

Wanda Lubczyńska-Kowalska, Jerzy Kotz,
Jadwiga Łapińska, Marek Houszka, Maria Rybak,
Leopold Cyganik, Krystyna Wieczorkowska,
Krystyna Wachowska

WPLYW SUKRALFATU (VENTER) NA OBRAZ KLINICZNY,
GASTROSKOPOWY, MORFOLOGICZNY I HISTOENZYMO-
LOGICZNY BŁONY ŚLUZOWEJ ŻOŁĄDKA
W PRZEWLEKŁYM ALKOHOLIŹMIE.

Wstęp

W ostatnich latach coraz większą uwagę poświęca się chorobie alkoholowej. Szczególnie wiele prac dotyczy oddziaływania etanolu na układ nerwowy, układ krążenia, gonady, wątrobę i trzustkę. W mniejszym stopniu zajmowano się wpływem alkoholu na górny odcinek przewodu pokarmowego.

Etanol działa bezpośrednio uszkadzająco na tkanki, wywołuje odwodnienie komórek, zaburza procesy oksydacyjne, tlenową fosforylację, aktywny transport i procesy wydzielnicze komórek (28). Pośredni wpływ etanolu objawia się działaniem aldehydu octowego powstałego przy współudziale dehydrogenazy alkoholowej (ADH), katalazy i tzw. mikrosomalnego układu utleniania alkoholu MEOS (17, 18). Acetaldehyd działa toksycznie, wywołując głębokie zaburzenia w metabolizmie komórkowym. Wykazano również, że etanol powoduje zaburzenia immunologiczne. Upośledza mobilizację granulocytów przy stymulacji antygenowej, obniża aktywność hemotaksji, powoduje inaktywację makrofagów oraz zmniejsza liczbę limfocytów T (15). Równocześnie osłabia odporność komórek na rozmaite czynniki m.in. wirusy wywierając wpływ kancerogeny

(23, 27). Alkohol jest silnym aktywatorem osi przysadkowo-nadnerczowej (7, 19) oraz czynnikiem pobudzającym czynność tarczycy wyrażającym się wzrostem wydzielania tyroksyny (20).

Picie alkoholu prowadzi do bezpośredniego kontaktu etanolu z błoną śluzową przewodu pokarmowego. Można więc oczekiwać, że różnorodne toksyczne działanie alkoholu może powodować uszkodzenie anatomiczne i czynnościowe błony śluzowej przewodu pokarmowego, objawiające się zmianami morfologicznymi oraz zaburzeniami trawienia, wchłaniania, wydzielania oraz zaburzeniami motoryki.

Poprzednie nasze badania eksperymentalne, dotyczące wpływu jednorazowej dawki 96 % oraz 48 % etanolu na błonę śluzową żołądka szczurów, wykazały charakterystyczny zespół zmian morfologicznych i histoenzymologicznych w przebiegu uszkodzenia i następnej regeneracji błony śluzowej (12, 13, 14). Obecne doniesienie dotyczy roli alkoholu w etiologii zapaleń błony śluzowej żołądka w przewlekłym alkoholizmie u ludzi. Przeprowadzone wstępne badania wykazały u większości uzależnionych upośledzenie funkcji wydzielniczej nieżyłowo zmienionej pod wpływem alkoholu, błony śluzowej żołądka. Wobec czego przyjęto, że leczenie tych stanów powinno polegać na stosowaniu leków osłaniających błonę śluzową. Jako lek osłaniający wybrano sukralfat (sucralfate, Venter, firmy KRKA). Jest to sól glinowa sulfonowanej sacharozy działająca ochronnie i regenerująco na błonę śluzową żołądka i dwunastnicy w obecności białka uwolnionego z uszkodzonej błony śluzowej tworząc w środowisku kwaśnym kompleksowy związek działający terapeutycznie. Zmniejsza też aktywność pepsyny w około 30 %.

Materiał kliniczny i metody badań

Badania porównawcze objęły 46 osób, które podzielono na trzy grupy. Grupę pierwszą, leczoną preparatem Venter, stanowiło 25 osób w wieku od 20-50 lat (średnio 37,4 lat przy czym 15 osób znajdowało się w przedziale wieku od 25 do 35 lat, a 10 w przedziale wieku od 36 do 50 lat) leczonych w Ośrodku Leczenia Odwykowego (OLO) na Oddziale Detoksykacyjno-Diagnostycznym Specjalistycznego Zespołu Psychiatrycznego Opieki Zdrowotnej.¹

¹ Dyrektor, dr Leopold Cyganik

Chorzy do leczenia w Ośrodku zgłaszali się sami lub byli doprowadzeni po "ciągu" picia. Czas trwania nałogu wynosił od 5 do 28 lat (średnio 12,7 lata). Większość badanych piła głównie alkohol 40%, zaczynając "ciąg alkoholowy" od picia piwa, a następnie pijąc wódkę w ilości od 0,5 do 1,5 l dziennie w kilku porcjach wypijanych w odstępach kilkugodzinnych. Uzależnieni rozpoczynali picie alkoholu rano na czczo. Niezależnie od tolerancji pierwszej porcji alkoholu, badani pili najczęściej przez cały dzień do późnej nocy upijając się niekiedy do nieprzytomności kilka razy dziennie. Odczuwali oni przykro i brutalnie zmniejszenie stężenia alkoholu we krwi i określali w przybliżeniu godziny przymusu dalszego picia. Podczas ciągu alkoholowego chorzy pili pierwszego dnia więcej alkoholu (od 0,5 do 1,5 l), a w następnych mniejsze jego ilości. Większość badanych odczuwała tępe bóle w nadbrzuszu, związane z piciem alkoholu lub/i wymiotami. Poza dolegliwościami i schorzeniami związanymi z nadużywaniem alkoholu, jeden z badanych przeszedł operację polipa odbytu, inny usunięcie jądra z powodu guza. Jeden z badanych cierpiał na nadciśnienie w przebiegu procesu miażdżycowego. Ponadto w wywiadzie badani podawali częste urazy ciała wskutek pobicia lub urazów komunikacyjnych.

