

## ZMIANY LICZBY LEUKOCYTÓW I LICZEBNOŚCI ICH FRAKCJI U MĘŻCZYŹN UZALEŻNIONYCH OD ALKOHOLU PO TRZYDZIESTODNIOWEJ ABSTYNENCJI W WARUNKACH SZPITALNYCH

**Wojciech Kosmowski<sup>1</sup>, Marcin Ziółkowski<sup>3</sup>, Janusz Rybakowski<sup>2</sup>**

1. Katedra i Klinika Psychiatrii Akademii Medycznej w Bydgoszczy
2. Klinika Psychiatrii Dorosłych Akademii Medycznej w Poznaniu
3. Zakład Pielęgniarstwa Psychiatrycznego Akademii Medycznej w Bydgoszczy

### **CHANGES IN THE TOTAL NUMBER OF LEUKOCYTES AND THEIR SUBFRACTIONS IN ALCOHOL DEPENDENT MALE INPATIENTS AFTER 30 DAYS' ABSTINENCE.**

**ABSTRACT** – Alcoholism leads to suppression of both humoral and cellular immunity. The aim of this study was to assess the total number of leukocytes and their subfractions after a period of intoxication as compared to that after a 1-month abstinence during inpatient treatment. The study group consisted of 83 male inpatients with alcohol dependence (diagnosed according to the ICD-10 criteria), admitted to the Addiction Treatment Unit of the Department of Psychiatry in Bydgoszcz. Their mean age was  $40 \pm 7$  years, mean duration of dependence  $12 \pm 6$  yrs, mean age of dependence onset  $28 \pm 7$  yrs. On admission an increased number of eosinophilic granulocytes was found in 50% of the patients, while after a month's abstinence – in 60%. The intensity of alcohol intake during 30 days prior to admission was inversely proportional to the number of monocytes on admission. After a month of abstinence the total number of leukocytes, lymphocytes and eosinophils has increased as compared to the levels at the time of admission.

**Key words:** alcoholism, leukocytes, abstinence

### **WSTĘP**

Już w pierwszych dziesięcioleciach naszego wieku wiadano, że u osób uzależnionych od alkoholu takie choroby zakaźne, jak: zapalenie płuc, wąglik, błonica mają cięższy przebieg i częściej kończą się śmiercią (21). W ostatnich latach stwierdzono, że u osób zarażonych wirusem powodującym zapalenie wątroby typu C (HCV) nadużywanie alkoholu prowadzić może do zwiększenia liczby wirusów we krwi (12), a u osób zarażonych ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV) nadużywających alkoholu dochodzi do szybszego rozwoju objawów zespołu nabytego upośledzenia odporności (AIDS) (20).

W badaniach przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach wykazano, że nawet jednorazowe spożycie alkoholu upośledza zdolność do odpowiedzi immunologicznej różnych populacji leukocytów (2, 10).

Nadużywanie alkoholu upośledza z jednej strony dojrzewanie leukocytów, z drugiej zaś skraca czas ich życia, obniżając przez to zdolność do komórkowej i humoralnej odpowiedzi na infekcje (7, 8, 9, 19). Mechanizm tych zjawisk jest złożony. W przypadku odpowiedzi komórkowej nadużywanie alkoholu prowadzi do obniżenia aktywacji receptorów błonowych limfocytów odpowiedzialnych za adhezję do komórki bakteryjnej (15). Wykazano także, że nadmierne spożywanie alkoholu powoduje obniżenie aktywności makrofagów, co w konsekwencji predysponuje osoby nadużywające alkoholu do częstszych infekcji dróg oddechowych (włącznie z zapaleniem płuc) (14).

Nadużywanie alkoholu prowadzi także do zaburzeń mechanizmów odporności humoralnej, a w szczególności wywołuje obniżenia poziomu cytokin, osłabienie ekspresji i funkcji antygenów błonowych (np. CD16) oraz zmniejszenie wytwarzania immunoglobulin (zwłaszcza klas IgG i IgA) (6, 5).

W VIII Raporcie dla Kongresu Stanów Zjednoczonych wskazano, iż przewlekłe nadużywanie alkoholu zaburza zdolność leukocytów do odpowiedzi na interleukinę 2, która jest czynnikiem wzrostu limfocytów T. Nadmierne spożywanie alkoholu zmniejsza aktywność limfocytów NK, które bronią organizm przed komórkami nowotworowymi. Zmiany ilości limfocytów T helper i T supresor zaburzają procesy regulacji odpowiedzi immunologicznej (4).

