

## Z warsztatów badawczych i doświadczeń klinicznych

**Beata Augustyńska<sup>1</sup>, Marcin Ziółkowski<sup>2</sup>, Lech Torliński<sup>1,3</sup>,  
Magdalena Lampka<sup>1</sup>, Elżbieta Serówka<sup>1</sup>, Janusz Rybakowski<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Katedra i Zakład Patobiochemii i Chemii Klinicznej

i <sup>2</sup>Katedra i Klinika Psychiatrii AM LR w Bydgoszczy

<sup>3</sup>Katedra i Zakład Biochemii Klinicznej i <sup>4</sup>Klinika Psychiatrii Dorosłych  
Akademii Medycznej KM w Poznaniu

# ODPORNOŚĆ HUMORALNA U MĘŻCZYŹN UZALEŻNIONYCH OD ALKOHOLU PO 30 DNIOWEJ TERAPII ODWYKOWEJ

## WPROWADZENIE

U ludzi nadużywanie alkoholu wywołuje uogólnioną immunosupresję i dysregulację odpowiedzi immunologicznej (5,6,16,18). Stąd też u chorych uzależnionych od alkoholu stwierdza się częstsze występowanie zapaleń płuc lub gruźlicy, a infekcje mają cięższy przebieg niż u osób nienadużywających alkoholu (14). U osób zarażonych HCV nadużywanie alkoholu prowadzić może do osłabienia odporności komórkowej, czego skutkiem jest zwiększenie liczby wirusów we krwi (13).

Celem przedstawianych badań była ocena wybranych parametrów odporności humoralnej: stężenia białka C3c, immunoglobulin klasy G, immunoglobulin klasy A, immunoglobulin klasy M u mężczyzn leczonych szpitalnie z powodu uzależnienia od alkoholu.

## OSOBY BADANE

Grupę badawczą stanowiło 59 mężczyzn o średniej wieku równej  $40 \pm 7$  lat i o średnim czasie trwania uzależnienia od alkoholu równym  $13 \pm 6$  lat. U wszystkich badanych rozpoznano uzależnienie od alkoholu zgodnie z kryteriami ICD-10 (11). Przyjęto, że osoby zdrowe to takie, które nie piją go w ogóle lub spożywają mniej niż 20 g etanolu/dzień.

Chorzy byli leczeni z powodu uzależnienia alkoholowego w latach 1995-1996 w Oddziale Leczenia Uzależnień Katedry i Kliniki Psychiatrii AM w Bydgoszczy. Hospitalizowani mężczyźni intensywnie pili alkohol w ciągu 2 tygodni przed przyjęciem do oddziału, nie stwierdzono u nich współistnienia chorób somatycznych wymagających specjalistycznego leczenia. W trakcie pobytu w oddziale chorym nie podawano leków wpływających hamująco lub stymulująco na układ odpornościowy.

Grupę kontrolną stanowiło 21 zdrowych mężczyzn w wieku średnio  $31 \pm 9$  lat, którzy zgodnie z ich oświadczeniem nigdy nie nadużywali alkoholu ani go nie pili w ciągu 7 dni przed wykonaniem badań laboratoryjnych.

## METODYKA BADAŃ

U każdego pacjenta w dniu przyjęcia na oddział przeprowadzano szczegółowe badanie podmiotowe i przedmiotowe. W czasie leczenia szpitalnego pacjenci nie pili alkoholu, a utrzymywanie abstynencji od napoi alkoholowych kontrolowano przy użyciu alkomatu.

Badania laboratoryjne wykonywano u chorych w okresie pierwszej doby pobytu w oddziale i powtarzano je po 30 dniach.

Ilościowego oznaczenia immunoglobulin klasy G (wartości referencyjne: 800-1700 mg/dl), klasy A (wartości referencyjne: 100-490 mg/dl), klasy M (wartości referencyjne: 150-320 mg/dl) oraz białka C3c (wartości referencyjne: 50-90 mg/dl) dokonano metodą immunochemiczną przy użyciu zestawu odczynników Turbiquant firmy Behring, stosując aparat Turbitimer tej firmy (17).

