

# Проблемът *хронична кашлица* при възрастни – диагностичен подход и лечение

Доц. г-р Коста Костов, доц. г-р Камен Янков\*

Клиника по белодробни болести, Военномедицинска академия, София

\*Клиника по пневмология, МБАЛ „Св. Марина“, Варна

По дефиниция кашлицата (КШ) е важен защитен механизъм, имащ за цел да изчисти ексцесивни секрети и чужди тела от дихателните пътища. Упоритата хронична кашлица (ХК) обаче е алармиращ симптом, често нарушава качеството на живот, и може да представлява сериозен терапевтичен проблем.

**Честота на ХК.** Засяга 3–40% от населението според данни, публикувани от *ERS Task Force*. Изследване на 18227 души от двата пола на възраст 20–48 години от 16 държави сочи 30% честота на нощна КШ, 10% – на продуктивна КШ и още 10% – на непродуктивна КШ.<sup>7</sup> Едно изследване в САЩ показва, че това е четвъртата по честота причина за визита при домашния лекар и има дял от 5–10% сред пациентите от амбулаторията. Към лекар се обръщат по-често лица от женски пол, за които се счита, че имат повишен кашличен рефлекс и по-изразено дразнене на кашличните рецептори; при тях по-често се среща и КШ, предизвикана от АСЕ-инхибитори.<sup>8</sup> Причината за тези полови различия са неясни.

Интересен е и въпросът колко често е КШ при деца. Данни от въпросници сочат, че не повече от 10% от децата в ранна възраст имат персистираща КШ (без връзка с астма и настинка) и до 22% от тези в предучилищна възраст имат ХК (без връзка с настинка). Сериозна причина за голяма част от тези случаи се счита пасивното излагане на цигарен дим, особено когато и двамата родители са пушачи.

**Патофизиологични основи на КШ.** Кашлицата е преди всичко рефлекс. Невралният механизъм на КШ е добре познат: инхалаторни дразнителни от рода на цигарен дим, прах или газове предизвикват възпалителна реакция на бронхиалната лигавица, която води до забавяне на мукоцилиарния клирънс и повишена секреция на мукус. Това активира аферентния клон на кашличния рефлекс чрез стимулиране на кашличните рецептори, най-чувствителните от които са т.нар. *бързо адаптиращи се рецептори (иритантни рецептори)* и *бронхиалните „С“ фибри*, изобилно локализирани по лигавицата на горни дихателни пътища (ГДП) (орофаринкс, ларинкс) и трахеобронхиално дърво,

разпростирайки се до субсегментните бронхи. Информацията от тези възбудени рецептори се предава до група от неврони, които пък я пренасят до продълговатия мозък на мозъчния ствол – зона, известна като *център на кашлицата*.

Еферентният клон на кашличния рефлекс състои от моторни неврони, свързани с дихателната мускулатура и бронхите. Резултатът е мощна експираторна мускулна контракция, придружена от вариабилна бронхиална обструкция и мукусна секреция. Факторите, които влияят на активността на централния кашличен рецептор, са до голяма степен неясни, но опитите вероятно упрощават именно тук своя антитусивен ефект.

Инфламаторната основа на ХК набира все по-голяма актуалност с нарастващото значение на т.нар. неvroгенна инфламация. Ключ към ролята на инфламацията е и доказването на еозинофилен бронхит като причина за ХК, макар и в неголяма част от пациентите. *S. Birring et al.* показаха значението на инфламаторните медиатори с протусивен ефект в появата на ХК. В този аспект е водеща ролята на мастоцитните медиатори *хистамин* и *простагландин D<sub>2</sub>*. Поради тази роля на мастоцитните медиатори *S. Birring et al.* оперираща ХК на сърбежа при реакциите на кожна свръхчувствителност, като я наричат *шеговито бронхиален сърбеж (airway itch)*.<sup>1</sup> Броят на мастоцитите в бронхиалната лигавица е повишен при т.нар. идиопатична ХК и при КШ, свързана с еозинофилен бронхит. Активирането на мастоцитите е съществена черта на всички типове ХК, дори и тази, свързана с екстрапулмонални болести. Това активиране на мастоцитите се дължи както на еозинофилите и техния базисен протеин (*major basic protein*), така и на тяхната свръхчувствителност към неvroпептидите *неvroкинин А* и *калцитониновия генно-свързан пептид*, което води до по-засилено отделяне на хистамин от тях. Тези пептиди са локализирани в посочените по-горе немиелизирани „С“ фибри. Оттук се обуславя и връзката на мастоцитите, тяхната активация от посочените неvroпептиди, отделяни при активиране на периферните сензорни неврони, освобождаването на цитокини (хистамин) не само от тях, но и от други инфламаторни клетки и последващата хиперреактивност на сензорните

нерви, чийто структурна единица са „С“ фибрите. Това е един от механизмите на т.нар. неврогенна инфламация, в чиято основа е активирането на мастоцитите. Най-високите нива на *хистамин* и *простагландин D<sub>2</sub>* се регистрират при ХК, свързана с еозинофилно бронхиално възпаление.