Leukocyty (jądrzaste komórki krwi) dzieli się ze względu na kryteria morfologiczne, podstawowym kryterium jest tu występowanie (granulocyty, które powstają w szpiku kostnym) lub niewystępowanie (limfocyty T i B, monocyty) ziarnistości w cytoplazmie. Granulocyty dzieli się następnie ze względu na powinowactwo do barwników na obojętnochłonne (z jądrem pałeczkowatym i podzielonym), kwasochłonne i zasadochłonne. Granulocyty i monocyty odpowiedzialne są za procesy odporności komórkowej, natomiast limfocyty za odporność humoralną. W celu oceny funkcji układu białokrwinkowego i podjęcia decyzji diagnostycznych należy się posługiwać zarówno liczbą całkowitą leukocytów, jak i liczebnością poszczególnych frakcji leukocytów (18).

W poprzedniej pracy (2) opisano zmiany w zakresie parametrów odporności humoralnej po 30 dniach terapii odwykowej. Celem niniejszego badania była ocena zmian liczby całkowitej leukocytów, jak i liczebności ich poszczególnych frakcji u pacjentów uzależnionych od alkoholu w trakcie 30 dniowego szpitalnego leczenia odwykowego.

## OSOBY BADANE I METODY BADAŃ

Badanie zostało przeprowadzone u 83 mężczyzn leczonych w latach 1993-1995 na Oddziale Leczenia Uzależnień (OLU) Katedry i Kliniki Psychiatrii Akademii Medycznej w Bydgoszczy z rozpoznaniem zespołu zależności alkoholowej wg ICD-10.

Ich średni wiek wynosił  $40 \pm 7$  lat, średni czas trwania uzależnienia  $12 \pm 6$  lat, średni wiek początku uzależnienia wynosił:  $28 \pm 7$  lat.

Ilość alkoholu spożyta w okresie 30 dni przed przyjęciem do OLU była mierzona przy użyciu Timeline Follow-back Method (TLFB) (13, 17). Badani w okresie 30 dni przed hospitalizacją pili alkohol średnio przez  $18 \pm 7$  dni, a wypili w ciągu 30 dni przed leczeniem średnio  $282 \pm 167$  drinków standardowych. Drink standardowy odpowiada 13,5 g czystego alkoholu (17).

Z uczestnictwa w badaniu wykluczono chorych uzależnionych od innych substancji psychoaktywnych niż alkohol etylowy (z wyjątkiem nikotyny), pacjentów z chorobami hematologicznymi, z udokumentowanym niealkoholowym uszkodzeniem wątroby (11), z przewlekłymi chorobami infekcyjnymi i z ostrymi infekcjami w ciągu 30 dni poprzedzających przyjęcie do OLU. W trakcie pobytu na oddziale chorym nie podawano leków wpływających hamująco lub stymulująco na układ odpornościowy.

W ciągu pierwszych 48 godzin pobytu w OLU oceniano całkowitą liczbę leukocytów i liczebność poszczególnych ich frakcji. Drugi pomiar powyższych parametrów hematologicznych został przeprowadzony 30 dni po przyjęciu chorych do OLU. Wszyscy badani w okresie między pierwszym a drugim pomiarem zachowywali abstynencję od alkoholu.

Za fizjologiczne przyjęto dla liczby całkowitej leukocytów wartości: 4,0-10,0 G/l, a po podziale zgodnym z kryteriami morfologicznymi odpowiednio: obojętnochłonne z jądrem pałeczkowatym 0,0-0,4 G/l, obojętnochłonne z jądrem podzielonym 3,1-4,9 G/l, kwasochłonne 0,0-0,2 G/l, zasadochłonne 0,0-0,1 G/l, limfocyty 1,4-4,0 G/l, monocyty 0,2-0,8 G/l, plazmocyty i pozostałe formy 0,0-0,1 G/l (18).

Analizę statystyczną wyników przeprowadzono przy użyciu testu t-Studenta dla zmiennych zależnych, oznaczono również współczynniki korelacji r-Pearsona między nasileniem spożycia alkoholu a liczebnościami frakcji leukocytarnych korzystając w tym celu z programu statystycznego STATGRAPH 4.0.