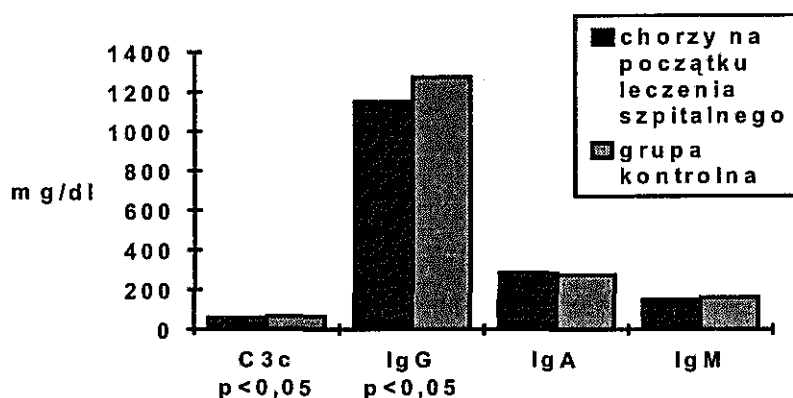
Dla stwierdzenia, czy u badanych osób uzależnionych od alkoholu na skutek nadużywania alkoholu doszło w hepatocytach do indukcji syntezy enzymów frakcji mikrosomalnej, dokonano oznaczeń aktywności GGT. Posłużono się w tym celu testem Enzyline GGT firmy bioMerieux stosując analizator biochemiczny RA X-T firmy Technicon (wartości referencyjne: 11-43 U/l) (7).

Do analizy statystycznej wyników zastosowano test t-Studenta dla zmiennych niezależnych i test t-Studenta dla zmiennych zależnych oraz jednoczynnikową analizę wariancji posługując się w tym celu pakietem statystycznym SPSS 5.0.

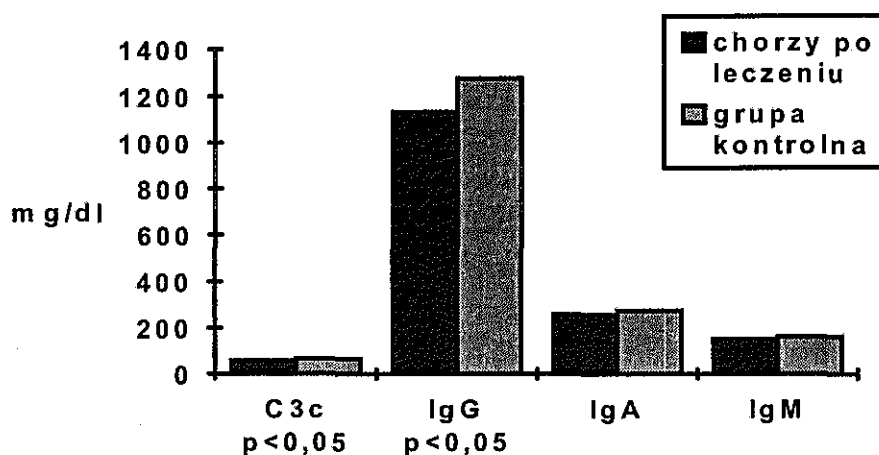
## WYNIKI

Osoby uzależnione od alkoholu w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej miały mniejsze stężenia białka C3c oraz immunoglobulin klasy G tak na początku leczenia (ryc. 1) jak i po upływie miesiąca abstynencji (ryc.2). U osób uzależnionych od alkoholu po upływie miesiąca abstynencji stwierdzono zmniejszenie stężenia immunoglobulin klasy A (ryc.2).