Po zgłoszeniu się do Ośrodka Lecznictwa Odwykowego (OLO) u wszystkich badanych pojawił się zespół alkoholowych objawów abstynencji (AOA), na który składały się objawy niepokoju, lęku, zaburzeń snu, sny koszmarne, zlewne poty, wyższe ciśnienia tętniczego krwi, tachykardia, brak ładnienia, kurcze mięśniowe oraz objawy związane z organicznymi zmianami poalkoholowymi w moczu i surowicy krwi. W czasie pobytu w OLO chorzy nie pili alkoholu. Przebywali w salach 4-ro osobowych, początkowo leżąc lub niepokojnie chodząc po sali. Obserwowano również zachowania agresywne lub depresyjne. Po kilkudniowym okresie zaostzonych objawów AOA w czasie którego zażywali: diazepam (Relanium), hemineurinę, doksepinę (Sinequan) oraz nieco rzadziej: oksezapam, nitrazepam, promazyne, pernazynę, haloperidol, klorazepat (tranxene), amizepinę, fenaktiil, zaczęli brać udział w terapii słownej, prowadzonej przez socjologów, psychologów, pedagogów oraz lekarzy.

Osoby uzależnione przebywające w OLO kierowane były do Kliniki Gastroenterologicznej - po ustąpieniu zespołu abstynencji tj.

w czasie od 4 do 8 dni po przyjęciu na oddział. U wszystkich wykonywano badanie gastroskopowe oraz badanie wydzielania żołądkowego w teście Kay'a. Podczas gastrokopii pobierano drogą biopsji po 2 wycinki z okolicy przyodzwernikowej i trzonu do badania histopatologicznego i histoenzymologicznego. Bezpośrednio po pobraniu bioptatów materiał ten zamrażano w suchym lodzie a następnie wykonywano seryjne skrawki kriostatowe. Przeprowadzano reakcję w kierunku na dehydrogenazę bursztynianową (SDH) oraz na adenozynotrójfosfatazę (ATP-azę) metodą Wachstein-Maisela (1, 2). Seryjne skrawki kriostatowe z tego samego materiału barwiono hematoksyliną i eozyną.

Po przeprowadzeniu wstępnych badań podawano uzależnionym Grupy 1 sukralfat 4 razy dziennie po 1 tabl. przed posiłkiem przez okres 1 miesiąca. Większość badanych po 3-4 dniowym pobycie w Klinice wracała do leczenia w OLO. Po 30-tu dniach leczenia badani zgłaszali się do Kliniki Gastrologicznej do analogicznych jak wstępne, badań kontrolnych wraz z powtórным pobraniem wycinków do badań histopatologicznych i histoenzymologicznych.

Podczas gastrokopii oraz przy ocenie histopatologicznej i histoenzymologicznej porównywano wyniki badań przed i po leczeniu.

Grupę 2 kontrolną alkoholików, nie leczoną sukralfatem stanowiło 15 osób w wieku od 30-47 lat.

Chorzy tej grupy w czasie przebywania przez 30 dni w OLO nie pili alkoholu i nie byli leczeni sukralfatem. Czas trwania nałogu wynosił w tej grupie od 5-25 lat (średnio 13 lat) a sposób picia alkoholu jak również jego ilość była zbliżona do obserwowanej w grupie 1. Większość badanych grupy 2 skarżyła się na pobołowanie w nadbrzuszu i zgagę związaną z piciem alkoholu. Jeden z badanych od 7 lat chorował na chorobę wrzodową. W badaniach wstępnych grupę tą połączono z grupą 1 jako jednorodną.

Badania gastroskopowe, wydzielania żołądkowego w teście Kay'a, pobieranie bioptatów do badań histopatologicznych i histoenzymologicznych wykonywano u pacjentów w takich samych przedziałach czasu i w ten sam sposób jak w grupie 1 leczonej.

Grupę 3 kontrolną dla porównawczych badań histopatologicznych i histoenzymologicznych oraz klinicznych stanowiło 6 zdrowych abstynentów w wieku od 26 do 47 lat, bez dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego. W grupie tej bioptaty pobierano jedno-

razowo. Na wykonanie badań uzyskano zgodę wszystkich, informowanych o celu badań, osób.

Tabela 1

Grupy badane

Osoby badane	Liczba badanych	Wiek
Grupa 1 Uzależnieni leczenia sukralfatem	25	20-50
Grupa 2 Uzależnieni (w okresie abstynencji) nie leczenia Sukralfatem	15	30-47
Grupa 3 Z d r o w i	6	23-48

Wyniki badań

Badania wstępne - obraz gastroskopowy i wydzielanie żołądkowe w teście Kay'a.

Grupa 1

U wszystkich uzależnionych pijących wysokoprocentowy alkohol wykazano podczas badania gastroskopowego zmiany świadczące o różnie nasilonym przewlekłym stanie zapalnym błony śluzowej żołądka. W 2 przypadkach uwidoczono obecność 2-4 nadżerek błony śluzowej, w 10 przypadkach stwierdzono równocześnie zmiany makroskopowe mogące sugerować zapalenie błony śluzowej dwunastnicy (przekrwienie, rozpulchnienie błony śluzowej opuszki dwunastniczej, nadmierny rysunek poszerzonych naczyń krwionośnych, w 4 przypadkach nadżerki błony śluzowej). Ponadto stwierdzono u 5 badanych objawy refluxu dwunastniczo-żołądkowego z zarzucaniem żółci do żołądka oraz w 20 przypadkach reflux żołądkowo-przełykowy. U prawie wszystkich badanych (21 osób) stwierdzono również inne objawy dysfunkcji wpustu, polegające na jego

długotrwałym rozwarciu utrzymującym się przez 2-4 minuty, a nawet dłużej (u 4 badanych obserwację musiano zakończyć po 4 minutach na żądanie badanego). W 8 przypadkach wykazano również makroskopowe zmiany zapalne w przełyku, z widocznymi nadżerkami w dolnej części przełyku u 4 osób oraz białawymi nalotami włókniaka u kolejnych 3 osób. U 6 osób obserwowano płatowe oddzieranie się warstwy nabłonka przy pobieraniu wycinków, obnażające na przestrzeni kilku milimetrów (poza miejscem pobrania) warstwę właściwą śluzówki.