## WYNIKI

W Tabeli 1 ukazano liczbę całkowitą leukocytów oraz liczebności ich frakcji na początku leczenia szpitalnego i po upływie 30 dni.

Zgodnie z tym co przedstawiono w tabeli 1, tak na początku leczenia, jak i po upływie miesiąca, liczba granulocytów kwasochłonnych była większa od 200, czyli przekraczała wartości fizjologiczne. Zwiększenie powyżej 200 stwierdzono przy przyjęciu u 50% chorych, zaś po upływie 30 dni u 60% badanych. W okresie między pierwszym a drugim pomiarem zwiększyła się istotnie liczba całkowita leukocytów, a także liczebność granulocytów kwasochłonnych i limfocytów.

W drugim etapie analizy wyników zbadano korelacje przy użyciu współczynnika korelacji r-Pearsona między ilością spożytego alkoholu w okresie 30 dni przed hospitalizacją a liczbą całkowitą leukocytów i liczebnością ich frakcji na początku leczenia szpitalnego. Stwierdzono występowanie znamiennej ujemnej

**TABELA 1**  
**Liczba całkowita leukocytów i liczebności ich frakcji na początku leczenia szpitalnego i po upływie jego 30 dni.**

	Badanie I	Badanie II
Liczba osób badanych	83	83
Leukocyty (G/l)	7100±2000	7500±2000*
Granulocyty		
obojętnochłonne pałeczkowate (G/l)	241±189	197±175
obojętnochłonne podzielone (G/l)	3570±1322	3798±1306
kwasochłonne (G/l)	235±171	282±198*
zasadochłonne (G/l)	33±41	28±38
Limfocyty (G/l)	2520±739	2748±957*
Monocyty (G/l)	455±196	459±224
Inne (G/l)	6	9

\* – różnica między porównywanymi grupami znamienna, test t-Studenta dla zmiennych zależnych,  $p < 0,05$

korelacji ( $r = -0,36$ ;  $p < 0,005$ ) między ilością pitego alkoholu w okresie 30 dni przed leczeniem a liczebnością monocytów.

## OMÓWIENIE

Wyniki naszych badań wskazują na związek między spożywaniem alkoholu, utrzymaniem abstynencji a liczebnością frakcji leukocytarnych.

Stwierdziliśmy przy pierwszym pomiarze wysoką ujemną korelację między ilością spożytego alkoholu w okresie 30 dni przed początkiem hospitalizacji a liczebnością monocytów. Obniżenie liczebności monocytów może prowadzić do wzrostu podatności osób nadużywających alkohol na zachorowanie na gruźlicę, zapalenie płuc oraz do bardziej dynamicznego przebiegu infekcji HIV. Wykazany przez nas związek między ilością spożywanego alkoholu a liczebnością monocytów wymaga potwierdzenia w innych badaniach klinicznych.

Stwierdzone w naszych badaniach u chorych z zespołem zależności alkoholowej zwiększenie liczebności granulocytów kwasochłonnych, których liczebność na początku leczenia była powyżej normy (u 50% chorych), a wzrosła jeszcze bardziej po miesiącu (u 60% chorych podwyższone wartości) jest trudne do interpretacji. Wzrost liczebności granulocytów kwasochłonnych wiązany jest z procesami tzw. regulacji w dół (down-regulation) procesów immunologicznych (komórki te przy pomocy odpowiednich enzymów usuwają komponenty reakcji immunologicznych, np. histaminę, serotoninę, bradykininę oraz kompleksy antygen-przeciwciało) (18).

W naszych badaniach stwierdziliśmy, że po 30-dniowej abstynencji doszło do wzrostu liczby leukocytów tak całkowitej, jak i liczebności limfocytów oraz granulocytów kwasochłonnych. Według danych z piśmiennictwa, istnieją trzy podstawowe mechanizmy powodujące obniżenie liczby leukocytów u osób (i zwierząt laborato-

ryjnych) spożywających alkohol w nadmiernych ilościach. Pierwszym z nich jest obniżenie proliferacji leukocytów zależne od cytotoksycznego efektu etanolu. Drugim mechanizmem jest hiperkortyzolemia występująca podczas alkoholowego zespołu abstynencyjnego. Trzeci mechanizm to występujące często u osób uzależnionych od alkoholu infekcje, choroby wątroby, niedożywienie; czynniki te mogą upośledzać proliferację leukocytów, ich ruchliwość i akumulację oraz odpowiedź humoralną i komórkową (1, 11, 16). U osób utrzymujących abstynencję pierwsze dwa spośród opisanych wyżej mechanizmów nie występują, a trzeci jest niewątpliwie słabiej wyrażony – co znajduje potwierdzenie w uzyskanych przez nas wynikach badań.