W kolejnym etapie analizy wyników osoby uzależnione od alkoholu podzielono dychotomicznie na podgrupy w zależności od parametrów klinicznych takich jak: wiek początku uzależnienia, posiadanie bliskich krewnych uzależnionych od alkoholu, przebycie majaczenia drżennego. Następnie porównano wyniki badań laboratoryjnych w wydzielonych podgrupach.



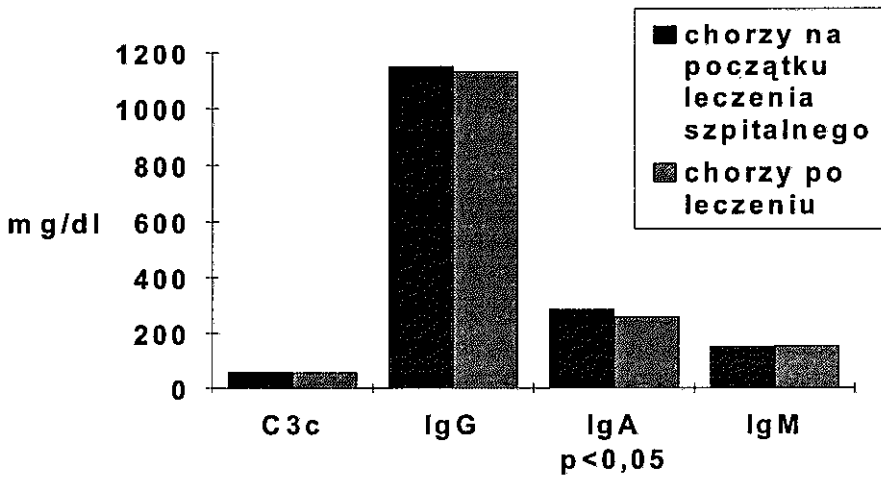
Ryc. 1. Wyniki laboratoryjne badanych parametrów odporności humoralnej u chorych: na początku leczenia szpitalnego i u osób z grupy kontrolnej.



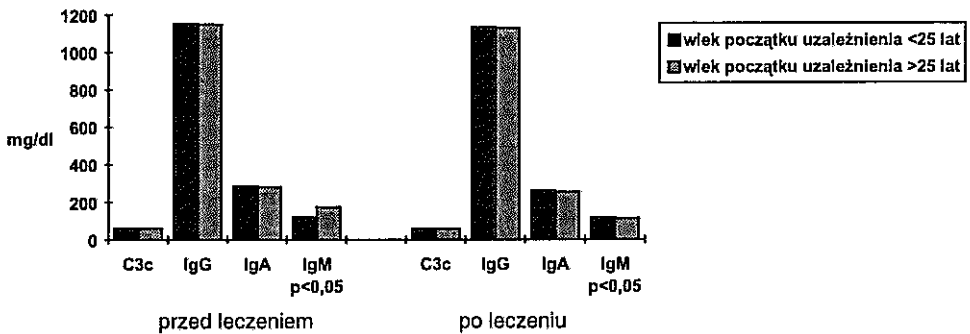
Ryc. 2. Wyniki laboratoryjne badanych parametrów odporności humoralnej u chorych: po 30 dniowej terapii i u osób z grupy kontrolnej.

Stwierdzono, że wydzielone podgrupy nie różniły się między sobą aktywnością GGT. Okazało się natomiast, że chorzy z wiekiem początku uzależnienia późniejszym od 25 roku życia w porównaniu z pacjentami o wieku początku uzależnienia wcześniejszym niż 25 rok życia mieli wyższe stężenie immunoglobulin klasy M, tak na początku leczenia szpitalnego ( $173,7 \pm 106,07$  mg/dl vs  $120,2 \pm 54,7$  mg/dl;  $p=0,025$ ), jak i po upływie 30 dni ( $177,46 \pm 113,81$  mg/dl vs  $117,89 \pm 47,01$  mg/dl;  $p=0,017$ ) (ryc. 4).

