

# Kosulys ir gastroezofaginis refliuksas: mechanizmai

Giovanni A. Fontana MD, FRCP

Florencijos universiteto Vidaus ligų klinikos Imunoalergologijos, kvėpavimo medicinos ir ląstelių terapijos skyrius, Italija

**Reikšminiai žodžiai:** kosulys, gastroezofaginis refliuksas, refliuksu sukulto kosulio mechanizmai.

**Santrauka.** Kosulys yra vienas iš dažniausių nusiskundimų, dėl kurio suaugę asmenys kreipiasi į gydytoją. Gastroezofaginis refliuksas (GER) – tai skrandžio turinio grįžimas į stemplę, kuris pasitaiko beveik visiems sveikiems žmonėms, tačiau dažniausiai nesukelia jokių simptomų ar diskomforto. Kai GER lydi simptomai ar diskomfortas, jis jau ne fiziologinis ir vadinamas gastroezofaginio refliuksu liga. Kosulys esant refliuksui daugeliui pacientų gali būti paaiškinamas skirtingais mechanizmais. Kai kurie iš jų yra aki-vaizdūs (pvz., aspiracija), o kitiems reikia papildomų tyrinėjimų ir įrodymų. Neabejotinai tam tikriems pacientams skrandžio turinio aspiracija ar mikroaspiracija yra pagrindinė kosulio priežastis. Neurogeniniai mechanizmai, refleksiškai reaguojantys į stemplės sekreto parūgštėjimą, gali sukelti kvėpavimo takų pakitimus ir respiracinius simptomus, įskaitant kosulį. Centrinis kosulio reflekso įsijautrinimas, kaip atsakas į „lėtinį“ stemplės gleivinės dirginimą rūgštimi ar ne rūgštimi, refliuksą patiriantiems asmenims gali būti bendras padidėjusio kosulio reflekso jautrumo genezės mechanizmas, nors ir nepriežastinis.

Kosulys yra vienas iš dažniausių nusiskundimų, dėl kurio suaugę asmenys kreipiasi į gydytoją. Paprastai kosulys būna trumpalaikis, savaime praeinantis simptomas, tačiau kai kada jis gali tapti nuolatiniu. Kosulio refleksas reguliuojamas klajoklio nervo (*n. vagus*), todėl gali kilti bet kurioje šio nervo eigos vietoje. Kosulys, užsitęsęs ilgiau kaip 3 savaites, laikomas lėtiniu [1]; dažniausių lėtinio kosulio priežastinių veiksnių ir jų gydymo analizė yra daugelio puikių apžvalginių straipsnių ir publikuotų gairių dėmesio objektas [1–4].

Gastroezofaginis refliuksas (GER) – tai skrandžio turinio grįžimas į stemplę, kuris pasitaiko beveik visiems sveikiems žmonėms, tačiau dažniausiai nesukelia jokių simptomų ar diskomforto. Kai GER lydi simptomai ar diskomfortas, jis jau ne fiziologinis, o laikomas gastroezofaginio refliuksu liga (GERL). Remiantis naujausiomis gairėmis, GERL yra tada, kai skrandžio turinio refliuksas sukelia varginančius simptomus ir/ar komplikacijas [5].

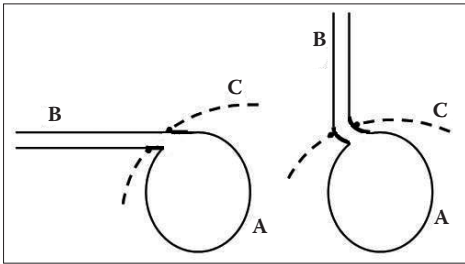
Kitas svarbus kliniškas objektas – laringofaringinis refliuksas (LFR), t. y. skrandžio turinio regurgitacija į viršutinius kvėpavimo ir virškinamojo trakto takus [6, 7]. Iki šios nėra neaišku, ar LFR yra atskiras kliniškas reiškinys, kuriam būdingos tam tikros patofiziologinės ypatybės, ar tam tikra GERL išraiška, apimanti viršutinius kvėpavimo takus ir kaklo struktūras. Kadangi GER ir LFR abu gali sukelti respiracinius simptomus, kaip antai kosulį, šiame straipsnyje jie aprašomi kaip ta pati patologija.