Badanie wydzielania żołądkowego w teście Kay'a wykazywało u wszystkich badanych zarówno zmniejszenie kwaśności (średnio: BAO 2 mEq/l, MAO 8,2 mEq/l z rozrzutem tej ostatniej wartości od 4,8 do 12 mEq/l) jak i soczności (średnio dla BAO 27 ± 10 ml dla MAO 34 ± 12 ml).

Grupa 2

Wśród uzależnionych tej grupy, podobnie jak w grupie pierwszej, badania gastroskopowe wykazały różnie nasilone objawy przewlekłych lub przewlekłych zaostzonych zmian zapalnych błony śluzowej żołądka i dwunastnicy. U 3 spośród 15-tu badanych obserwowano ponadto obecność 2-4 nadżerek błony śluzowej. U 8 badanych stwierdzono zmiany makroskopowe, mogące sugerować zapalenie błony śluzowej dwunastnicy (przekrwienie, rozpulchnienie błony śluzowej opuszki dwunastnicy, nadmierny rysunek poszerzonych naczyń krwionośnych, w 2 przypadkach nadżerki błony śluzowej). U 1 z badanych stwierdzono polip (na wąskiej szypule), u 5 reflux dwunastniczo-żołądkowy, a u 10 reflux żołądkowo-przełykowy. U około 70 % badanych obserwowano również inne objawy dysfunkcji wpustu, podobnie jak to stwierdzano podczas badania uzależnionych grupy pierwszej. W 5 przypadkach wykazano makroskopowe zmiany zapalne przełyku.

Badanie wydzielania żołądkowego w teście Kay'a wykazało u 14 spośród 15 badanych zmniejszenie kwaśności (średnio BAO - 2,5 mEq/l, MAO - 8,7 mEq/l) z rozrzutem tej ostatniej wartości od 4,2 do 14 mEq/l jak i soczności, średnio dla BAO 22 ± 10 ml i dla MAO 36 ± 15 ml. U 1 badanego z chorobą wrzodową dwunastnicy wartości BAO wynosiły 8 mEq/l przy soczności 47 ml i MAO - 19 mEq/l przy soczności 65 ml.

Grupa 3

W 6-osobowej wyselekcjonowanej grupie osób zdrowych abstynentów obraz gastroskopowy błony śluzowej żołądka i dwunastnicy był prawidłowy, jak również nie stwierdzano zmian funkcji wpustu i motoryki górnego odcinka przewodu pokarmowego.

Wydzielanie żołądkowe w teście Kay'a było prawidłowe i wynosiło średnio BAO $4,3 \text{ mEq/l} \pm 0,5 \text{ mEq/l}$ przy soczności $32 + 12 \text{ ml}$ i dla MAO $12,8 \pm 4,6 \text{ mEq/l}$ przy soczności $42,5 \pm 16 \text{ ml}$.

Badania końcowe - po 30 dniach leczenia Venterem (grupa 1) i abstynencji (grupa 2).

Grupa 1

U wszystkich leczonych sukralfatem odnotowano ustąpienie dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego.

Gastroskopowe badania kontrolne wykazały zmniejszenie uprzednio stwierdzanych zmian tak błony śluzowej żołądka, dwunastnicy jak i przełyku. Wyleczeniu uległy nadżerki błony śluzowej żołądka stwierdzone u 2 badanych oraz nadżerki w błonie śluzowej opuszki dwunastnicy u 4 badanych. Nie stwierdzono również nadżerek w przełyku. Utrzymywały się jednak nadal u 4 badanych przekrwienie i rozpułchnienie błony śluzowej żołądka, łatwość krwawienia przy manipulacji gastroskopem oraz przekrwienie błony śluzowej opuszki dwunastnicy, u 5 badanych. Reflux dwunastniczo-żołądkowy utrzymywał się nadal u 3 badanych a różnie nasilony reflux żołądkowo-przełykowy u 17 badanych. U wszystkich badanych utrzymywały się nadal stwierdzone uprzednio objawy dysfunkcji wpustu. U większości (6 spośród 8 badanych) utrzymywały się makroskopowe objawy zapalenia przełyku jednak bez widocznych nadżerek.

Kontrolne badania wydzielania żołądkowego w teście maksymalnej stymulacji nie wykazały istotnych różnic w porównaniu z wynikami uzyskanymi przed leczeniem.

Grupa 2

Po upływie minimum 30 dni abstynencji, większość badanych nie zgłaszała dolegliwości bólowych ze strony przewodu pokarmowego, 4 badanych skarżyło się na zgagę szczególnie uciążliwą po położeniu się.

Gastroskopowe badania kontrolne nie wykazały u badanych alkoholików pozostających w okresie abstynencji, w porównaniu z badaniami wyjściowymi, wyraźnych zmian w nasileniu makroskopowych objawów przewlekłego zapalenia błony śluzowej żołądka i dwunastnicy, przy czym u 1 z badanych nie wykazano uprzednio stwierdzanych nadżerek błony śluzowej żołądka u 2 innych, natomiast obserwowano pojawienie się niewielkich nadżerek (1-3) błony śluzowej żołądka. U 2 badanych z nadżerkami błony śluzowej opuszki dwunastnicy, 30 dniowy okres abstynencji nie wpłynął na wyleczenie nadżerek. Nie ustąpił również u żadnego z badanych stwierdzany podczas badania wstępnego reflux dwunastniczo-żołądkowy. Pojawiał się on natomiast u 2 badanych, u których uprzednio nie obserwowano tego zaburzenia. U wszystkich badanych utrzymywały się różnie nasilone objawy dysfunkcji wpustu. U 4 makroskopowe objawy zapalenia przełyku.