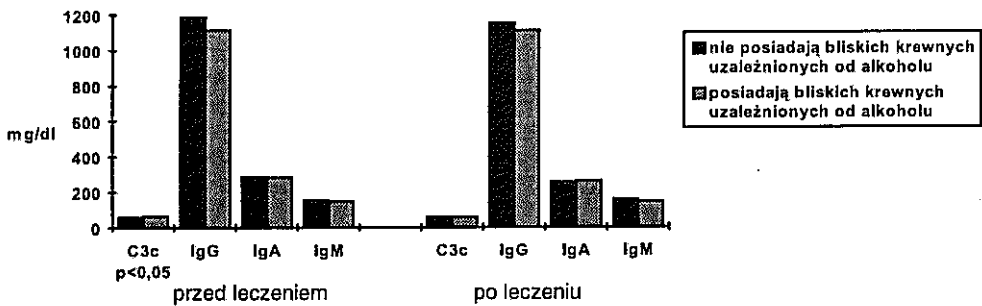
U chorych, którzy w trakcie badania podmiotowego podali, że mają bliskich krewnych uzależnionych od alkoholu, stężenie białka C3c było wyższe niż u chorych, którzy nie podali w trakcie badania podmiotowego, aby posiadali bliskich krewnych uzależnionych od alkoholu ( $63,14 \pm 11,54$  mg/dl vs  $56,47 \pm 11,02$  mg/dl;  $p=0,027$ ) (ryc. 5).



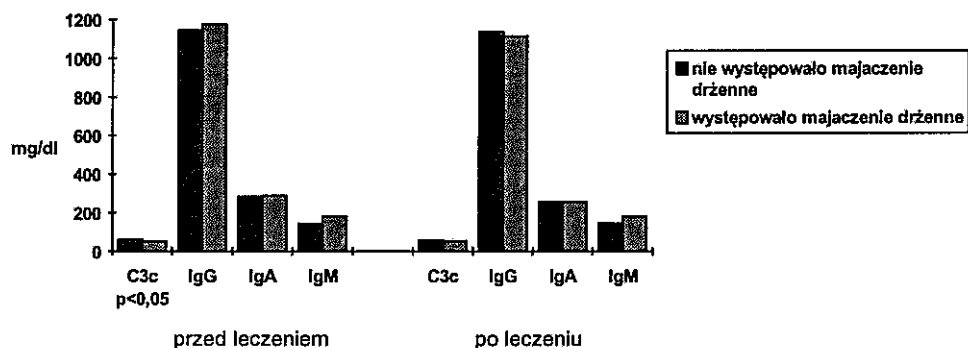
Ryc. 3. Wyniki laboratoryjne badanych parametrów odporności humoralnej u chorych: na początku leczenia szpitalnego i po 30 dniach terapii.



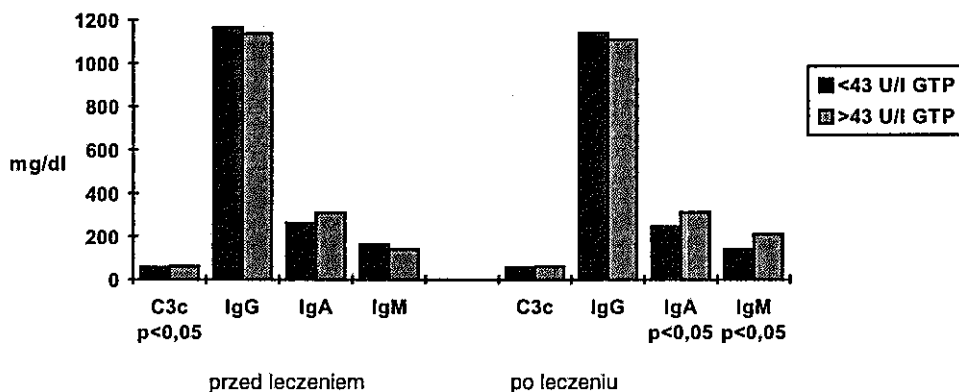
Ryc. 4. Wyniki pacjentów na początku leczenia i po 30 dniach terapii, którzy uzależnili się od alkoholu w wieku 25 lat i później i pacjentów, którzy uzależnili się w wieku poniżej 25 roku życia.



