислоты L-аргинин под действием фермента, индуцибельная NO-синтаза. Моноксид азота является маркером воспалительных процессов, протекающих в нижних дыхательных путях, что особенно значимо для диагностики, прогнозирования и контроля за терапией бронхиальной астмы и бронхо-

обструктивных заболеваний. Использование анализа на содержание оксида азота в выдыхаемом воздухе в качестве простого дыхательного теста при заболеваниях дыхательных путей, сопровождающихся их воспалением, является простым, неинвазивным и безопасным тестом, который может применяться, в том числе у детей. Патологическое влияние NO на дыхательные пути больных с длительным поражением бронхолегочной системы, к которым можно отнести больных коклюшем,

проявляется провоспалительным действием, способствующим развитию ГРБ. У больных и реконвалесцентов повышение уровня NO может рассматриваться как косвенный маркер активности воспаления в дыхательных путях.

Значимое повышение уровня эндогенного монооксида азота (выше 16 ppb) отмечалось у 2 пациентов из 10: у девочки 12 лет с тяжелым течением бронхиальной астмы уровень NO в выдыхаемом воздухе составил 31 ppb, что сочеталось с установленной ГРБ высокой степени при проведении бронхопровокационной пробы с метахолином. У мальчика 13 лет со среднетяжелым течением бронхиальной астмы, с гиперреактивностью легкой степени по результату БПП с метахолином также отмечалось повышение уровня NO в выдыхаемом воздухе до 24 ppb.

При катamnестическом наблюдении установлено, что длительность кашля при коклюше варьировала от 3 до 6 месяцев, причем у пациентов 4, 6 и 7 длительность постинфекционного кашля была максимальной (6 месяцев катamnестического наблюдения), и БПП проводили в более поздние сроки от начала заболевания (5, 6 и 4 месяца соответственно). Катamnестическое наблюдение также показало, что перенесенная коклюшная инфекция утяжелила течение бронхиальной астмы, что потребовало коррекции базисной терапии. У 2 из 3 детей с бронхиальной астмой выявлены повышенные уровни FeNO и пробы с метахолином. У реконвалесцентов коклюша, не страдающих бронхиальной астмой, тест с оксидом азота был отрицательным.

Проведенное исследование было обусловлено длительным постинфекционным кашлем у реконвалесцентов коклюша, который очень плохо поддается терапевтическим воздействиям и длительность которого, возможно, зависит от индивидуальных особенностей пациентов.

Известно, что коклюшный токсин обладает гистаминсенсibiliзирующей активностью, а трахеальный цитотоксин и дерматонекротоксин *Bordetella pertussis* непосредственно повреждают клетки цилиндрического эпителия. Длительное выделение генетического материала бордетелл, показанное нами ранее, как у больных, так и у контактных лиц, а также установленное у ряда обследованных детей (см. табл. 3) отражают длительную колонизацию возбудителем коклюша респираторного тракта, причем даже в случаях субклинического течения инфекционного процесса в очагах у контактных и лиц в периоде поздней реконвалесценции [6,7]. Описанные в статье и ранее [4] результаты соответствуют другим исследованиям, показавшим формирование ГБР у детей с респираторным хламидиозом и микоплазмозом [8]. При этом *Chl. pneumoniae*, *M. pneumoniae* не толь-

ко приводили к формированию ГБР, но и в случаях их выявления у больных бронхиальной астмой усугубляли ее течение, у части детей приводит к дебюту астмы. Эти длительно персистирующие атипичные бактерии способствовали формированию Т-хелперного иммунного ответа 2 типа, что подтверждалось повышением содержания IgE в плазме крови [8]. Аналогичные изменения также в ряде случаев отмечены у больных коклюшем детей, особенно раннего возраста [4]. Важным фактором, вероятно, способствующим развитию и сохранению ГРБ у реконвалесцентов коклюша, является выявленная в последние годы способность *Bordetella pertussis* к длительной персистенции.

Заключение

Полученные в пилотном исследовании результаты бронхопровокационных проб с растворами гистамина и метахолина подтверждают вероятность формирования у реконвалесцентов коклюша, в том числе без анамнеза атопии, гиперреактивности бронхов, что может свидетельствовать о риске развития бронхиальной астмы и отчасти объясняет длительность сохранения кашля. Наиболее тяжело коклюш переносят пациенты, страдающие бронхиальной астмой, у которых отмечают не только более тяжелые и длительные клинические проявления коклюша, но и высокие маркеры гиперреактивности бронхов. Длительность периода реконвалесценции коклюша (до 6 месяцев), отсутствие эффекта от противокашлевой и других видов терапии обуславливают необходимость исключения дебюта бронхиальной астмы, в том числе у пациентов без отягощенного анамнеза атопии. Возможно, дифференцирующим мог бы стать тест определения количества оксида азота в выдыхаемом воздухе. Предлагаемые в периоде реконвалесценции коклюша тесты позволят выделить группу диспансерного наблюдения для своевременной диагностики бронхиальной астмы и проведения ранних реабилитационных мероприятий.