Kontrolne badania wydzielania żołądkowego w teście Kay'a w tej grupie nie wykazały istotnych różnic w wielkości wydzielania i w soczności.

Grupa 3 (zdrowi)

U osób tej grupy makroskopowo podczas badania endoskopowego żołądka nie stwierdzono żadnych zmian patologicznych. Również wydzielanie żołądkowe w teście Kay'a nie wykazało odchyień od normy.

Wyniki badań histopatologicznych i histoenzymologicznych

Badania wstępne - Grupa 1 uzależnieni leczenia sukralfatem. Badania histopatologiczne.

U wszystkich badanych osób tej grupy stwierdzono w zakresie trzonu i odzwiernika zmiany jednakowego typu, natomiast rozległość i nasilenie tych zmian była różna u poszczególnych badanych.

W trzonie obserwowano wyraźną przebudowę błony śluzowej, charakteryzującą się wydłużeniem dołków i szyjek z równoczesnym skróceniem odcinka wydzielniczego gruczołów dennych, co w następstwie doprowadziło do istotnego zmniejszenia ilości komórek okładzinowych i głównych.

Mukocyty nabłonka powierzchniowego i dołków ulegały miejscami złuszczeniu, tworząc wraz ze śluzem zgrubiałą warstwę żelu, po-

krywającego mniej lub bardziej rozległe obszary śluzówki. W pozostałych obszarach nabłonek powierzchniowy i dołków miał charakter bądź prawidłowo rozwiniętych mukocytów, bądź mukocytów ubogich w śluz, będących w rozmaitym stadium odnowy.

Komórki okładzinowe i główne nabłonka gruczołów dennych istotnych zmian nie wykazywały.

W warstwie właściwej błony śluzowej trzonu, stwierdzono w 22 przypadkach rozmaicie obfity naciek zapalny złożony z leukocytów, limfocytów i nielicznych komórek plazmatycznych oraz wyraźnie zaznaczoną migrację limfocytów poprzez nabłonek powierzchniowy. Komórki mezenchymalnego utkania błony śluzowej często ulegały pobudzeniu i w 1 przypadku rozplemowi (ryc. 1).

Charakter zmian w obrębie odzwiernika był taki sam jak w trzonie, natomiast jego nasilenie było wyraźnie większe. Zmiany w nabłonku powierzchniowym i dołków były bardziej rozległe, naciek zapalny stwierdzono u wszystkich badanych osób uzależnionych od alkoholu, przy czym był on obfitszy w okolicy odzwiernika aniżeli w trzonie. Pobudzenie komórek mezenchymy było wyraźniej zaznaczone, przy czym w 5 przypadkach stwierdzono rozplem fibroblastów, któremu u 3 uzależnionych towarzyszył zanik gruczołów odzwiernikowych, zaś u 1 metaplazja jelitowa. Opisywane cechy zwłóknienia śluzówki oraz metaplazję jelitową obserwowano jedynie u pacjentów starszych, w przedziale wieku 40-51 lat (ryc. 3).

Grupa 1. Badania histoenzymologiczne.

Dehydrogenaza bursztynianowa (SDH)

Większość komórek nabłonka powierzchniowego i dołków, podobnie jak u zdrowych wykazywała wyraźny drobnoziarnisty, rozproszony odczyn. Miejscami jednak reakcja w nabłonku ulegała zanikowi, miejscami - szczególnie w mukocytach o śladowej zawartości śluzu - wyraźnemu nasileniu. Ujemnie reagowały komórki ulegające złuszczeniu.

Ogniska obniżenia lub wzmoczenia reakcji na SDH częściej spotykano w obrębie odzwiernika aniżeli w trzonie.

Komórki nabłonka gruczołów dennych i odzwiernikowych ujawniły taki sam odczyn jak w grupie ludzi zdrowych.

Dodatnio reagowały komórki nacieku zapalnego oraz pobudzone, ulegające rozplemowi, komórki mezenchymalnego utkania błony śluzowej (ryc. 5).

Adenozynotrójfosfataza (ATP-aza)

Nabłonek powierzchniowy i dołków wskazywał miejscami słaby odczyn. Ujemnie reagował nabłonek gruczołów dennych i odzwiernikowych. W porównaniu z obrazem obserwowanym w grupie osób zdrowych, wzmożony odczyn wykazywała sieć naczyń krwionośnych, szczególnie błony śluzowej odzwiernika.

Badania końcowe po 30 dniach leczenia Venterem.

Grupa 1. Badania histopatologiczne.

U większości alkoholików grupy badanej, tak w trzonie jak i odzwierniku nastąpiło złagodzenie zmian zapalnych. W nabłonku powierzchniowym i dołków rzadziej spotykano zespoły mukocytów ubogich w śluz oraz złuszczenie komórek nabłonka. W przeważającej większości przypadków stwierdzano zmniejszenie nacieku zapalnego.

Obserwowana przed leczeniem przebudowa błony śluzowej utrzymywała się nadal, podobnie jak zwłóknienie podścieliska śluzówki z następowym zanikiem gruczołów odzwiernikowych (ryc. 2, 4).

Grupa 1. Badania histoenzymologiczne.

Dehydrogenaza bursztynianowa (SDH)

W nabłonku powierzchniowym oraz dołków, zarówno trzonu jak i odzwiernika o wiele rzadziej spotykano ogniska zaniku lub wzmożonej reakcji na SDH, przy czym u 6 uzależnionych w obrębie trzonu i u 3 uzależnionych w zakresie odzwiernika zmiany te ustąpiły całkowicie.

Komórki nabłonka gruczołów dennych i odzwiernikowych reagowały tak jak w grupie kontrolnej ludzi zdrowych. Dodatnio reagowały komórki nacieku zapalnego (ryc. 6).