Този механизъм на ХК, свързан с повишените нива на хистамин и други медиатори на мастоцитите в бронхиалната лигавица, трябва да пререосмисли и някои от нашите познания за ролята на антихистамините в лечението на ХК. Дали ефикасността на антихистамините се дължи на директен ефект в бронхиалната лигавица? Дали биха били ефективни и при други случаи на ХК, освен доказаната им ефективност при постназалното стичане? Дали слабият ефект на антиацидните медикаменти при лечението на ХК, свързана с гастроезофагеален рефлукс (ГЕР), не се дължи на неповлияната хиперреактивност на бронхиалните сензорни нерви? Засега официалното становище относно антихистамините е, че липсва специфично място за тяхното въздействие при лечение на КШ и настояването, че съществува такова, е неточно.<sup>7</sup>

Инспираторната фаза на КШ представлява дълбока инспирация през широко отворен глотис. Експираторната фаза има два компонента: (а) компресивна фаза, която е мощна експирация през затворен глотис, последвана от (б) експулсивна фаза, когато глотисът се отваря, за да позволи мощен експираторен въздушен поток, увличащ бронхиалните секрети.

**Дефиниции и причини за ХК.** Кашлицата се дефинирана като: (а) остра – продължаваща до 3 седмици, (б) подостра – продължаваща от 3 до 8 седмици и (в) хронична – повече от 8 седмици.

Само малка част от пациентите с КШ се насочват към белодробен специалист и това са тези, които страдат от ХК (в миналото по-често дефинирана като *хронична персистираща кашлица*). Тя се дефинира от някои автори като кашлица, продължаваща повече от 3 седмици, но в последно време се приема продължителност над 8 седмици. При една не малка част от болните тя продължава дори месеци, преди да потърсят помощ от специалист. Кашлицата обикновено е непродуктивна или рядко е придружена от оскъдна експекторация.

Хроничната кашлица често се пренебрегва и не се счита за сериозен казус, но за голяма част от пациентите тя е сериозен соматичен и психологичен проблем с отражение върху тяхното физическо и психическо здраве. Те нерядко страдат от мускулно-скелетни болки, нарушен сън, инконтиненция, синкопи и проблеми в социалното общуване. Друг проблем е и необоснованият песимизъм сред белодробните специалисти относно лечебните възможности и икономическия ефект от терапията. Клиничният опит показва, че при един добър диагностичен и терапевтичен алгоритъм терапевтичният успех може да бъде постигнат в около 90% от случаите.

**Диагностичен подход.** За най-успешно се счита използването на т.нар. анатомичен диагностичен протокол на *R. Irwin et al.*, по който успешно работят много автори, публикували добри терапевтични резултати. Този протокол е базиран на по-комплексно разбиране на разпологането на кашличните рецептори и физиологията на кашличния рефлекс, както и на убеждението, че болшинството от случаите на ХК се дължат на болести на ГДП, където са разположени най-чувствителните кашлични рецептори. Според *R. Irwin et al.* до 90% от случаите на ХК се дължат на ринит, бронхиална астма и ГЕР или на комбинация от тях. Лечението при комбинираните случаи е успешно само, ако е насочено към всяка една от отделните причини. Сред останалите причини за ХК, наредени по честота, се представят поствиралната КШ, тази при хроничен бронхит и бронхиектазии, както и идиопатичната КШ (*Табл. 1*).<sup>7, 8, 10</sup>

Идиопатичната кашлица е рядка и с този термин се злоупотребява в случаите на лош диагностичен протокол, особено когато причината е извън дихателните пътища. Проблемите идват и от това, че КШ протича често атипично и истинската причина остава неразпозната. Например пациентите с астма, при които доминира КШ, често се представят без данни за бронхоконстрикция, а пациентите с ГЕР са често без клинични данни за рефлукс, като киселини и/или парене зад гръдната кост. Поради тази причина изглежда, че най-практичният и евтин подход е приложение на висока доза инхибитор на протонната помпа при всички пациенти, при които са изключени астма и постназално стичане, което спестява време и средства за рН-мониторирание и езофагеална манометрия за изключване на ГЕР.

Хроничната кашлица при пушачи например е доза-зависима и може да бъде продуктивна с мукусна или мукопурулентна секреция, дължаща се на хроничен бронхит, или може да бъде суха поради дразнещия ефект на цигарения дим. По-голяма продукция на секрет (над една чаша в денонощие) е белег на патология, изискваща по-детайлно изясняване (бронхиектазии). Повече диагностични проблеми създава сухата или слабо продуктивната КШ. По-голямата част от причините за ХК могат без проблеми да бъдат разпознати и успешно лекувани без особени инвазивни диагностични процедури.

При деца под 4-годишна възраст (по-често момчета) повече, отколкото при възрастни, трябва да се мисли и за аспирация на чуждо тяло, която може да се е случила незабелязано за околните и да остане неразпозната дълго време.<sup>6</sup> Някои от причините за кашлица, като бактериални или вирусни инфекции на горни и долни дихателни пътища, са лесни за разпознаване и КШ отзвучава сама, без особена намеса, докато при други (хроничен бронхит, ХОББ, астма, белодробен карцином, интерстициални белодробни болести и др.) се изисква по-упорито и прецизно клинично изследване.

В препоръките на Британската торакална асоциация (BTS) са посочени няколко болести, които налагат повишено внимание към острата кашлица

ца – неоплазми, чуждо тяло, инфекции (пневмония, туберкулоза), анафилаксия, интерстициални фибрози. Съпътстващи симптоми, които налагат рентгеново изследване, са хемоптиза, температура, задух, болки в гръдния кош, загуба на тегло.<sup>9</sup>

Различни причини, като слабост на дихателната мускулатура, изразен динамичен експираторен колапс на дихателните пътища, локализирана анатомична обструкция, повишена мукусна продукция, повишен вискозитет на секретите или повреда по хода на мукоцилиарния ескалатор, могат да направят КШ неефективна.