## KODĖL REFLIUKSAS TOKS DAŽNAS

GERL paplitimas stiprios ekonomikos šalyse yra apie 10–20 proc. [8]. Apžvelgus „simptominius apibrėžimus“, matyti, kad GERL susijęs su padidėjusia ekstraefofaginių sindromų rizika, įskaitant lėtinę obstrukcinę plaučių ligą (LOPL), astmą, lėtinį kosulį, laringitą ir krūtinės skausmą [8]. Jungtinėje Karalystėje atliktu tyrimu buvo nustatyta, kad diagnozavus GERL per pirmuosius metus padidėja tikimybė, kad bus pirmą kartą diagnozuotas kosulys, sinusitas ar krūtinės skausmas; sąsajos su plaučių uždegimu, astma, LOPL, laringitu, užkimimu ir otitu nebuvo statistškai reikšmingos [9]. JAV atliktos kohortinės suaugusių žmonių studijos parodė, kad GERL simptomai kartą per mėnesį būna beveik 50 proc. suaugusiųjų, o kartą per savaitę – beveik 20 proc. Jų duomenimis, 21–41 proc. lėtinio kosulio atvejų susiję su GERL [10]. Sistemine apžvalga, kuriai naudoti apžvalginiai straipsniai iš Bendrosios praktikos tyrimų duomenų bazės (angl. *General Practice Research Database*) [11], nustatyta, kad 1996 metais GERL dažnumas pirminės sveikatos priežiūros grandyje buvo 4,5 naujų atvejų 1000 gyventojų per metus, o GERL diagnozė buvo susijusi su padidėjusia kitų ligų, įskaitant ir lėtinį kosulį, rizika. Didelį paplitimą sąlygojo tiek fiziologiniai veiksniai, tiek ir patologinės būklės. Gerai žinoma [12], kad sveikiems ir ser-

gantiesiems GERL refliuksu epizodus sąlygoja tranzitorinė apatinės stemplės dalies relaksacija (TASR). Detaliai veiksniai, turintys įtakos apatinio stemplės rauko (ASR) funkcijai kontroliuoti, bus nagrinėjami toliau šiame straipsnyje. Reikėtų pabrėžti, kad fiziologiniai veiksniai, pavyzdžiui, dvikojų stemplės ir skrandžio jungties anatomijos ypatumai, gravitacinės jėgos, sukeltos stovimos dvikojų padėties, balso atsiradimo poveikis ASR funkcijai, gali skatinti refliuksu epizodus ir su refliuksu susijusius stemplės ir ne stemplės simptomus. Kitaip nei keturkojų, kurių stemplė jungiasi su skrandžiu 90° kampu, dvikojų gastroezofaginė jungtis yra J formos (1 pav.), todėl stemplė jungiasi su skrandžiu išilgai vertikalių linijos. Spėjama, kad skirtinga dvikojų ir keturkojų gastroezofaginės jungties anatomija ir turi įtakos refliuksu atsiradimui. Tikriausiai keturkojų 90° jungtis tarp stemplės ir skrandžio yra daug veiksmingesnis fiziologinis barjeras refliuksui nei dvikojų vertikali gastroezofaginė jungties padėtis. Kita vertus, dvikojų stovima padėtis gali iš dalies apsaugoti nuo skrandžio turinio refliuksu į stemplę dėl gravitacinių jėgų (1 pav.).

ASR yra fiziologinis raukas, 3–4 cm toniškai susitraukiančių lygiųjų raumenų plotas stemplės distaliniame gale [12]. Anotomiškai ši zona labiausiai atitinka distalinę stemplės dalį ir yra 2–3 kartus storesnė nei proksimalinė stemplės siena. Diafragmos kojų skai-