Adenozynotrójfosfataza (ATP-aza)

W sieci naczyń błony śluzowej trzonu i odzwiernika obserwowano obniżenie nasilenia reakcji, która często była zbliżona do obserwowanej podczas badań u ludzi zdrowych. Nabłonek powierzchniowy i dołków tylko w nielicznych miejscach reagował śladowo. Odczyn w obrębie nabłonka gruczołów dennych i odzwiernikowych był ujemny.

Badania wstępne - Grupa 2. uzależnieni nie leczeni Venterem.

Badania histopatologiczne i histoenzymologiczne.

Wstępne badania histopatologiczne oraz histoenzymologiczne w kierunku na adenozyntrotrójfosfatazę (ATP-azę) oraz dehydrogenazę bursztynianową wykazały takie same zmiany w błonie śluzowej żołądka jak u pacjentów grupy 1 przed rozpoczęciem leczenia Venterem.

Badania końcowe - Grupa 2. po 30 dniach abstynencji.

Badania histopatologiczne i histoenzymologiczne.

Po 30 dniach od momentu zaprzestania picia alkoholu u chorych tej grupy wycofywanie się zmian zapalnych było o wiele słabiej zaznaczone aniżeli w grupie leczonej. Obserwowano jedynie mierny spadek aktywności ATP-azy w sieci naczyniowej śluzówki, słabiej zaznaczoną mekrobiozę komórek nabłonka powierzchniowego i dołków oraz u 3 pacjentów zmniejszenie nasilenia nacieków zapalnych w trzonie żołądka.

Grupa 3 (zdrowi)

Badania histopatologiczne i histoenzymologiczne.

Badania histopatologiczne i histoenzymologiczne na SDH i ATP-azę bioptatów błony śluzowej osób zdrowych nie odbiegała od obrazu prawidłowego.

Omówienie wyników badań i dyskusja

Badania kliniczne, polegające na obserwacji zgłaszanych dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, makroskopowej ocenie wyglądu błony śluzowej przetyku, żołądka i dwunastnicy podczas gastroduodenoskopii oraz kontroli wydzielania żołądkowego w teście Kay'a prowadzone u 40 alkoholików uzależnionych od alkoholu wysokoprocentowego przez okres średnio 13 lat i u 6 osób zdrowych bez żadnych dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, wykazały u wszystkich uzależnionych i tylko u nich zmiany patologiczne. W wywiadzie podczas badania wstępnego prawie wszyscy alkoholicy podawali różnie nasilone tępe poboлевania w nadbrzuszu związane z pićm alkoholu lub wymiotami oraz zgaęą.

W badaniu gastroskopowym wykazano u wszystkich uzależnionych różnie nasilone objawy zapalenia błony śluzowej żołądka

z nadżerkami u 5 badanych oraz objawy mogące sugerować przewlekłe a niekiedy przewlekłe zaostrzone objawy zmian zapalnych w błonie śluzowej opuszki dwunastnicy (z nadżerkami u 6 badanych) oraz zmianami zapalnymi w dolnej części przełyku (u 13 badanych). U przeważającej większości (u 31 spośród 40 badanych) wykazano objawy świadczące o dysfunkcji wpustu, jak również u 22 % badanych objawy świadczące o zaburzeniach motoryki, wyrażające się refluksiem dwunastniczo-żołądkowym ze znacznym zarzucaniem żółci do żołądka oraz refluksiem żołądkowo-przełykowym.

Oceniając wydzielanie żołądkowe w teście maksymalnej stymulacji, stwierdzono u wszystkich uzależnionych obniżone wartości wydzielania podstawowego i maksymalnego oraz zmniejszenie soczności.

Zastosowanie preparatu Venter czyli sukralfatu u uzależnionych spowodowało ustąpienie dolegliwości, zmniejszenie stwierdzanych uprzednio zmian zapalnych oraz wygojenie nadżerek błony śluzowej w żołądku, opuszce dwunastnicy oraz dolnej części przełyku u wszystkich uzależnionych Grupy 1.

Nie stwierdzono działania preparatu na motorykę górnego odcinka przewodu pokarmowego. Trzydziestodniowe leczenie Venterem nie miało również wpływu na kwaśność i soczność określaną maksymalnym pobudzeniem w teście Kay'a.

Abstynencja, stanowiąca metodę terapeutyczną u 15 uzależnionych drugiej grupy badanych, przebywających na leczeniu odwykowym, zmniejszyła dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego zgłaszane uprzednio i związane z piciem alkoholu. U 4 alkoholików utrzymywała się jednak zgaga nasilająca się szczególnie w pozycji leżącej, związana najprawdopodobniej z objawami dysfunkcji wpustu lub zmianami zapalnymi przełyku. Zaprzestanie picia alkoholu przez okres minimum 30 dni nie wsparte leczeniem farmakologicznym nie miało wpływu na wydzielanie żołądkowe i makroskopowy obraz gastroskopowy błony śluzowej żołądka, dwunastnicy i przełyku w tej grupie badanych.

We wstępnym badaniu histopatologicznym i histoenzymologicznym u wszystkich 40-tu uzależnionych stwierdzono różnie nasilone zmiany przewlekłego stanu zapalnego błony śluzowej żołądka bardziej nasilone w części odzwiernikowej. Śluzówka żołądka wykazywała cechy przewlekłego zapalenia z towarzyszącym mniej lub bardziej obfitym naciekiem zapalnym. Równocześnie w odzwierniku

obserwowano w 5 przypadkach przewlekłe zapalenie z wyraźnie zaznaczonym włóknieniem podścieliska i w 3 przypadkach z równoczesnym zanikiem gruczołów odzwiernikowych. Te ostatnie zmiany wystąpiły u pacjentów starszych w przedziale wieku 40-51 lat.