Преди да се предприемат терапевтични мерки е необходимо да бъдат отхвърлени другите причини за ХК, като постназално стичане, астма, ГЕР, белодробен карцином, постинфекциозна КШ, лечение с АСЕ-инхибитори, бронхолит и чужди тела в бронхите, болести на слуховия апарат (чуждо тяло, отит), психогенната КШ и др. (Табл. 1). Първите три са най-честите причини за ХК. Рентгенография на гръдния кош и последваща компютър-томография (КТ) трябва да изключи белодробен процес при пациенти с чести респираторни инфекции, протичащи с КШ и жилави хрипки. При пациенти с ХОББ, при които има скоро появила се КШ или е настъпила промяна в нейния тип, или пък се е появила хемоптиза, трябва на всяка цена да се проведе бронхоскопско изследване, за да се изключи карцином.

Диагноза	Приблизителна честота (%)
Ринит	25-30
Бронхиална астма/еозинофилен бронхит	20-25
Гастроезофагеален рефлукс	15-20
Лечение с АСЕ-инхибитори	5-10
Поствирална кашлица	5-10
Хроничен бронхит/бронхиектазии	5-10
Неясни случаи	5-10

Таблица 1. Най-важни причини за ХК и тяхната честота (по J. Ravord)<sup>10</sup>

**Диагностичен алгоритъм при ХК.** Стъпките към точната диагноза включват:

- точна анамнеза;
- физикално изследване;
- детайлно изследване на ГДП (консулт с оториноларинголог);
- конвенционална рентгенография на гръден кош (почти винаги необходима) и синуси, включително КТ на една от двете (или двете) зони при необходимост;
- спирометрия;
- бронхопровокационни и/или бронходилататорни тестове;
- алергологичен консулт;
- езофагеална 24-часова рН-метрия и манометрия;
- бронхоскопия.

По-специфични диагностични методи от научно значение, повечето с ниска специфичност са<sup>7</sup>:

- провокация на кашлицата с тусигенни агенти (цапсаин, лимонена киселина) за преценка на сензорните (кашличен праг) и моторни компо-

ненти на кашличния рефлекс, особено при неврологични страдания;

- обективизиране на КШ чрез електромиография или регистриране на движенията на тялото в леглото, автоматично дигитално броене на кашличните епизоди, динамиката на въздушния поток и звуковия спектър, който може да бъде различен при различните белодробни процеси (типичен при астма) и т.н.;
- анализ на хрипка (еозинофилия, туморни клетки и др.);
- издишан азотен окис (повишените нива насочват към астма);
- качество на живот, поради влиянието, което може да окаже ХК върху психическото състояние на болните

**Анамнеза и физикално изследване на пациенти с ХК.** За диагнозата на ХК внимателно снетата анамнеза и подробният физикален преглед са често пъти достатъчни, което спестява по-нататъшни тестове. Не съществува стандартизирана информация относно въпросите, характеризиращи ХК. Същото важи и за физикалното изследване.<sup>9</sup>

Интерпретацията на различните характеристики на кашлицата трябва да се правят с внимание. Началото на симптома е с малко диагностично значение; остро появилата се КШ например често се свързва с аспирация на чуждо тяло.

Експекторацията е обичайно резултат от първично белодробно заболяване.

Денонощните вариации на КШ могат да имат известно диагностично значение. Сънят потиска кашличния рефлекс, поради което пациентите кашлят по-малко през нощта. Тази особеност е особено характерна за болните с ГЕР и се дължи на затваряне на долния езофагеален сфинктер. Астмата, инфекциите и сърдечната недостатъчност причиняват често пъти кашлични пристъпи, които бугят пациентите през нощта.

Локализацията на гразненето, пораждащо КШ, е без диагностична стойност. Каквато и да е нейната етиология, то се усеща в гърлото или в горната част на гръдния кош.

Въпреки че ГЕР се усилва в легнало положение, няма документирани данни, че позата на тялото влияе върху интензивността на кашлицата. В тези случаи по-характерно е засилването на симптома 10 минути след нахранване, когато е максималната стимулация за отваряне на долния езофагеален сфинктер. Друга характеристика на КШ, свързана с ГЕР, е появата ѝ при говор, смях, пеење, поради липса в тези случаи на диафрагмално затваряне на сфинктера.

Пютюнопушенето, количеството и характерът на експекторацията трябва да се детайлизират внимателно. Хроничната кашлица при пушачи е дозозависима. С физикалното изследване може да се установи бронхиална обструкция. Обилната експекторация обикновено е симптом на бронхиектазии.

При снемане на анамнеза от съществено значение е изясняване на въпроса дали пациентът провежда лечение с АСЕ-инхибитор. Около 15% от ле-

куваните с тези медикаменти съобщават за суха КШ, започнала скоро след назначаването му. Оплакванията обикновено изчезват след спиране на лечението, но е възможно да персистират в разстояние на няколко месеца.

При разпит на пациента и физикален преглед е възможно да бъдат установени диспнея, стягане в гърдите и свиркащо дишане, насочващи към бронхиална астма, но те могат и да липсват при нейния кашличен вариант. Важна характеристика в случая е вариабилността на симптомите.

Постназалното стичане (grin) е една от най-честите причини за ХК. Поради това симптомите на риносинусит (назална обструкция, ринорея, кихане, пурулентни секрети, лицево главоболие, чувство за секрети в гърлото) трябва да се търсят целенасочено. Изследването на фаринкса често показва гранава повърхност и зачервяване; подобни промени могат да се наблюдават обаче и при ГЕР. В случая е необходимо пациентът да бъде активно разпитван за класическите симптоми на заболяването (диспнея, киселини, болка зад гръдна кост), но трябва да се има предвид, че пресипнал глас, афония и глобус са също често срещани.