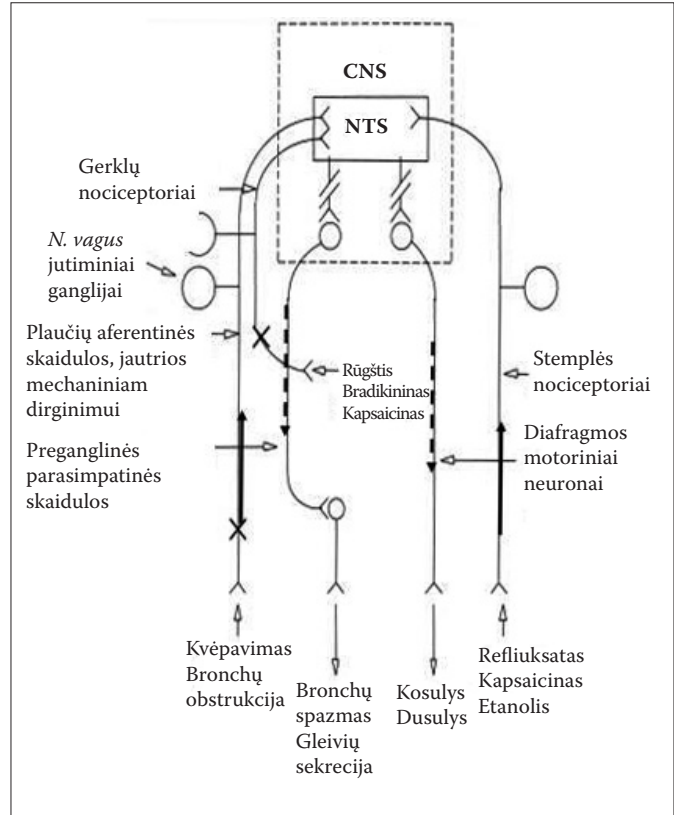


**1 pav.** KETURKOJŲ IR DVIKOJŲ GASTROEZOFAGINĖS JUNGTIĖS SCHEMA  
90° keturkojų jungtis ir gravitacinis gradientas dėl vertikalios dvikojų padėties gali būti refliukso epizodų atsiradimą lemiantys veiksniai.  
A – skrandis; B – stemplė; C – diafragma (punktyrinė linija).

dulos, kurios apgaubia ASR distalinėje stemplės dalyje, jungiasi su ASR per frenozofaginę raištį. Diafragmos susitraukimai padidina vidinį slėgį pilvo ertmėje, tačiau tuo pat metu užkerta kelią skrandžio turinio refliuksui į stemplę, perduodant diafragmos raumenų tonusą stemplei, ir taip padidėja jungties spaudimas. Kai diafragma dalyvauja atliekant kitas funkcijas, pavyzdžiui, išgaunant balsą, jos įtaka jungties spaudimui sumažėja, todėl gali įvykti refliukas. Fonacija yra išskirtinė žmonių savybė. Šis ypatumas paaiškina didelį refliukso dažnumą žmonių populiacijoje ir dažną refliuksinio kosulio pablogėjimą kalbant [13].