Ryc. 5. Wyniki pacjentów na początku leczenia szpitalnego i po 30 dniach terapii, którzy podali, że nie posiadają bliskich krewnych uzależnionych od alkoholu i pacjentów, którzy takich krewnych posiadają.



Ryc. 6. Wyniki pacjentów na początku leczenia szpitalnego i po 30 dniach terapii, którzy przebyli w przeszłości majaczenia drżenne i pacjentów, którzy nigdy nie przebyli majaczenia drżennego.



Ryc. 7. Wyniki pacjentów na początku leczenia szpitalnego i po 30 dniach terapii, u których aktywność GGTP nie przekroczyła wartości referencyjnych i pacjentów, u których ta aktywność była wyższa od wartości referencyjnych.

Badani, którzy przebyli w przeszłości majaczenie drżenne, mieli na początku leczenia szpitalnego niższe stężenie białka C3c niż chorzy, którzy nigdy nie przebyli majaczenia drżennego ( $52,68 \pm 10,42$  mg/dl vs  $63,41 \pm 11,49$  mg/dl;  $p=0,019$ ) (ryc. 6).

W ostatnim etapie analizy wyników celem stwierdzenia, czy na badane parametry odporności humoralnej wpływała indukcja w hepatocytach syntezy enzymów frakcji mikrosomalnej na skutek nadużywania alkoholu, porównano wyniki badań laboratoryjnych u chorych podzielonych na dwie grupy ze względu na wartości aktywności GGT. Okazało się, że na początku pobytu w szpitalu 29 chorych z podwyższoną aktywnością GGT ( $>43$  U/l) miało wyższe stężenie białka C3c niż 30 chorych z prawidłową aktywnością GGT ( $60,02 \pm 11,18$  U/l vs  $54,20 \pm 8,82$  U/l;  $p=0,03$ ). Po 30 dniach pobytu na oddziale, u 12 pacjentów z podwyższoną aktywnością GGT ( $>43$  U/l) w porównaniu z 47 pacjentami z prawidłowymi wartościami aktywności GGT stwier-

dzono: podwyższenie stężenia immunoglobulin klasy A ( $312,8 \pm 106,3$  mg/dl vs  $246,4 \pm 89,3$  mg/dl;  $p=0,042$ ) oraz immunoglobulin klasy M ( $210,5 \pm 154,2$  mg/dl vs  $140,3 \pm 75,9$  mg/dl;  $p=0,034$ ) (ryc. 7).

## OMÓWIENIE WYNIKÓW

Uzyskane przez nas wyniki potwierdzają dane innych autorów mówiące o zaburzeniach funkcjonowania układu immunologicznego u osób nadużywających alkoholu (9). W porównaniu z grupą kontrolną, stwierdziliśmy zmniejszenie u chorych uzależnionych od alkoholu, tak na początku leczenia szpitalnego jak i po upływie 30 dni, stężenia immunoglobulin klasy G i białka C3c. Nasze wyniki potwierdzają badania Ziółkowskiego i wsp. (21), którzy stwierdzili u osób uzależnionych od alkoholu zmniejszenie stężenia gamma globulin oraz badań Leskowskiego i wsp. (12), którzy stwierdzili podobnie do nas obniżenie stężenia białka C3c u osób uzależnionych od alkoholu.