We wszystkich przypadkach obserwowano charakterystyczny zespół zmian w obrębie błony śluzowej żołądka towarzyszący przewlekłemu alkoholizmowi. Cechowały się one uszkodzeniem i nadmiernym złuszczeniem komórek nabłonka powierzchniowego i dołków żołądka z równoczesnym przyspieszeniem jego odnowy. W wyniku tych procesów doszło do wyraźnej przebudowy błony śluzowej charakteryzującej się wydłużeniem dołków i szyjek z równoczesnym skróceniem odcinka wydzielniczego gruczołów żołądkowych, co w następstwie doprowadziło do istotnego zmniejszenia ilości komórek okładzinowych i głównych na korzyść szybko proliferujących, niedojrzałych komórek wydzielających śluz. Opisywane komórki zawierające często jeszcze znikome ilości śluzu cechowały się intensywną reakcją na SDH oraz dodatnią na ATP-azę. Pojawienie się odczynu na ATP-azę w błonie cytoplazmatycznej mukocytów świadczy o wzmożonym uwalnianiu energii i intensywnym transporcie przez błony komórkowe a więc o procesach niezbędnych dla odnowy nabłonka. Zjawisko to towarzyszy m.in. przewlekłym stanom zapalnym śluzówki żołądka (8, 9, 10).

Wyniki naszych badań są zgodne z obserwacjami autorów, którzy na podstawie aktywności mitotycznej i spadku inkorporacji znakowanej tymidyny stwierdzili zahamowanie dojrzewania i różnicowania komórek błony śluzowej żołądka pod wpływem etanolu (26).

Dotychczasowe badania dotyczące wpływu etanolu na zmiany wydzielania soku żołądkowego wykazały m.in., że alkohol oddziałuje dwufazowo. W stężeniu do 5 % pobudza wydzielanie HCl, hamuje go zaś przy stężeniu powyżej 5 % (24). Uważa się, że jest to spowodowane przez bezpośrednie zmiany w poziomach cAMP śluzówki pod wpływem etanolu (5, 6, 11, 21, 22).

W badaniach własnych obserwowane u wszystkich uzależnionych obniżone wartości wydzielania podstawowego i maksymalnego oraz zmniejszenie soczności może powstać nie tylko w wyniku spadku poziomu cAMP pod wpływem wysoko procentowego alkoholu, ale wskutek znacznego zredukowania ilości komórek głównych i okładzinowych, przy równoczesnych zmianach ultrastrukturalnych

w tych komórkach. Zmiany te polegają na pojawieniu się w cytoplazmie komórek gruczołowych żołądka skupisk jednorodnych, liniowych filamentów odzwierciedlających zaburzenia funkcji wydzielniczych komórek gruczołowych (16).

Po leczeniu sukralfatem u większości uzależnionych, zarówno w trzonie jak i odzwierniku stwierdzono złagodzenie zmian zapalnych. W nabłonku powierzchniowym i dołków rzadziej spotykano ogniska uszkodzenia i nadmiernego rozpadu mukocytów. O złagodzeniu zapalenia świadczy również spadek nasilenia reakcji na ATP-azę, która często była zbliżona do stwierdzanej u osób zdrowych oraz zmniejszenie nacieku zapalnego.

W grupie osób uzależnionych od alkoholu, w której zaprzestanie jego spożywania nie było wsparte leczeniem farmakologicznym, nie stwierdzono wyraźniejszego wycofania się zmian zapalnych i wstecznych oraz następowej, przyspieszonej regeneracji nabłonka śluzówki żołądka.

Obserwowany przez nas wpływ leczniczy Venteru na błonę śluzową żołądka można wiązać m.in. ze wzmożoną produkcją prostaglandyn pod wpływem tego leku. W miejscowym bowiem mechanizmie obronnym błony śluzowej żołądka przy alkoholizmie duże znaczenie przypisuje się prostaglandynom: PG-E₂, PG-A₂, PG-F₁, PG-F₂ i prostacyklinie (PG-I₂), są one wydzielane przy uszkodzeniach błony śluzowej żołądka. Blokują przenikanie alkoholu w głębsze obszary śluzówki nie dopuszczając do nadmiernego jej uszkodzenia, w wyniku usprawnienia krążenia, regulują transport H⁺, Na⁺ i wody do komórek, przyczyniając się do szybkiej epitelizacji nadżerek (4, 25).

W grupie alkoholików leczonych sukralfatem obserwowane wycofywanie się zmian w zakresie błony śluzowej żołądka pod wpływem sukralfatu może wiązać się m.in. ze wzmożoną syntezą prostaglandyn pod wpływem tego leku. Sukralfat bowiem przyspiesza rozpad nabłonka powierzchniowego przez co uwalnia znaczne ilości prekursorów prostaglandyn (3).

Przeprowadzony cykl badań i porównanie badań klinicznych, histopatologicznych i histoenzymologicznych osób uzależnionych od alkoholu leczonych sukralfatem z alkoholikami objętymi okresową abstynencją jako wyłączną metodą leczenia przewlekłych zmian zapalnych błony śluzowej górnego odcinka przewodu pokarmowego potwierdza skuteczność terapeutyczną sukralfatu oraz fakt, iż mie-

sięczna abstynencja nie wpływa w sposób istotny na morfologiczny i czynnościowy stan błony śluzowej zmienionej zapalnie w wyniku przewlekłego nadużywania alkoholu.

Wnioski

1. Przewlekłe picie alkoholu wywołuje różnie nasilone, przewlekłe zmiany zapalne w błonie śluzowej żołądka, manifestujące się zespołem dolegliwości, uposledzeniem funkcji wydzielniczej, zmianami gastroscopowymi i histologicznymi oraz zmianami histoenzymologicznymi w zakresie reakcji na dehydrogenazę bursztynianową (SDH) i adenzynotrójfosfatazę (ATP-azę).

2. Venter (sukralfat) skutecznie zmniejsza dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego oraz zmiany morfologiczne błony śluzowej żołądka powstałe w wyniku długotrwałego picia alkoholu wysokoprocentowego.

3. Trzydziestodniowy okres abstynencji ludzi poddanych obserwacji, nadużywających długotrwałe alkohol wysokoprocentowy, powoduje ustąpienie dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego. Nie zmniejszają się jednak w tym czasie stwierdzane, morfologiczne i histoenzymologiczne zmiany błony śluzowej spowodowane przez długotrwałe działanie alkoholu.