**REFLIUKSAS IR KOSULYS: PRIEŽASTIS AR ŠAŠAJA**

Gerai žinoma, kad stempliniai ir nestempliniai refliukso simptomai dažnai pasireiškia pacientams, kurie skundžiasi švokštumu ar lėtiniu kosuliu. Tačiau nėra aišku, ar respiracinius simptomus ir refliuksą sieja priežastinis ryšys ar tarpusavio sąveika. Respiratologų ir gastroenterologų draugijų gairės apie suaugusiųjų kvėpavimo takų simptomų ir refliukso tarpusavio ryšį yra prieštaringos. Paprastai gastroenterologai nelinkę susieti viršutinių kvėpavimo takų simptomų su GERL [5, 6, 14]. Kai kuriose gairėse teigiama, kad „kosulys, švokštimas, užkimimas ar gerklės skausmas gali atsirasti refliuksą patiriantiems asmenims ir yra atsitiktiniai. Nėra aišku, kokia refliukso reikšmė šiems nespecifiniams simptomams pasireikšti, tačiau jie būna tik mažumai asmenų“ [14]. Priešingai, respiratologų gairės dažniausiai patvirtina priežasties ir padarinio ryšį [3, 4]. Naujausiuose pranešimuose apie akivaizdų refliukso sukeltą kosulį teigiama, kad „neabejotinai, skrandžio turinio refliuksas yra svarbi lėtinio kosulio priežastis. Kai kada tai galbūt svarbiausia priežastis“ [13]. Šis prieštaringas požiūris gali būti susijęs su skirtingu pulmonologų ir gastroenterologų pacientų kontingentu. Keletas mažų, vis dar neaprašytų studijų, atliktų mūsų universitetinėje ligoninėje, patvirtino tokią tikimybę. Lėtiniu kosulio besiskundžiantiems asmenims, kurie kreipėsi į tretinio lygmens kosulio kliniką, refliukso simptomai, tipiniai ar netipiniai, buvo nustatyti 80 proc. atvejų (lentelė). Tuo tarpu lėtinis kosulys nustatytas tik 16 proc. pacientų, kurie skundėsi refliukso simptomais ir kreipėsi į funkcinį ligų gastroenterologijos skyrių (lentelė). Taigi pulmonologai ir gastroenterologai gydo skirtingų grupių pacientus: mažuma pacientų, kurie kreipiasi į gastroenterologus dėl refliukso, skundžiasi lėtiniu kosuliu, tačiau dauguma pacientų, besiskundžiančių lėtiniu kosuliu ir refliuksu gydomi kosulio klinikoje. Neginčijamai didelis refliukso dažnumas pacientų, kurie kreipiasi į pulmonologus, grupėje paaiškina, kodėl labai paplitusi nuomonė, kad GER ir lėtinis kosulys yra susiję



**2 pav.** SENSORINIŲ IR MOTORINIŲ SKAIDULŲ, DALYVAUJANČIŲ KYLANT KOSULIO REFLEKSUI, SCHEMA

Aferentinės skaidulos (ištinis linijos), kylančios iš kvėpavimo takų ir viršutinės virškinamojo trakto dalies; eferentiniai nervai (punktyrinės linijos), įskaitant klajoklio nervą, inervuojantys bronchų lygiuosius raumenis, bronchų kraujagysles ir gleivinės liaukas, taip pat diafragminio nervo motorines skaidulas inervuojančios diafragmą.

priežastiniu ryšiu, tačiau patofiziologiniai šio ryšio mechanizmai galbūt niekada nebus iki galo išsiaiškinti.

**GALIMI REFLIUKSINIO KOSULIO MECHANIZMAI**

Priežastinius ryšius, *De Principiis Naturae*, Tomas Akvinietis apibūdino taip: „Ignis enim generat ignem, ergo ignis est causa efficiens in quantum generat“ („Ugnis sukelia ugnį, todėl ugnis yra priežastis, nes ji pati ją sukuria“). Mažiausiai du skirtingi ir nesuderinami mechanizmai gali paaiškinti, kaip refliuksas gali „sukelti“ (sukeliančios priežastys) kosulį: tai skrandžio turinio aspiracija ir klajoklio nervo reguliuojamas stemplinis-tracheobronchinis refleksas [15]. Esant aspiracijai, dažnai pastebima refliukso sąlygotų virškinamojo trakto simptomų, kaip antai rėmuo, regurgitacija, rūgštumo skonis burnoje, odinofagija, dispepsija, naktinis prakaitavimas, krūtinės skausmas ir kėšnis gerklėje pojūtis [16]. Aspiracijai kartojantis, gali atsirasti šių faringolaringinių simptomų: disfonija, užkimimas, gerklės skausmas, taip pat dantenu uždegimas ir dantų emalio erozija [17]. Pacientai, kuriems vyksta aspiracija į plaučius, gali skųstis krūtinės skausmu, dusuliu, skrepliavimu ir švokštumu [18]. Aspiracijos teorija visiškai atitinka Tomo Akviniečio filosofiją; visa mokslo bendruomenė neabejotinai sutinka, kad aspiracija yra kosulio priežastinis veiksnys ir šis mechanizmas daugiau nebus gvildinamas [18, 19]. Tačiau ar aspiracija – vienintelis patogenezinis mechanizmas visais refliukso sukeltais kosulio atvejais? Carney su kolegomis, ištyrę 30 kosinčių pacientų indukuotus skreplius, kuriuose vertino lipidų turinčius makrofagus, kaip aspiracijos žymenis, paneigė aspiraciją esant kosulio mechanizmu [20].