**Изследвания при ХК.** Базисните изследвания на пациентите включват различни диагностични методи, доказателни за отделни белогробни и извънбелогробни заболявания, причинители на ХК. Рентгенографията на бял гроб е важна първа стъпка, тъй като сигнификантни отклонения могат да променят диагностичния алгоритъм и да се избегнат ненужни тестове. Изследването е задължително за всички пациенти с хронична и остра кашлица, които имат атипични симптоми.<sup>9</sup>

Спирометрията преди и след инхалация с бронходилататор, с която се доказва значителна реверзибилност на съществуващата обструкция, е доказателствена за бронхиална астма. В случай на нормално спирометрично изследване диагнозата може да бъде потвърдена с няколко измервания на върховия експираторен дебит (ВЕД) в домашни условия, които трябва да показват значителна денонощна вариабилност.<sup>7</sup> При кашличния вариант на астма всички тези изследвания могат да се окажат нормални. В този случай, с оглед потвърждаване на диагнозата, трябва да се обсъди бронхопровокационен тест. Един негативен тест със сигурност ще изключи астмата като заболяване.

На пациентите, при които астмата и нейният кашличен вариант остават подозрителни, може да се назначи терапевтичен режим с орален *prednisolone*.<sup>9</sup>

Рентгенографията на околоносните кухини има ниска специфичност. Същата може значително да се повиши при комбинирането ѝ с щателна анамнеза и физикално изследване на ушите, носа и гърлото. Макар че КТ притежава множество предимства, тя добавя твърде малко към рутинното оториноларингологично изследване.

При ясно изразена симптоматика, показателна за ГЕР, една антирефлуксна терапия може да предхожда изследванията на горния гастроинтестинален тракт. С най-голяма доказателствена

стойност за тази диагноза е рН-метрията в хранопровода.

Значението на фибробронхоскопията в рутинната оценка на ХК е ограничено. В отделни случаи обаче тя може да има голямо значение. При подозрение за аспирация на чуждо тяло например прилагането на метода е задължително. Бронхоскопията е показана и в случаите, когато целенасочени диагностични методи за доказване причината за ХК не са довели до положителен резултат и се провежда само след изключване на най-честите причини като астма, ГЕР и постназално стичане. При нормална рентгенография и/или КТ бронхоскопията не допринася особено за поставяне на точна диагноза.<sup>9</sup>

Високоразделителната КТ на гръдния кош е доста скъпа процедура, за да се използва като базисно изследване. Тя има стойност главно при доказване на дифузни паренхимни заболявания и бронхиектазии.<sup>7,9</sup>

### Причини за хронична кашлица

**Кашличен синдром от ГДП.** Според ръководството на BTS съществува тясна връзка между възпалителните заболявания на ГДП и ХК, но не е ясна връзката между КШ и отделните симптоми.<sup>9</sup> Транспортът на секрети от носа към гърлото освен това е нормален физиологичен процес. Ринитът, често свързан със синусит и постназално стичане, е вероятно най-честата причина за ХК. В ръководство на Американската торакална асоциация (ATS) постназалното стичане е посочено като най-честа причина за ХК. Клинично тази диагноза се основава на оплакванията от страна на пациента за спускащи се секрети в гърлото, назален теч или често почистване на гърлото. Физикалната находка от мукопурулентни секрети и неравна повърхност на фаринкса потвърждават диагнозата. Проблемът, свързан с диагностицирането на постназалното стичане, е липсата на обективен тест, който да го потвърди, както и количествено обективизиране на секретите. Липсват и директни доказателства, потвърждаващи значението на симптома като причинител на ХК.<sup>7</sup> Точният механизъм на КШ е неясен, но вероятно е свързан с разпространение на инфламацията във фаринкса и ларинкса със съответно дразнене на кашличните рецептори в тези зони. Кашлицата обикновено е суха и с усещане за „чуждо тяло“ в ГДП, което принуждава пациентите често да покашлят, за да го изхратат. Те страдат от често или постоянно запушен нос и главоболие от придружаващия синусит, имат носов тембър на гласа и болка при почукване върху синусите. Проблемът допълнително се обръква от нерешения въпрос дали кашлицата е провокирана от секрети в назофаринкса, или от възпаление в тази област, водещо до засилен кашличен рефлекс и ХК. Това е и причината във второто издание на ръководството на ATS за ХК понятието *постназално стичане* да се замени с *кашличен синдром от горни дихателни пътища*.

Диагнозата на синдрома трябва да бъде комплексна и да включва оплакванията на пациента,

физикалната находка, резултатите от рентгенографското изследване и най-вече – ефективността от прилаганата специфична терапия. Понеже постназалното стичане е симптом, а не заболяване, диференциалната диагноза е твърде широка и включва различните видове ринити – алергичен, вазомоторен, вирусни и бактериални инфекции, носна полипоза. Специализиран консулт от оториноларинголог може да бъде значително полезен в тази насока, като прегледът трябва да включва задължително назална ендоскопия. По-високо специализиран диагностичен метод е фиброоптичната ларингоскопия.<sup>9</sup> При изследване се установява инфламация и секрети по задната стена на фаринкса (постназално стичане), който изглежда като павиран. Рентгенологичното изследване показва задебеляване на мукозата на засегнатия синус или течено ниво. Да не се забравя, че комбинацията от ринит, бронхиална астма и ГЕР е относително честа.