Summary

In 40 high-grade alcohol-dependent subjects numerous complaints characteristic of alimentary tract, a reduced gastric secretion in Kay's test, differently intense symptoms of gastritis chronica, and in about 50 % of the studied subjects duodeno-gastric reflux were found. In histoenzymological studies: here and there lack of reaction to SDH, as well as an intensified reaction to ATP-ase. After 30-day treatment with Venter, regression of complaints, reduction of symptoms of gastritis chronica, as well as markedly rarer foci of lack or increase of reaction to SDH, and besides a decrease to ATP-ase were noticed. In the control group of not treated subjects, only strongly protected against drinking, merely regression of complaints was observed.

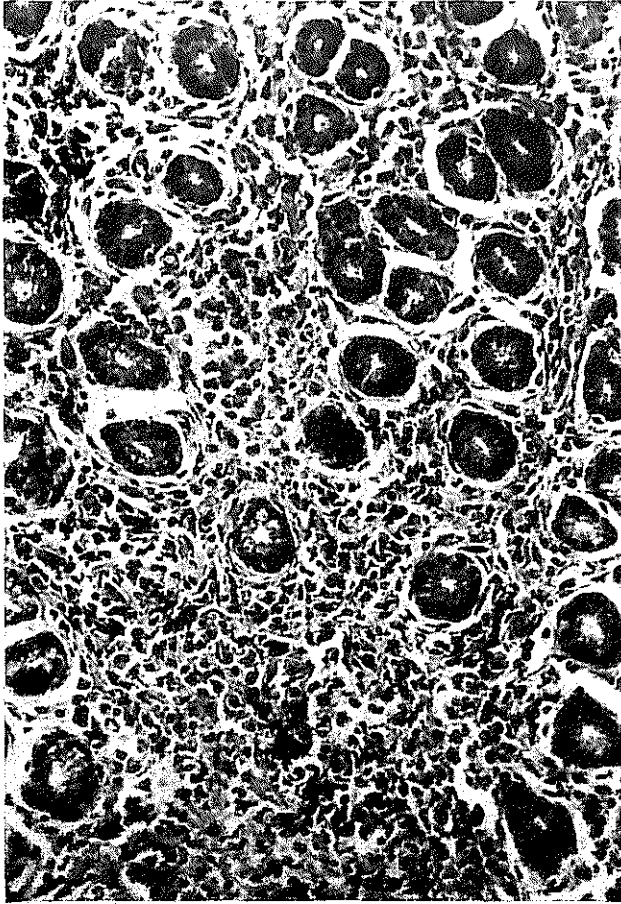
It was demonstrated that Venter exerts favourable therapeutical action on postalcoholic changes of gastric mucosa.



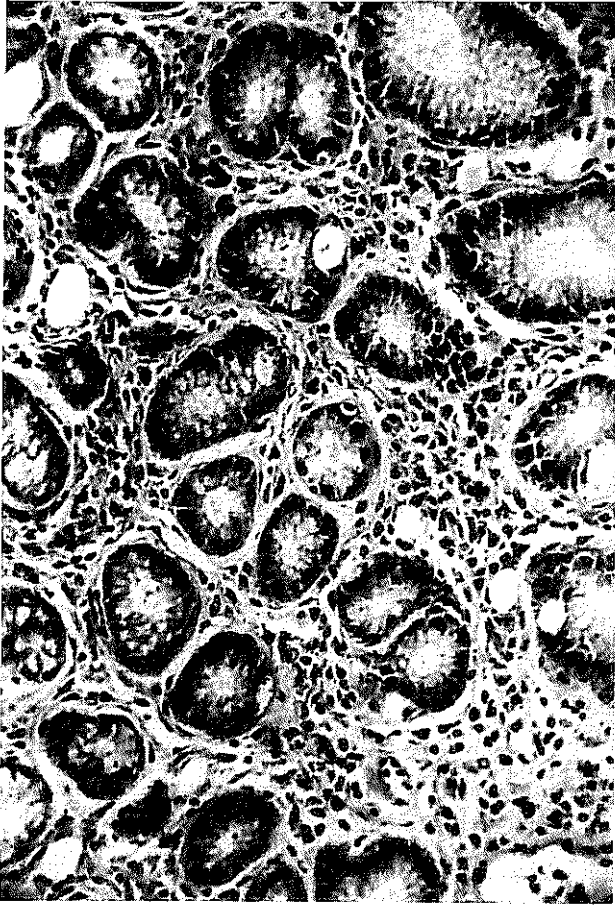
ryc.1



ryc2.



ryc.3



ryc. 4



rys. 5



ryc. 6

Bibliografia:

- 1. Barka T., Anderson P. J.: *Histochemistry theory, practice and bibliography*, Hoeber. Med. Div. Cop. 1963.
- 2. Chayen J., Bitensky L., Butcher R. G.: *Practical histochemistry*, Wiley J. And Sons, Ltd. London Cop. 1973.
- 3. Cohen H. H., Bow R., Gervais P., Harris G. P., Wang H. R.: *Sucralfate protection et human gastric mucosa against acute ethanol injury*. *Gastroenterol.*, 1989, 96, 292-298.
- 4. Damschke S., Dembinsky A., damschke W.: *Partial prevention of ethanol damage of human gastroduodenal mucosa by prostaglandin E2 in vitro*, *Scand. J. Gastroent.*, 1983, 18, 1, 113-116.
- 5. From D., Robertson B. A.: *Effects of alcohol on ion transport by isolated gastric and esophageal mucosa.*, *Gastroenterol.* 1976, 70, 220-225.
- 6. Hunt W. A.: *Effects of acute and chronic administration of ethanol on cyclic nucleotides and related systems.*, In Majchrowic E., Noble E. P. eds. *Biochemistry and pharmacology of ethanol.*, N.Y. Plenum, 1979, 121-133.
- 7. Kakihana R. E. P., Noble J. C.: *Corticosterone response to ethanol in inbred strains of mice.*, *Nature* 1968, 218, 360-361.
- 8. Kalina Z., Jonek J., Tokarz St.: *Badania histochemiczne błony śluzowej żołądka u ludzi.*, *Pol. Tyg. Lek.*, 1971, 26, 2, 48-51.
- 9. Kalina Z., Wanat-Chromy M.: *Badania histochemiczne i cytochemiczne w przewlekłych nieżytach błony śluzowej żołądka.*, *Pol. Tyg. Lek.*, 1976, 31, 41, 1773-1774.
- 10. Kalina Z., Hrycek A., Wanat-Chromy M., Mierzwa P.: *Rola fosfataz w rozpoznawaniu przewlekłych nieżytów błony śluzowej żołądka.*, *Pol. Tyg. Lek.*, 1977, 32, 32, 1125-1127.
- 11. Karpaanen H., Puurunen J., Kairaluoma M., Larmi T.: *Effects of ethyl alcohol on the adenosine 3',5'cyclic monophosphate system on the human gastric mucosa.*, *Scand. J. Gastroenterol.* 1976, 11, 603-607.
- 12. Kotz J., Knapik Z., Lubczyńska-Kowalska W., Houszka M., Łapińska J., Rybak M.: *Effect of a single dosis of 96 % ethanol on rat gastric mucosa. Part I. Morphological studies.*, *Materia Med. Polona.*, 1988, 2, 66, 67-69.
- 13. Kotz J., Knapik Z., Lubczyńsk-Kowalska W., Houszka M., Łapińska J., Rybak M.: *Effect of a single dosis of 96 % ethanol on rat gastric mucosa. Part II. Histoenzymological studies.*, *Materia Med. Polona.*, 1989.
- 14. Kotz J., Knapik Z., Lubczyńska-Kowalska W., Houszka M., Łapińska J., Rybak M., Szymonis-Szymanowski W.: *Wpływ jednorazowej dawki 48 % etanolu na błonę śluzową żołądka szczurów w świetle badań morfologicznych i histoenzymologicznych.*, *Zeszyt Nauk. Akad. Roln. we Wrocławiu (Weterynaria)* 1990, 47 (w druku).
- 15. Kuźniecowa H. I.: *Biologiczeskije i medicinskije aspekty alkoholizma.*, *Med.* 1984, 101-112.
- 16. Lebediew S. P.: *Wsiesojuznyj Zjazd gastroenterologow 3-tij, materiały.*, *Med. L.* 1984, 1, 461-463.
- 17. Lieber C. S.: *Leberschaden und regeneration nach Alkoholkonsum.* *Das Medicinische Prisma* 1976, 1, Boehringer Ingelheim.
- 18. Lieber C. S.: *The*

metabolism of alcohol., *Sci. Am.* 1976, 234, 25-33. -19. Merry J., Marks V.: *Plasma hydrocortisone response to ethanol in chronic alcoholics*, *Lancet* 1969, 1, 921-923.

-20. Nadkarni G. S. P.: *Effect of acute ethanol administration on rat plasma protein synthesis.*, *Biochem. Pharmacol.* 1974, 23, 389-393. -21. Puurunen J., Karpaanen H., Kairaluoma M., Larmi T.: *Effect of ethanol in the cyclic AMP system of the dog gastric mucosa.*, *Eur. J. Pharmacol.*, 1976, 38, 275-279.

-22. Reichstein B. J., Okamoto C., Forte J. G.: *Effect of ethanol and acid secretion by isolated gastric glands from rabbit.* *Gastroenterol.*, 1986, 91, 439-447. -23. Seitz H. K., Czygan P., Waldherr R., Vdith S., Raedsch R., Kassmodel H., Kommerell B.: *Enhancement of 1,2-dimethylhydrazine induced rectal carcinogenesis following chronic ethanol consumption in the rat.*, *Gastroenterol.* 1984, 86, 5, 886-891. -24. Singer R. V., Calden H., Eysselein V. E., Leffmann C., Goebell H.: *Low concentrations of ethanol stimulate gastric acid secretion independent of gastrin release in humans*, *Gastroenterol.* 1984, 86, 1254. -25. Tarnawski A., Hollander D., Stachura J., Krauze W. J., Gergely H.: *Prostaglandin protection of the gastric mucosa against alcohol injury - a dynamy time - related process. (Role of the mucosal proliferative zone).* *Gastroenterol.* 1985, 88, 1, P2, 334-352. -26. Tonlibilir A. K., Leevy C. M.: *Pathogenesis of alcoholic gastritis.* *Gastroenterol.* 1970, 58, 1000.

-27. Tuyns A. J.: *Sodium chloride, alcohol and cancer of the digestive tract.* *Nutr. Cancer.* 1983, 5, 2, 92-95. -28. West L. J., Noble E. P., solonion D. H.: *Alcoholism (Uncla Conference).* *Ann. Intern Med.* 1984, 100, 3, 405-416.

Opis rycin:

Ryc. 1. Przed leczeniem. Wydłużenie dołków żołądkowych. Mukocyty nabłonka powierzchniowego w stadium odnowy (zawierają małą ilość śluzu). Widoczna migracja limfocytów poprzez nabłonek powierzchniowy. w podścielisku naciek zapalny. (Pow. 240x).

Ryc. 2. Po leczeniu. Jak na ryc. 1. Brak migracji limfocytów. Naciek zapalny śladowy. (Pow. 240x).

Ryc. 3. Przed leczeniem. Oddźwiernik. Obfity naciek zapalny, widoczny zanik gruczołów. (Pow. 240x).

Ryc. 4. Po leczeniu. Oddźwiernik. Obfity naciek zapalny, widoczny zanik gruczołów. (Pow. 240x).

Ryc. 5. Przed leczeniem. Ogniskowy wzrost reakcji na SDH w mukocytach nabłonka powierzchniowego i dołków w obszarze odnowy nabłonka. (Pow. 420x).

Ryc. 6. Po leczeniu. Odczyn na SDH zbliżony do występującego u ludzi zdrowych. (Pow. 420x).