U badanych mężczyzn uzależnionych od alkoholu, po upływie 30 dni utrzymywania przez nich abstynencji alkoholowej stwierdziliśmy zmniejszenie stężenia immunoglobulin klasy A. Badania Klassena i wsp. (10) wykazały, że aldehyd octowy (metabolit etanolu w organizmie) łączy się z białkami komórek wątrobowych powodując powstawanie „nowych antygenów”. W konsekwencji u osób nadużywających alkoholu dochodzi do wzrostu produkcji przeciwciał, głównie immunoglobulin klasy A, skierowanym przeciwko własnym białkom (19, 20). Wspomniany wyżej mechanizm być może tłumaczy stwierdzony przez nas spadek stężenia immunoglobulin klasy A, po 30 dniach powstrzymywania się przez chorych od picia alkoholu.

Niekorzystne rezultaty nadużywania alkoholu mogą różnić się u poszczególnych osób w zależności od takich czynników, jak: wielkość spożycia alkoholu, płeć, wiek, posiadanie bliskich krewnych uzależnionych od alkoholu.

Stwierdziliśmy, że na początku pobytu w szpitalu osoby posiadające bliskich krewnych uzależnionych od alkoholu mają wyższe stężenie białka C3c niż osoby nie posiadające bliskich krewnych uzależnionych od alkoholu, co zgadza się z poglądami autorów uważających, że czynniki genetyczne modulują efekty picia alkoholu obserwowane w układzie odpornościowym (14).

Podstawowe typologie alkoholizmu wyróżniają 2 typy osób uzależnionych od alkoholu: o wczesnym (przed 25 r.ż, cięższy przebieg uzależnienia) i późnym (po 25 r.ż., lżejszy przebieg uzależnienia) wieku początku uzależnienia (2,4). Uzyskane przez nas wyniki wydają się sugerować, że typologia uzależnienia od alkoholu dotyczy nie tylko objawów uzależnienia i jego przebiegu, ale również zmian w układzie odpornościowym osób uzależnionych. Wskazywałyby na to stwierdzone przez nas różnice stężenia immunoglobulin klasy M między osobami o wcześniejszym i późniejszym początku uzależnienia.

U osób uzależnionych od alkoholu z współistniejącymi zaburzeniami funkcjonowania wątroby obserwuje się wzrost stężeń immunoglobulin klas: G, M, A (16). Niektórzy autorzy uważają, że w przypadku uszkodzenia wątroby spośród zmian

immunologicznych najwcześniej dochodzi do wzrostu stężenia immunoglobulin klasy M (7). Bogdał (3) stwierdził u osób nadużywających alkohol z współistniejącym uszkodzeniem wątroby zwiększenie stężenia białka C3c. W przeprowadzonych przez nas badaniach na początku leczenia szpitalnego chorzy z podwyższoną aktywnością GGT (zwiększona synteza enzymów frakcji mikrosomalnej w hepatocytach na skutek nadużywania alkoholu) mieli wyższe stężenia C3c niż badani z prawidłowymi wartościami aktywności GGT. Po 30 dniach abstynencji od napoi alkoholowych, pacjenci z podwyższonymi wartościami aktywności GGT w porównaniu z badanymi z prawidłowymi wartościami aktywności GGT mieli wyższe stężenie immunoglobulin klasy A i klasy M.

Głębokość uzależnienia od alkoholu spośród badanych przez nas parametrów największy związek miała ze stężeniem białka C3c, które na początku leczenia było mniejsze u osób, które miały w przeszłości majaczenie drżenne w porównaniu z osobami, które go w przeszłości nie miały. W przypadku stężenia białka C3c u badanych przez nas chorych mamy do czynienia z dwoma przeciwstawnymi procesami. W pierwszym, równoległym do indukcji syntezy enzymów frakcji mikrosomalnej w hepatocytach na skutek nadużywania alkoholu zaobserwowaliśmy zwiększenie stężenia białka C3c (1,18). W drugim, związanym z głębokością uzależnienia od alkoholu, stwierdziliśmy zmniejszenie stężenia białka C3c.

Badania wskazują na konieczność prowadzenia dalszych badań określających związki między nadużywaniem alkoholu, nasileniem uzależnienia alkoholowego, stanem funkcjonowania wątroby, a zmianami obrazu układu odpornościowego.