Лечението на кашличния синдром от ГДП е в зависимост от заболяването, което го поражда. Основната терапия на ХК в случаите на неалергичен ринит е с локални кортикостероиди, деконгестанти на назалната лигавица (при запушен нос), антихистамини I генерация и антибиотици при налична бактериална инфекция. Понякога (при изразена назална секреция) помага и местно приложение на *ipratropium bromide*. В случаите на анатомична деформация се налага и хирургична намеса. Ефектът от лечението може да се очаква в разстояние на няколко дни до две седмици. Тежки странични действия при приложението на антихистамини I генерация не се наблюдават. С най-голямо значение е техният седативен ефект, който може да се редуцира при прилагане на медикаментите първоначално само вечер, с последващо даване и на дневна доза. Безсъние, затруднено уриниране при възрастни мъже, нервност, тахикардия или палпитации, както и повишено интраокуларно налягане при пациенти с глаукома, са също потенциални странични ефекти при употреба на деконгестанти. При наличие на манифестна симптоматика от ГДП се препоръчва прилагане в разстояние на един месец на инхалаторни гликостероиди.<sup>9</sup>

Когато се касае за алергичен ринит, избягването на провокиращия алерген в повечето случаи е невъзможно. Терапевтичните схеми в този случай включват назални кортикостероиди, антихистамини, кромолини, левкотриенови антагонисти. Използването на неседиращи антихистаминови препарати в тези случаи е по-ефективно в сравнение с ранната генерация на тези медикаменти, чиито антихолинергични свойства се използват при лечението на неалергични ринити.

Когато специфичната причина не е ясна, се препоръчва назначаване на емпирично лечение, по възможност с препарат, който е бил ефективен преди започване на диагностичните процедури. Най-общо лечебните методи могат да се групират по следния начин: (1) елиминация на дразнителя, (2) блокиране или редуциране на възпалителния процес, (3) лечение на инфекцията и (4) корекция на структурните аномалии.

Терапевтичните схеми на остри синуити (продължителност пог 3 седмици) включва антибиотици, деконгестанти, като *oxymetazoline hydrochloride*, назални кортикостероиди. Понеже диференцирането между вирусни и бактериални синуити е трудно, като първа стъпка при лечението им може да се използват антихистаминови препарати от I генерация за една седмица.

Лечението на хроничните синуити е още по-неясно. Ролята на бактериалните инфекции и значението на антибиотиците са доста противоречиви. Препоръчва се следната терапевтична схема: минимум 3 седмици лечение с антибиотик, активен срещу *H. influenzae*, анаероби от устната кухина и *S. pneumoniae*; минимум 3 седмици лечение с комбиниран антихистаминов препарат/деконгестант два пъти дневно; 5 дни терапия с назален деконгестант. Когато кашлицата изчезне, се продължава с назален кортикостероид за 3 месеца.

**Бронхиална астма.** Тя е една от трите най-чести причини за ХК (24–29%) при непущачи, а *кашличната астма (cough-variant asthma)* е добре познат вариант на астма, особено при деца.<sup>7</sup> Болните реагират на физически усилия, алергени или поощем предимно с пристъпна КШ, вместо с пристъпен задух. Трябва да се отбележи, че и болните с неастматична КШ също могат да бъдат провокирани от физически усилия и студен въздух, и това не могат да бъдат единствените диференциално-диагностични критерии. Кашличната форма на астма е диагностично предизвикателство, защото физикалното изследване и функционалните тестове често не регистрират патология, което е нейна характерна особеност. Диагнозата се поставя по известните диагностични критерии на пристъпност, свиркащо дишане, вариабилност на обструкцията и най-вече – с положителните бронхопровокационни и бронходилататорни тестове, и ежедневно мониториране на ВЕД. Често и пълният диагностичен протокол не се оказва достатъчен и едва положителният ефект от антиастматичната терапия, която не се различава от терапията при всяка друга форма на астма, решава окончателната диагноза. Обикновено КШ изчезва след едноседмична бронходилататорна терапия, но понякога са необходими няколко седмици (до 8 седмици) комбинирана терапия от инхалаторни бронходилататори и кортикостероиди до пълния терапевтичен успех. Понякога КШ не изчезва и дори се усилва, и това се дължи на гразнещия ефект на пропилената в инхалера, което в такива случаи налага едноседмичен курс с орални кортикостероиди (например 40 mg *prednisolone* или еквивалентен продукт), последван от инхалаторни кортикостероиди. В последно време се съобщава за добър ефект на левкотриеновите антагонисти (*zafirlukast*), които в рамките на 14 дни подобряват остротата на оплакванията от ХК.<sup>7</sup> Адекватната терапия в случаите на кашлична бронхиална астма е терапията с инхалаторни кортикостероиди.

В последно време се описват и пациенти с ХК, микроскопски данни за еозинофилия в храчките,

но без клиника на вариабилна обструкция. Тези случаи се описват като еозинофилен бронхит. Не е съвсем ясна честотата на ХК, предизвикана от *еозинофилен бронхит*, но предварителни студии показват, че е около 15%. Терапия с инхалаторни кортикостероиди се оказва ефективна в част от случаите.

**Гастроезофагеален рефлукс.** Хроничната кашлица се свързва с ГЕР в 5 до 41% от пациентите. Неясните клинични критерии и често пъти неубедителните диагностични методи прави диагнозата трудна.

