

4. ZESPÓŁ ŻOŁĄDKOWO-JELITOWY OSTREJ CHOROBY POPROMIENNEJ

Andrzej Wieczorek, Stanisław Gózdź

WPROWADZENIE

Zespół żołądkowo-jelitowy (ang. Gastro-Intestinal Syndrome, GIS) jest częścią ostrego zespołu popromiennego (Acute Radiation Syndrome, ARS), w którym dominują objawy ze strony przewodu pokarmowego. Zespół ten jest wynikiem ekspozycji całego ciała (Whole Body Exposure, WBE) lub narządów jamy brzusznej na odpowiednio duże dawki promieniowania jonizującego. Ostry zespół popromienny wyodrębniono po raz pierwszy na podstawie obserwacji mieszkańców Hiroszimy i Nagasaki, którzy przeżyli ataki jądrowe na te miasta. Opisy postępowania przy leczeniu ofiar wypadków radiacyjnych i doświadczenia na zwierzętach laboratoryjnych pozwoliły na wyodrębnienie trzech zespołów klinicznych, których wystąpienie i(lub) nasilenie zależy od dawki pochłoniętej w czasie ekspozycji całego ciała na promieniowanie jonizujące:

- zespołu mózgowo-naczyniowego, który występuje przy dawkach powyżej 20 Gy (prowadzi do zgonu we wszystkich przypadkach w ciągu 24–48 h w wyniku uszkodzenia naczyń i tkanki nerwowej ośrodkowego układu nerwowego),
- zespołu żołądkowo-jelitowego, który ujawnia się po pochłonięciu dawki powyżej 5 Gy,
- zespołu szpikowego występującego w przypadku mniejszych dawek.

W przebiegu ostrego zespołu popromiennego (ARS) objawy dwóch ostatnich zespołów nakładają się na siebie i wymagają równoczesnego leczenia. W przypadku braku terapii chorzy z zespołem żołądkowo-jelitowym umierają w ciągu kilku lub kilkunastu dni wskutek poważnych zaburzeń funkcjonowania przewodu pokarmowego.

Czynnikami warunkującymi przebieg i nasilenie GIS są właściwości fizyczne promieniowania (fotony X, neutrony itd.), czas ekspozycji oraz moc dawki promieniowania jonizującego. Określenie tych parametrów związanych z danym wypadkiem radiacyjnym jest bardzo ważne, gdyż w sposób zasadniczy wpływają na przebieg i leczenie uszkodzenia popromiennego.

Rokowanie w przypadku wystąpienia zespołu żołądkowo-jelitowego pozostaje bardzo poważne, gdyż po pochłonięciu przez całe ciało dawek w zakresie 5–10 Gy leczenie jest nieskuteczne u prawie połowy porażonych. Dawki powyżej 10 Gy uważane są w zasadzie za letalne, jakkolwiek przy odpowiednio intensywnej terapii podtrzymującej możliwe jest uzyskanie przeżycia u pojedynczych chorych, którzy pochłonęli dawki 12 Gy.

PATOFIZJOLOGIA ZESPOŁU ŻOŁĄDKOWO-JELITOWEGO (GIS)

Na wewnętrznej powierzchni jelita cienkiego znajdują się liczne poprzeczne **fałdy okrężne** (Kerkring) zbudowane z kosmków. Na powierzchni kosmków występują walcowate komórki, zwane **enterocytami**, pokryte licznymi mikrokosmkami na stronie zwróconej do światła jelita. Między enterocytami znajdują się **komórki kubkowe**, które wydzielają śluz. Budowa taka zapewnia dużą powierzchnię wchłaniania (200–400 m²). Enterocyty i komórki kubkowe wywodzą się ze wspólnych komórek pnia (macierzystych) znajdujących się w kryptach jelitowych. W miarę dojrzewania enterocyty przesuwają się z dna krypty w kierunku szczytu kosmka, natomiast dojrzałe komórki ulegają stopniowemu złuszczeniu do światła jelita. Budowa kosmków ma charakter hierarchiczny: na dnie krypty znajduje się 4–6 linii komórek pnia, z których powstają komórki zróżnicowane, i około 30 komórek, które mogą wejść w cykl różnicowania. Każda krypta ma zatem populację 30–40 komórek macierzystych oraz dalsze 100–120 intensywnie dzielących się komórek przejściowych, które nie mają już charakteru pluripotencjalnego. U człowieka czas potrzebny do wymiany całej populacji komórek nabłonka jelitowego jest krótki i wynosi 3–6 dni.