Литература

1. Самсонова, И.П. Гиперреактивность дыхательных путей и ее диагностика у часто болеющих детей. / И.П. Самсонова // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. — 2012. — Вып. 46. — С. 109–115.
2. Шихнебиев, Д.А. Гиперреактивность бронхов: сущность феномена и роль вирусной инфекции в ее развитии / Д.А. Шихнебиев // Вестник ДГМА. — 2017. — № 2 (23). — С. 78–84.
3. Rubin K., Glazer S. The pertussis hypothesis: *Bordetella pertussis* colonization in the etiology of asthma and diseases of allergic sensitization. *Medical Hypotheses*. 2018; 120: 101-115. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).
4. Бабаченко, И.В. Роль перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в патогенезе коклюша у детей / И.В. Бабаченко [и др.] // Педиатрия. — 2006. — №3. — С. 24–29.

5. Патент № 2506316 Российская Федерация. Способ диагностики коклюша и определения авирулентных мутантов возбудителя и диагностический набор / Каратаев Г.И., Синяшина Л.Н., Медкова А.Ю.; опубл. 10.02.2014.

6. Нестерова, Ю.В. Клинико-диагностическое значение генетических маркеров *Bordetella pertussis* у контактных лиц в семейных очагах / Ю.В. Нестерова [и др.] // Журнал инфектологии. — 2019. — Т. 11, № 1. — С. 17–24.

7. Бабаченко, И.В. Клинико-эпидемиологические аспекты коклюша у детей в условиях массовой вакцинопрофилактики / И.В. Бабаченко [и др.] // Журнал инфектологии. — 2019. — Т. 11, № 2. — С. 88–96.

8. Рукуйжа, М.С. *Chlamydomphila pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*: диагностика, роль в формировании бронхообструктивного синдрома и обострении бронхиальной астмы / М.С. Рукуйжа [и др.] // Медицинские науки. Фундаментальные исследования. — 2014. — № 7. — С. 1020–1024.

References

1. Samsonova I.P. Hyperreactivity of the respiratory tract and its diagnosis in frequently ill children. / I.P. Samsonova // *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*. — 2012. — вып. 46. — С. 109-115.

2. Shikhnebiyev D.A. Hyperresponsiveness of the bronchi: the essence of the phenomenon and the role of viral infection in its development. / D.A. Shikhnebiyev // *Vestnik DGMA*. — 2017. — № 2 (23). — С. 78-84.

3. Rubin K., Glazer S. The pertussis hypothesis: *Bordetella pertussis* colonization in the etiology of asthma and diseases of allergic sensitization. *Medical Hypotheses*. 2018; 120: 101-115. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

4. Babachenko I.V. The role of lipid peroxidation and antioxidant protection in the pathogenesis of pertussis in children / I.V. Babachenko, V.N. Timchenko, T.A. Kaplina i dr. // *Pediatrya*. — 2006. — №3. — С. 24-29.

5. Patent № 2506316 Rossiyskaya Federatsiya. A method for the diagnosis of whooping cough and determination of avirulent pathogen mutants and diagnostic kit / Karatayev G.I., Sinyashina L.N., Medkova A.YU.; opubl. 10.02.2014.

6. Nesterova YU.V. Clinical and diagnostic value of genetic markers of *Bordetella pertussis* in contact persons in family foci / YU.V. Nesterova, A.YU. Medkova, I.V. Babachenko i dr. // *Zhurnal infektologii*. — 2019. — №1 (11). — С. 17-24.

7. Babachenko I.V. Clinical and epidemiological aspects of pertussis in children in conditions of mass vaccination. / I.V. Babachenko, YU.V. Nesterova, YU.YU. Chernyshova i dr. // *Zhurnal infektologii*. — 2019. — №2 (11). — С. 88-96.

8. Rukuyzha M.S. *Chlamydomphila pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae*: diagnosis, role in the formation of bronchial obstructive syndrome and exacerbation of bronchial asthma. / M.S. Rukuyzha, S.N. Nezabudkin, D.S. Korostovtsev, D.S. Medvedev. // *Meditinskiye nauki. Fundamental'nyye issledovaniya*. — 2014. — № 7. — С. 1020-1024.

Авторский коллектив:

Нестерова Юлия Васильевна — младший научный сотрудник отдела респираторных (капельных) инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: (812)346-31-24, e-mail: neste.julia@mail.ru

Орлов Александр Владимирович — заведующий отделением № 3 Детской городской больницы Святой Ольги, доцент кафедры педиатрии и неонатологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; к.м.н.; тел.: +7-921-752-18-72, e-mail: orlovcf@yandex.ru

Бабаченко Ирина Владимировна — профессор, ведущий научный сотрудник, руководитель отдела респираторных (капельных) инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; профессор кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: +7-921-579-96-51, e-mail: babachenko-doc@mail.ru