Гастроезофагеалният рефлукс е болест, която обхваща широк спектър клинични прояви – от локални гастроезофагеални симптоми, като пирозис и регургитация, до екстраезофагеални прояви без симптоматика от стомашночревния тракт, но с налична КШ и пресипнал глас, които са добре известни при случаите на симптоматен ГЕР. Проблемът обаче е, че при част от пациентите се касае за субклиничен ГЕР, а близо една трета от пациентите с ХК, дължаща се на ГЕР, нямат никакви езофагеални симптоми, т.е. имат безсимптоматен ГЕР. В проучването на *R. Irvin* например ГЕР като причинител на ХК е бил клинично безсимптоматен откъм гастроезофагеални симптоми в 75% от случаите.<sup>5</sup> Това означава, че при една немалка част от случаите на рефлуксна ХК симптомът се преизвиква от различен тип ГЕР, при който липсва типичният симптом на парене зад гръдната кост, което се преизвиква от висока концентрация на солна киселина в рефлуксната течност.

При рефлуксна КШ често се касае за рефлукс с много ниска киселинност, но дори и кратък епизод на подобен рефлукс в горния аеродигестивен тракт (ларингеална зона) може да предизвика кашличен епизод. Вероятният механизъм в тези случаи е дразнене по съседство или директно на фарингеалните, ларингеалните или трахеалните кашлични рецептори от аспирирана стомашна солна киселина, макар да се допуска наличие и на медиран от вагуса езофагеален-трахеобронхиален рефлекс, който предизвиква КШ при навлизане на стомашен сок в дисталния хранопровод. Допуска се и намеса в част от случаите и на механизми на езофагеална моторна дисфункция, както и редуциран езофагеален клирънс.<sup>9</sup> Освен киселинното стомашно съдържимо, съществуват много други дразнители, свързани с ГЕР. Такива са алкално рН, панкреасни ензими, жлъчка, езофагеален дисмотилитет. По тази причина в ръководството на АТS понятието *киселинно-рефлуксно заболяване* е заменено само с *рефлуксно заболяване*. Освен чисто семиотично, тази особеност има и практическо терапевтично значение. По този начин се подчертава, че не всички пациенти с ГЕР и ХК могат да се повлияят от антиацидно лечение.

В отделни случаи ГЕР може да доведе до ларингеална свръхчувствителност с последваща дисфункция на гласни връзки, с нарушение на нормалния им мотилитет и спазъм по време на дихателния цикъл (най-често по време на инспирация). Това

води след себе си не само КШ, но и астма-подобна симптоматика (епизоди на задух и/или КШ), най-често при млади жени. При диагнозата на това състояние е важно наблюдението на дишането на пациента, при което се улавя инспираторният стридор, вместо ексираторни свиркащи хрипове, както е при бронхообструктивни болести (астма, ХОББ). Не трябва да се забравя обаче, че спазъмът на гласните връзки в някои случаи може да бъде и в експириум; тогава диференциалната диагноза с астма и ХОББ е по-трудна.

Най-често в клиничните характеристики на ХК вследствие на ГЕР няма нищо специфично. Обикновено тя е суха, а може да е продуктивна, също като при хроничен бронхит. Само в малък брой пациенти има нощен характер. От друга страна, ГЕР винаги трябва да се подозира като причина за КШ при наличие на болки зад гръдната кост, киселини и регургитация.

В зависимост от търсената информация съществуват разнообразни методи за диагноза на ГЕР. Така например манометрията на долния езофагеален сфинктер, както и изследването с бариева каша, могат да повдигнат съмнения за наличен ГЕР. Докато бариевата езофагография може да предположи наличието на мукозно увреждане, езофагоскопията с биопсия го потвърждава. Контрастното изследване на хранопровода, радионуклидната езофагеална сцинтиграфия и рН-мониторирането са доказателствени за наличие на ГЕР. Независимо че 24-часовото проследяване на езофагеалната киселинност е с безспорно най-висока достоверност, този метод има своите недостатъци – той например не може да установи рефлукс на стомашно съдържимо с нормално рН. В такива случаи бариевата езофагография може да се окаже единствен доказателствен метод. Освен това, често пъти езофагеалното рН-мониторирание е подвеждащо. Голямо значение има и начинът, по който се тълкува теста.

Понеже всички тестове само предполагат причинноследствена връзка между ГЕР и ХК, провеждането на антирефлуксна терапия и проследяването на нейния ефект са с най-голяма доказателствена стойност. Дори, според някои автори, изследването на езофагеалната киселинност е показано само в случаите, когато терапията е неефективна, въпреки сигурните данни за рефлукс. В тези случаи тестът се използва за титриране на антиацидното лечение.

Други, широко използвани, диагностични методи за доказване на ГЕР и неговата причинна връзка с ХК са ларингоскопията и бронхоскопията. Често пъти обаче те са нормални. В тези случаи ГЕР най-вероятно провокира кашличните пристъпи чрез стимулиране на един езофагеално-bronхиален рефлекс. Тези диагностични методи, освен това, са много неспецифични, тъй като промените в ларинкса и бронхите може да са вторични – следствие на КШ.

По отношение на терапевтичния подход към случаите на ХК, дължаща се на ГЕР, два принципа са валидни още от 1998 г., когато бе

публикувано първоо ръководство на ATS по този проблем: (1) в случай, че рН-мониторирането е невъзможно, назначаването на антирефлуксна терапия е задължително при пациенти с клинична симптоматика на ГЕР и ХК; (2) липсата на ефект от приложеното лечение не изключва ГЕР като възможна причина за КШ, преди всичко поради недостатъчната му интензивност; в тези случаи се препоръчва провеждане на диагностични тестове за доказване на рефлукса.