Procesy podziału, różnicowania i dojrzewania komórek nabłonka jelitowego są regulowane przez hormony przewodu pokarmowego i czynniki wzrostu. Tak duża aktywność proliferacyjna czyni

nabłonek jelita szczególnie wrażliwy na uszkodzenia wywołane przez promieniowanie jonizujące: popromienne uszkodzenie komórek pnia w kryptach powoduje ich śmierć w mechanizmie apoptozy w ciągu 3–6 h. Uszkodzone komórki zastępowane są przez inne komórki pnia. Jeżeli jednak wszystkie komórki macierzyste zostaną uszkodzone, krypta ulega zanikowi. Eliminacja większej liczby krypt powoduje zanik kosmka i następcze wystąpienie owrzodzenia w tym miejscu. Uszkodzenie dużej liczby kosmków prowadzi do atrofii nabłonka jelitowego i wystąpienia objawów zespołu jelitowego w czasie 3–9 dni od ekspozycji, co uwarunkowane jest długością cyklu odnowy kosmka. Na poziomie komórkowym napromieniowanie prowadzi do zmian (których nasilenie zależy od rodzaju promieniowania i jest proporcjonalne do dawki pochłoniętej i jej mocy) powodujących zaburzenia funkcji enterocytów i ich obumieranie. Przy mniejszych dawkach obserwuje się obrzęki jąder komórkowych i chromatyny, większe dawki prowadzą do zmian biochemicznych w cytoplazmie i upośledzenia czynności błony komórkowej. Wywołuje to negatywny wpływ na połączenia międzykomórkowe i funkcję enterocytów, hamując podziały komórek oraz zaburzając czynność błony komórkowej; zmiany te prowadzą do zaburzeń wchłaniania i zwiększonej aktywności sekrecyjnej jelita.

Uszkodzenie integralności międzykomórkowej oraz zaburzenia produkcji śluzu wynikające ze spadku liczby komórek kubkowych prowadzą do zaniku bariery przewodu pokarmowego chroniącej organizm przed przenikaniem do krwiobiegu bakterii jelitowych i ich toksycznych produktów, co prowadzi do posocznicy i wstrząsu.

Opisane mechanizmy uszkodzenia nabłonka jelitowego stanowią patofizjologiczną podstawę ostrej fazy zespołu żołądkowo-jelitowego. W fazie prodromalnej GIS (w przeciwieństwie do fazy ostrej) mechanizmy komórkowe uszkodzeń nie zostały dobrze poznane: uważa się, że w ciągu pierwszych 48 h od napromienienia dochodzi do zaburzeń przewodności elektrycznej błony komórkowej miocytów i enterocytów oraz upośledzenia integralności połączeń międzykomórkowych. Mediatory biochemiczne tych procesów są nieznane, jakkolwiek obserwuje się wzmożone uwalnianie β -endorfin, histaminy i prostaglandyn. Uważa się również, że pewną rolę w powstawaniu objawów fazy prodromalnej odgrywają toksyny bakteryjne, które dostają się do krwiobiegu w następstwie zaburzeń połączeń międzykomórkowych, oraz zmiany obrzę-

kowe w ośrodkowym układzie nerwowym i śliniankach. Ogólnie w tej fazie GIS w badaniu mikro- i makroskopowym nie stwierdza się żadnych zmian w jelicie, a tylko zaburzenia czynności komórek śluzowej błony żołądka.

W zespole żołądkowo-jelitowym obserwuje się również zmiany w górnym odcinku przewodu pokarmowego. Uszkodzenia błony śluzowej jamy ustnej, gardła i przełyku są następstwem zaburzeń komórkowych podobnych do tych, jakie występują w jelitach, choć – ze względu na inną budowę i funkcje nabłonka pokrywającego – zmiany te postępują tu nieco odmiennie. Efektem uszkodzeń komórek jamy ustnej, gardła i przełyku jest zapalenie błony śluzowej tych narządów prowadzące niekiedy do owrzodzeń. Towarzyszą temu, szczególnie w obrębie jamy ustnej, nadkażenia wywołane przez grzyby z rodzaju *Candida* i inne drobnoustroje wchodzące w skład saprofitycznej flory bakteryjnej. Efektem funkcjonalnym tych uszkodzeń są głównie zaburzenia funkcji połykania.