**lentelė.** 25-IJŲ PACIENTŲ, KURIE KREIPĖSI Į TRETINIO LYGMENS KLINIKAS DĖL LĒTINIO KOSULIO AR GERL, DEMOGRAFINIAI DUOMENYS IR SIMPTOMAI

	Kosulio klinika	Gastroenterologijos klinika
Lytis (V/M)	7/18	14/11
Amžiaus vidurkis (ribos)	58,2 (16–86) m.	48,2 (22–81) m.
Kosulio balų vidurkis (0–9)	6,1	NA
Vidutinė trukmė (ribos)	8,9 (0,5–40,0) m.	NA
Stemplės simptomai	20 proc.	88 proc.
GERL*	80 proc.	100 proc.
Lėtinis kosulys	100 proc.	16 proc.
Astmos sindromas*§	26 proc.	8 proc.
Rinosinusitas*	13 proc.	4 proc.

\* Vienas ar kartu su kitais simptomais; § įskaitant astmą, kosulio astmą ir eozinofilinį bronchitą, NA – netirta.

Antras kosulio patogenezinis mechanizmas, esant GER, leidžia manyti, kad rūgštiniai/nerūgštiniai veiksniai, dirgindami stemplės gleivinę, refleksiškai sukelia kosulį. Gerai žinoma, kad stemplės jutiminiai nervai reaguoja į stemplės gleivinės dirginimą rūgščiu turiniu. Pavyzdžiui, Irwino ir bendradarbių atlikti tyrimai [21], naudojant dvikanalį pH matuoklį, parodė, kad kosulį sukelia proksimalinės ir distalinės stemplės gleivinės dirginimas rūgštimi. Ing su kolegomis [22] nustatė, kad pacientams kosulys daug dažniau pasireiškė, kai distalinė stemplės dalis buvo dirginama rūgštimi nei fiziologiniu druskos tirpalu. Šis rūgščių sukeltas kosulys gali būti blokuojamas lidokaino infuzijomis į distalinę stemplės dalį [22]. Tačiau stemplės dirginimas rūgščiu turiniu nėra vienintelė kosulio priežastis esant GER. Sutrikusi stemplės motorika taip pat gali būti svarbus veiksnys „stemplinio“ kosulio patogenezėje [23].

Tyrimai rodo, kad GER yra susijęs su kvėpavimo takų uždegimu. Todėl jis gali būti svarbus respiracinių sutrikimų, pavyzdžiui, astmos priepuolio, priežastiniu veiksniumi [24, 24]. Čia svarbiausią vaidmenį vaidina klajoklio nervo reguliuojamas neurogeninis uždegimas [26]. Tokią prielaidą patvirtina tai, kad sergantiesiems astma ir refliuksiniu kosuliu besiskundžiantiems asmenims kvėpavimo takuose nustatytas padidėjęs tachikininų kiekis. Tai rodo, kad šių asmenų kvėpavimo takų juntamųjų nervų aktyvumas yra padidėjęs [27].

Daugelis pacientų, patiriančių GER, niekada nekosti [5] (lentelė), GER ne visada sukelia kosulį. Todėl refliuksas nevisiškai atitinka Tomo Akviniečio būtiną sąlygą, kad būtų laikomas refleksinio kosulio „priežastiniu veiksniumi“, o tai leidžia daryti prielaidą, kad refliukso sukeltas kosulys vargu ar yra refleksinis kosulys, netgi jei šis mechanizmas gali būti svarbus kai kuriomis aplinkybėmis.

Alternatyvus paaiškinimas, kodėl lėtinio kosulio varginami asmenys dažnai skundžiasi ir refliuksui būdingais simptomais yra toks: rūgštus turinys, būdamas stemplėje, sukelia funkcinis kosulio refleksio lanko pokyčius, provokuodamas juos bet kurioje šio refleksio lanko dalyje, tiksliau – kvėpavimo takų sensorinių nervų galūnelių ir laidų perduodančių impulsą į CNS; galbūt GER daro poveikį ir motorinėms nervinių skaidulų galūnelėms, tačiau tai tik teorija, kuri nėra įrodyta. Stemplės neuroanatominė sensorinė-motorinė inervacija, sąveika tarp klajoklio

nervo skrandžio-stemplės ir kvėpavimo organų neuronų pailgosiose smegenyse pavaizduota 2 paveiksle.