## WNIOSKI

1. Mężczyźni uzależnieni od alkoholu w porównaniu z niepijącymi badanymi mieli mniejsze stężenia immunoglobulin klasy G i białka C3c, tak na początku leczenia szpitalnego, jak i po 30 dniach abstynencji.

2. U badanych mężczyzn uzależnionych od alkoholu doszło do zmniejszenia stężenia immunoglobulin klasy A po upływie 30 dni utrzymywania abstynencji od napoi alkoholowych.

3. Stwierdzono, że takie czynniki kliniczne, jak: wiek początku uzależnienia, posiadanie bliskich krewnych uzależnionych od alkoholu, głębokość uzależnienia alkoholowego, stan funkcjonowania wątroby wpływają na badane parametry odporności humoralnej.

## STRESZCZENIE

Celem pracy była ocena wybranych parametrów odporności humoralnej: stężenia białka C3c i immunoglobulin klas G, A, M u mężczyzn leczonych szpitalnie z powodu uzależnienia od alkoholu i u osób grupy kontrolnej. Badania biochemiczne u chorych wykonano na początku leczenia i po upływie 30 dni terapii. Wykazano niższe, w porównaniu z grupą kontrolną, stężenie immunoglobulin klasy G i białka C3c tak na początku leczenia, jak i po 30 dniach abstynencji. Natomiast po 30 dniach abstynen-

cji stwierdzono u mężczyzn uzależnionych obniżenie stężenia immunoglobulin klasy A w porównaniu z ich wynikami uzyskanymi na początku leczenia. Czynniki kliniczne takie jak: wiek początku uzależnienia, posiadanie probandów I° uzależnionych od alkoholu, głębokość uzależnienia od alkoholu, stan funkcjonowania wątroby zmieniają obraz badanych parametrów odpowiedzi humoralnej.

**Słowa kluczowe:** alkoholizm, odporność humoralna

Beata Augustyńska, Marcin Ziółkowski, Lech Torliński, Magdalena Lampka,  
Elżbieta Serówka, Janusz Rybakowski

**Humoral immunity in alcohol dependent males after 30 days  
of an alcoholism treatment program**

**SUMMARY**

The aim of the study was to estimate selected parameters of humoral immunity: serum concentrations of protein C3c and of immunoglobulins G, A, and M in male alcoholics undergoing inpatient alcohol treatment and in controls. The biochemical tests were carried out at the beginning of treatment and after 30 days of therapy. As compared to controls, alcoholics had lower concentrations of class G immunoglobulins and of protein C3c, both at the beginning of treatment and after 30 days of abstinence. On the other hand, in alcohol dependent males after 30 days' abstinence IgA concentration was found to be lower than that at the beginning of treatment. Clinical characteristics such as: age at onset of dependence, alcohol dependence in first-degree probands, severity of alcohol dependence and functional status of the liver turned out to affect the pattern of humoral immunity parameters.

**Key words:** alcoholism, humoral immunity

**PIŚMIENNICTWO**

1. Allen J. P., Litten R. Z., Anton R. F., Cross G. M.: Carbohydrate-deficient transferrin as a measure of immoderate drinking: remaining issues. *Alc. Clin. Exp. Res.*, 1994, 18, 799-812.
2. Babor T.F., Hofman M., DelBoca F.K., Hesselbrock V., Meyer R.E., Dolinski Z.S., Rounsaville B.: Types of alcoholics, 1. Evidence for an empirically derived typology based on indicators of vulnerability and severity. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1992, 49, 599-608.
3. Bogdał J.: Wpływ długotrwałego nadużywania alkoholu na stan wątroby. Streszczenia pracy habilitacyjnej. *Pol. Tyg. Lek.*, 1981, 36, 1275-1277.
4. Cloninger C.R.: A systematic method for clinical description and classification of personality variants. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1987, 44, 573-588.
5. Cook R.T., Garvey M.J., Booth B.M., Goeken J.A., Stewart B., Noel M.: Activated CD-8 cells and HLA DR expression in alcoholics without overt liver disease. *J. Clin. Immunol.*, 1991, 11, 246-253.