PRZEBIEG I OBJAWY KLINICZNE ZESPOŁU ŻOŁĄDKOWO-JELITOWEGO

Pierwsze objawy ostrego popromiennego zespołu żołądkowo-jelitowego, które występują w ciągu 48 h po ekspozycji na promieniowanie jonizujące, składają się na **fazę prodromalną**. Dominują w niej głównie zaburzenia związane z funkcjonowaniem przewodu pokarmowego, a ich rodzaj i nasilenie zależą od dawki pochłoniętej. Staranne opisanie objawów występujących w tej fazie choroby, z uwzględnieniem rodzaju, nasilenia i czasu ich wystąpienia, jest niezwykle istotne dla leczenia, gdyż ma znaczenie prognostyczne określające dalszy przebieg choroby i pozwala w przybliżeniu oszacować dawkę promieniowania pochłoniętą przez chorego podczas wypadku radiacyjnego.

Po upływie 2 lub więcej godzin od pochłonięcia dawek 1–2 Gy u 10–50% chorych obserwujemy jedynie nudności i wymioty oraz bóle głowy, na ogół o niewielkim natężeniu. Po pochłonięciu dawek 2–4 Gy bardziej nasilone wymioty oraz bóle głowy występują u 70–90% porażonych w ciągu 1–2 h od ekspozycji; w 10–80% przypadków w ciągu 1–3 h od napromieniowania podwyższeniu ulega także temperatura ciała. Przy dawkach 4–6 Gy wymioty po-

jawiają się u wszystkich chorych w ciągu pierwszej godziny po napromieniowaniu, natomiast bóle głowy o średnim nasileniu występują u połowy porażonych w ciągu 4–24 h; u ponad 80% chorych już po 1–2 h od ekspozycji pojawia się gorączka, a u mniej niż 10% – biegunka o małym nasileniu. Przy dawkach powyżej 5 Gy występują zaburzenia opróżniania i czynności wydzielniczej żołądka, dające uczucie pełności w nadbrzuszu i zaburzenia łaknienia. Dodatkowo w ciągu pierwszych 6 h pojawia się bolesny obrzęk ślinianek, uczucie gęstej śliny lub suchości w jamie ustnej. Przy dawkach 6–8 Gy zaczynają dominować poważne zaburzenia wielonarządowe: wymioty występują u wszystkich chorych w ciągu pierwszych 30 min, silna biegunka u więcej niż 10% chorych w ciągu 1–3 h, silne bóle głowy w ciągu 3–4 h; w tych przypadkach wysoka gorączka oraz zaburzenia świadomości pojawiają się w ciągu pierwszej godziny od ekspozycji. Po pochłonięciu dawek przekraczających 8 Gy występują wczesne i bardzo burzliwe objawy: u wszystkich chorych wymioty pojawiają się w czasie do 10 min od napromieniowania, natomiast biegunka o dużym nasileniu – w ciągu pierwszej godziny (rokowanie jest szczególnie poważne, jeżeli oddawanie stolca ma charakter napadowy z silnym parciem i gdy pojawia się w nim domieszka krwi). W ciągu 1–2 h pojawiają się silne bóle głowy i zaburzenia świadomości (do jej utraty włącznie), a bardzo wysoka temperatura występuje u wszystkich chorych już w ciągu pierwszej godziny od ekspozycji.

Po 24–48 h trwania fazy prodromalnej zaczyna się względnie bezobjawowy okres (**faza latentna**) ostrego zespołu żołądkowo-jelitowego, który w przypadku dawek powyżej 5 Gy trwa 2–7 dni. Po tym okresie pojawia się **faza ostra** zespołu żołądkowo-jelitowego: u chorych występuje stan zapalny błony śluzowej jamy ustnej, gardła i przełyku, którym mogą towarzyszyć owrzodzenia. Powoduje to poważne zaburzenia w przyjmowaniu pokarmów. Podstawowymi jednak zaburzeniami występującymi w zespole żołądkowo-jelitowym są objawy ze strony jelit prowadzące do wzdęć, podniekroźności i niedroźności jelit lub biegunki z obecnością krwi w stolcu. W efekcie dochodzi do odwodnienia, zaburzeń elektrolitowych i powikłań infekcyjnych, z posocznicą włącznie. W dalszej kolejności pojawiają się zaburzenia wchłaniania, które prowadzą do wystąpienia fazy katabolicznej. Zaburzenia przemiany białkowej i brak równowagi wodno-elektrolitowej mogą prowadzić do niewydolności wielonarządowej, głównie ze strony nerek i wątroby.