Įsijautrinimas – tai padidėjęs aferentinio nervo aktyvumas nepakitusiam dirgikliui. Įsijautrinimas gali kilti dviem pagrindiniais būdais: periferiniu ir centru [28]. Centrinis įsijautrinimas apibūdinamas kaip sutrikusi neurono funkcija, kuriai būdinga padidėjęs receptinis laukas, sukeliantis spontaniškus sužadinimus ar didesnę sužadinimo dažnumą, arba jautrumas dirgikliui, kuris anksčiau nesukeldavo sužadinimo [29]. Nugaros smegenyse centrinis įsijautrinimas atsiranda pats savaime kaip padidėjęs posinapsinis jaudrumas antros eilės neuronų po stipraus aferentinių nocicepsinių skaidulų stimuliavimo [29]. Taip antros eilės neuronų dirginimo slenkstis sumažėja, ir paprastai sužadinimo nesukeliantys dirgikliai gali šiuos neuronus aktyvinti [30]. Nėra visiškai aišku, ar centrinis įsijautrinimas sąlygoja padidėjusį kosulio refleksio jautrumą daugeliui pacientų, turinčių GER. Tačiau tokia tikimybė yra ir galbūt bus patvirtinta, kad stemplės jutiminiai nervai užsibaigia tuose pačiuose srityse, kurios priima impulsus iš kvėpavimo takų jutiminių nervų [31]. Vis dėlto kosulio refleksas yra disreguluotas GER atvejais [16]. Nėra aišku, ar šis kosulio refleksio reguliavimo sutrikimas ar įsijautrinimas kyla periferijoje ar CNS, ar ir ten, ir ten. Galbūt individualiais atvejais vyrauja viena ar kita įsijautrinimo forma, ir tai turi reikšmės konkrečioje klinikinėje situacijoje. Centrinis įsijautrinimas negali būti suprantamas kaip priežastinis veiksnys *per sė*; jis mažina kosulio refleksio jautrumo slenkstį didindamas atsaką prieš tai neefektyviems dirgikliams [28, 29].

#### COUGH AND GASTROESOPHAGEAL REFLUX: THE MECHANISMS.

GIOVANNI A. FONTANA MD, FRCP

DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE, SECTION OF IMMUNOALLERGOLOGY, RESPIRATORY MEDICINE, AND CELL THERAPY, UNIVERSITY OF FLORENCE, ITALY

**Key words:** cough, gastroesophageal reflux, mechanisms of reflux cough.  
**Summary.** Cough is the most common presenting complaint in adults seeking medical treatment in an ambulatory setting. Gastro-esophageal reflux (GER) of gastric contents into the esophagus occurs in virtually all normal subjects and most often causes no symptom or discomfort. However, when GER is accompanied by symptoms or discomfort, it becomes non-physiological and is termed gastro-esophageal reflux disease. It seems therefore that the coexistence of reflux and cough in many patients can likely be plained on the basis of different mechanisms some of which are obvious (i. e. aspiration) whilst others require confirmatory investigations. There is no doubt that aspiration or micro-aspiration of gastric content represent an effective cause of cough in a well-delineated minority of patients. In other instances, neurogenic mechanisms reflexly acting in response to esophageal acidification may result in airway changes and respiratory symptoms including cough. Central sensitization of the cough reflex in response to “chronic” acid or non-acid exposure of the esophageal mucosa in refluxers may represent an unifying mechanism that, although not causative, exerts an important facilitatory effect on the genesis of a hypertussive state.

#### LITERATŪRA

1. Morice AH, Fontana GA, Sovijarvi AR, Pistolesi M, Chung KF, Widdicombe J, O’Connell F, Geppetti P, Gronke L, De Jongste J, Belvisi M, Dicpinigaitis P, Fischer A, McGarvey L, Fokkens WJ, Kastelik J; ERS Task Force. The diagnosis and management of chronic cough. *Eur Respir J* 2004, 24(3): 481-492.

*Kiti literatūros šaltiniai redakcijoje (iš viso 31).*