6. Cook R.T., Waldschmidt T.J., Ballas Z.K., Cook B.L., Booth B.M., Stewart B.C., Garvey M.J.: Fine T-cell subsets in alcoholics as described by the expression of L-selectin, leucocyte common antigen, and  $\beta$ -integrin. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 1994, 18, 71-80.
7. Enzyline® g GT 20 S. BIOMÉRIEUX SA, RCS Lyon B 673 620 399, France
8. Flisiak R., Boroń-Kaczmarska A., Bobrowska E.: Diagnostyczne i prognostyczne znaczenie oceny wybranych wskaźników humoralnej odczynności immunologicznej w poalkoholowej patologii wątroby. *Wiadomości Lekarskie*, 1992, 45, 11-12, 418-422.
9. Hrabat B.: Metody rozpoznawania szkód zdrowotnych spowodowanych pićm alkoholu. *Alkoholizm i narkomania*, 1993, 13, 32-45.
10. Klassen L.W., Turma D.J., Sorrell M.F., McDonald T.L., DeVasure J.M., Thiele G.M.: Detection of reduced acetaldehyde protein adducts using a unique monoclonal antibody. *Alc. Clin. Exp. Res.*, 1994, 18, 164-171.
11. Klasyfikacja zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania w ICD-10. Opisy kliniczne i wskazówki diagnostyczne. Uniwersyteckie Wydawnictwo Medyczne „Vesalius”. Instytut Psychiatrii i Neurologii. Kraków-Warszawa 1997.
12. Leskowski W., Gorczyca P., Scheller S., Król S., Czuba Z., Żydowicz G., Grylicka-Kroniec W.: Ocena wybranych parametrów immunologicznych i biochemicznych krwi w zespole zależności alkoholowej, *Psychiatria Pol.*, 1996, 30, 297-306.
13. Oshita M., Hayashi N., Kasahara A., Hagiwara H., Mita E., Naito M., Katayama K., Fusamoto H., Kamada T.: Increased serum hepatitis C virus RNA levels among alcoholic patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 1994, 20, 1115-1120.
14. Rossele G.A.: Alcohol and the immune system. *Alcohol Health Res. World*, 1992, 16, 1, 17-28.
15. Szabo G., Mandrekar P., Chawan S., Catalano D.: Immune alterations after acute alcohol consumption in humans. *Alc. Clin. Exp. Res.*, 1998, 22, 19A.
16. Szczepańska-Szewczyk M., Szukalski B.: Biochemiczne aspekty alkoholizmu. IV Alkoholowa choroba wątroby, *Post. Hig. Med. Dośw.*, 1989, 43, 541-573.
17. Turbiquant®. Behring Diagnostics GmbH, D-35041 Marburg/Germany 1997
18. Wehr H., Matsumoto H., Abramowska M.: Ocena wartości diagnostycznej laboratoryjnych wskaźników nadużywania alkoholu. *Pol. Tyg. Lek.*, 1991, 46, 14-16, 259-261.
19. Worrall S., de Jersey J., Wilce P.A., Seppa K., Hurme L., Sillanaukee P.: Relationship between alcohol intake and immunoglobulin a immunoreactivity with acetaldehyde - modified bovine serum albumin., *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 1996, 20, 836-40
20. Worrall S., de Jersey J., Wilce P.A., Seppa K., Hurme L., Sillanaukee P.: Studies on the usefulness of acetaldehyde-modified proteins and associated antibodies as markers of alcohol abuse. *Alcohol Alcohol.*, 1994, Suppl., 2: 503-7.
21. Ziółkowski M.: Ocena kliniczna i laboratoryjna nasilenia uzależnienia alkoholowego. Praca na stopień doktora nauk medycznych. AM w Bydgoszczy, 1990.