Базирайки се на очевидната хетерогенност на популацията от пациенти, резултат на разнообразните патогенетични механизми и рисков фактори за ГЕР, е ясно, че не всички лекувани ще се повлияят от една и съща терапевтична схема. Множеството проучвания в тази област са показали, че някои пациенти получават подобрене само от антиацидна терапия. Инхибиторите на протонната помпа могат да са ефективни в случаите на неуспех при лечение с  $H_2$ -блокери ( $2 \times 40$  mg поне 12 седмици).<sup>7</sup> Добавянето на диетичен режим и прокинетици терапия може да подобри резултатите от неефективното лечение с инхибитори на протонната помпа. Положителните резултати от лечението се проявяват средно след 8 седмици, но благоприятен ефект може да се отчете и след значително по-продължителен период – месеци. Пациенти, неповлияни от възможно най-разширената консервативна терапия, могат да имат ефект от хирургично лечение.

Един интензифициран медикаментозен режим включва следното: (1) диетичен режим (хранене поне два часа преди сън), при който е необходимо да се избягва прием на кафе, чай, мента, цитрусови плодове, домати, газирани напитки, алкохол, тютюнопушене; мазнините да не надвишават 45 g/24 h; избягване на усилия, увеличаващи вътрекоремното налягане; (2) инхибитори на протонната помпа и прокинетици медикаменти; добавянето на  $H_2$ -антагонист през нощта няма допълнителен благоприятен ефект и не се препоръчва; (3) понеже съпътстващи заболявания (сънна апнея) или прием на медикаменти от групата на нитратите, калциевите антагонисти и прогестерон могат да влошат ГЕР, влиянието на тези фактори трябва да се намалява или елиминира.

Въпреки че мястото на антирефлуксната хирургична терапия не е добре дефинирано, е ясно, че този лечебен метод може да елиминира или сигнификантно да подобри КШ, неповлияна от описаното интензивно консервативно лечение. Пациентите трябва да покриват следните критерии: (1) позитивен тест след 24-часово рН-мониториране; (2) клиничен профил на пациентите, показателен за връзка между ГЕР и ХК; (3) неповлияване на ХК след 3 месеца интензивно лечение при постоянен контрол и измерване на езофагеалното рН; (4) пациентите считат, че ХК нарушава тяхното качество на живот.

Когато диагнозата на ГЕР е поставена след благоприятно терапевтично повлияване на ХК, се установява, че заболяването е една от най-честите причини за този симптом – между 5 и 41%.

### **Поствирална (постинфекционна) кашлица.**

Острите бронхити и катарии на ГДП са с честота около 2-5 годишно при възрастни и 7-10 пъти в училищна възраст. Това го голяма степен обяснява голямото им значение. Освен чисто медицински проблем, те създават значително икономическо бреме на здравните системи. Острата кашлица, като симптом на такава инфекция, е с честота сред кашлящите пациенти от около 40–50% и е със средна продължителност 2 седмици. Данни от публикувани студии показват, че близо 77% от КШ изчезва или отслабва до две седмици след началото на инфекцията на ГДП. Останалите болни се оплакват от по-продължителна КШ, някои даже с месеци. При част от болните има алтернативно обяснение, но при друга част такава обяснение липсва и тези случаи се класифицират като *постинфекционна* или *поствирална кашлица*. Кашлицата е често суха и предизвикана от силен и упорит кашличен рефлекс. При една част КШ отзвучава постепенно спонтанно, а при друга се опитва терапия с инхалаторни кортикостероиди, която е със спорен ефект.

Тук е мястото да споменем за случаите на ХК след неизлекувани инфекции от „атипични“ патогени като *Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*. Често КШ в тези случаи персистира седмици до няколко месеца, особено при деца и погроставащи.<sup>2, 3, 11</sup>

**Кашлица от проблеми в ухото.** Дразнене на ушния клон на блуждаещия нерв (*Arnold's*) стимулира кашличния рефлекс. Този симптом се случва в 2.3% от пациентите. Натрупана ушна кал, чужди тела, течности и косми близо до ушната мембрана могат да активират възникване на КШ. Рядко се срещат съобщения за КШ, предизвикана от патология на средното ухо.<sup>7</sup> Промениците се установяват с отоскопия и отстраняването на дразнителя от ушния канал решава проблема.

**Кашлица при лечение с АСЕ-инхибитори.** До около 10% от пациентите, лекувани с АСЕ-инхибитори, страдат от суха КШ. Както се спомена по-горе, този тип КШ по-често се среща сред жени и причината за тези полови различия е неясна.<sup>7</sup> Рискът е доза-зависим и се поделя еднакво от всички препарати. При спиране на препарата КШ в повечето случаи постепенно изчезва, но понякога това изисква месеци, а при малка част от пациентите дори се задържа ХК. Счита се, че причина за КШ е натрупване на високи концентрации на кашлични медиатори като *брадикинин* и *простагландини* в дихателните пътища. Оскъдни данни сочат, че КШ, свързаната с АСЕ-инхибитори, може да бъде повлияна от инхибитори на циклооксигеназата, тромбоксанови рецепторни антагонисти и инхалаторен *sodium cromoglycate*, но това са рядко използвани препарати в клиничната практика.

**Кашлица при ХОББ.** Хроничната кашлица е чест и мъчителен симптом и при болни с ХОББ. Те често се оплакват от упорита и неефективна

КШ, която е предимно сутрин, но с напрегване на болестта – и през целия ден. При едни КШ е придружена с отделяне на гъсти, лепкави храчки, при други е суха, гразнеща, неповлияваща се от бронходилататори, а при трети може да бъде толкова мъчителна и продължителна, че да доведе до повръщане и синкопални прояви. През нощта КШ може съществено да наруши съня. При всички случаи, ако липсват бронхиектазии, храчките са малко по обем. При липса на инфекция обикновено те са безцветни. В някои случаи храчките в областта на фаринкса са толкова гъсти, че могат да запушат ГДП, да усилят значително задуха и да предизвикат т.нар. *предсмъртно хриптене*, което понякога плаши клиницистите в крайната фаза на ХОББ. В подобни мъчителни случаи на помощ идват наркотичните производни. При упорита пароксизмална КШ могат да се опитат и локални анестетици, за които най-добре е да се прилагат инхалаторно.

**Психогенна кашлица.** Тя е недобре изяснен проблем и трябва да се счита като част от рубриката *неясни случаи на ХК*.

### Терапевтичен подход при хронична кашлица

Терапията на ХК трябва да бъде етиологична, а не емпирично насочена, често – достатъчно продължителна и агресивна до настъпване на ефект. Неспецифичните противокашлични медикаменти не са особено ефективни и рядко помагат. В част от пациентите с тежка и неясна КШ могат да бъдат използвани производни на опиатите. Терапевтичният неуспех често се дължи на грешна диагноза или недостатъчно изчакване на ефекта на провежданата терапия, преди да се премине към друга.

Най-важната терапевтична стъпка в лечението на ХК е прекратяване на тютюнопушенето. При пациенти, които са потърсили помощ по повод мъчителна КШ, само спирането на цигарите е довело до изчезване или значително облекчаване при огромната част от тях (над 94%). Този ефект става по-ясен след 4 седмици въздържание. Ако при изключени специфични причини за КШ пациентът не желае да прекрати пушенето, се провежда антигистаминна медикаментозна терапия.

Противокашличните медикаменти на първи избор, включващи *ipratropium bromide*, *acetylcysteine*, *bromhexine hydrochloride*, някои растителни екстракти (лавангула и др.), променят или количеството, или вискозитета на храчките и по този начин осъществяват, макар и минимален, ефект върху КШ. Тези медикаменти нямат ефект върху центъра на кашлицата. Комбинираната бронходилататорна терапия (пнякога засилва парадоксално КШ) и инхалаторните кортикостероиди могат успешно да повлияят както честотата на КШ, така и мукусната секреция, но терапевтичният отговор има много голяма индивидуална вариабилност. Пациентите с ХОББ и суха КШ трябва да бъдат посъветвани да пият повече течности, за да втечнат секретите от бронхите.

При персистиране на упорита КШ и неефективност на посочените по-горе средства се прибегва до медикаменти, повлияващи центъра на КШ. Те съдържат наркотици (*codeinum phosphoricum* и *morphinum hydrochloricum*) и ненаркотици (*dextromethorphan hydrobromide*, *diphenhydramine hydrochloride*, *caraminophen*). Тези медикаменти трябва да се прилагат с внимание и тясно следене на болните за странични ефекти. Продължително лечение не е препоръчително.

Има и анекдотични съобщения за бърз терапевтичен ефект от приложението на физиотерапевтични техники като контролирана КШ и форсирана експирация, които подобряват бронхиалния клирънс, подобряват общото самочуствие и задуха.

**Заключение.** Хроничната кашлица е чест симптом, дължащ се на разнообразни, понякога нямащи нищо общо с дихателната система, заболявания, което затруднява диагнозата и прави лечението неефективно. Изясняването на причината, породила ХК, е от съществено значение, понеже може да е първа манифестация на тежко белогробно заболяване като бронхогенен карцином, бронхиектазии, интерстициална фиброза и т.н. Това налага агресивно използване на всички диагностични методи. Доброто познаване обаче на целия етиологичен спектър, включващ множество белогробни и извънбелогробни причини, е най-важното условие за осъществяване на правилно поведение.

### Литература

1. Birring SS, D Parker, CE Brightling, et al. Induced sputum inflammatory mediator concentrations in chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 15-19
2. Hagiwara K, K Ouchi, N Tashiro, et al. An epidemic of pertussis-like illness caused by *Chlamydia pneumoniae*. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 271-275
3. Hallander HO, J Gnarp, H Gnarp, et al. *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* and persistent cough in children. *Scand J Infect Dis* 1999; 31: 281-286
4. Irwin RS, JK Zawacki, FJ Curley, et al. Chronic cough as the sole presenting feature of gastroesophageal reflux. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1294-1300
5. Irwin RS, MH Baumann, DC Bolser. Diagnosis and Management of Cough. Executive Summary. *Chest* 2006; 129:1-23
6. Janson A, et al. Determinations of cough in young adults participating in the European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J* 2001; 18: 647-654
7. Morice AH and committee members (ERS TASK FORCE). The diagnosis and management of chronic cough. *Eur Respir J* 2004; 24: 481-492
8. Morice AH. Chronic cough: diagnosis, treatment and psychological consequences. *Breathe* 2006; 2: 165-174
9. Morice AH, L McGarvey, I Pavord. Recommendations for the management of cough in adults. *Thorax* 2006; 61; Suppl.
10. Pavord JD. Chronic cough. In: Respiratory medicine. Specialist handbook. J. Paul Dilworth, David R. Baldwin. Harwood academic publishers, 2001: 591-603
11. Wright SW, KM Edwards, MD Decker, et al. Prevalence of positive serology for acute *Chlamydia pneumoniae* infection in emergency department patients with persistent cough. *Acad Emerg Med* 1997; 4: 179-183
12. Zackon H. Pulmonary Differential Diagnosis, 2000: 172-175

*Информацията в тази статия е обзор на данни, изложени в ръководствата на Европейската респираторна асоциация (ERS), 2004, Британската торакална асоциация (BTS), 2006, и последното допълнено ръководство на Американската торакална асоциация (ATS), 2006, третиращи проблема хронична кашлица.*