## WNIOSKI

1. Stwierdzono, tak na początku leczenia szpitalnego (50% badanych) jak i po upływie miesiąca (60% badanych), że liczebność granulocytów kwasochłonnych u badanych mężczyzn uzależnionych od alkoholu wyższa jest od wartości fizjologicznych.

2. U badanych chorych po miesiącu utrzymywania abstynencji w warunkach szpitalnych wzrosła liczba całkowita leukocytów, a także liczebność limfocytów i granulocytów kwasochłonnych.

3. Ilość alkoholu spożyta przez badanych w okresie 30 dni poprzedzających przyjęcie do oddziału ujemnie korelowała z liczebnością monocytów w ich krwi przy przyjęciu do oddziału.

## STRESZCZENIE

Nadużywanie alkoholu prowadzi do zaburzeń odporności zarówno humoralnej, jak i komórkowej. Celem badania była ocena liczby całkowitej leukocytów jak i liczebności ich frakcji u pacjentów uzależnionych od alkoholu po okresie intoksykacji oraz po miesiącu utrzymywania abstynencji w warunkach szpitalnych.

Grupę badaną stanowiło 83 mężczyzn leczonych na Oddziale Leczenia Uzależnień (OLU) Katedry i Kliniki Psychiatrii Akademii Medycznej w Bydgoszczy z rozpoznaniem zespołu zależności alkoholowej wg ICD-10. Ich średni wiek wynosił  $40 \pm 7$  lat, średni czas trwania uzależnienia  $12 \pm 6$  lat, średni wiek początku uzależnienia wynosił:  $28 \pm 7$  lat.

Przy przyjęciu do OLU liczba granulocytów kwasochłonnych była większa od wartości prawidłowych u 50%, a po miesiącu abstynencji u 60% pacjentów. Wykazano także, że nasilenie spożycia alkoholu przez pacjentów w okresie 30 dni poprzedzających przyjęcie do OLU ujemnie koreluje z liczebnością monocytów w ich krwi przy przyjęciu do szpitala.

Po miesiącu utrzymywania abstynencji wzrastała liczba całkowita leukocytów, jak i liczebność limfocytów oraz granulocytów kwasochłonnych w porównaniu z okresem przy przyjęciu.

**Słowa kluczowe:** zespół zależności alkoholowej, leukocyty, abstynencja

## PIŚMIENNICTWO

1. Aldo-Benson M.: Mechanisms of alcohol-induced suppression of B-cell response, *Alcohol Clin. Exp. Res.* 1989, 13, 469-475.
2. Augustyńska B., Ziółkowski M., Torliński L., Lampka M., Serówka E., Rybakowski J.: Odporność humoralna u mężczyzn uzależnionych od alkoholu po 30 dniowej terapii odwykowej. *Alkoholizm i Narkomania*, 1999, 1, 55-63.
3. Bagasra O., Kajdacsy-Balla A., Lischner H. W.: Effects of alcohol ingestion on in vitro susceptibility of peripheral blood monocellular cells infection with HIV and of selected T-cell functions. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 1989, 13, 636-643.
4. Eighth Special Report to the U.S. Congress on Alcohol and Health from the Secretary of Health and Human Services. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, Bethesda, 1993, 176-176.
5. Jerrels T. R., Peritt D., Marietta C., Eckhardt M. J.: Mechanisms of suppression of cellular immunity induced by ethanol. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 1989, 13 (4), 490-493
6. Jones J. M., Veech R. J., Abbasi F., Yu K., Yeralan O., Briefel G. R., Anderson J., Mezey E.: Altered expression of HLA antigens and CD 16 Fc receptors on leukocytes of alcoholic subjects and uremic patients. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 1991, 15, 790-795
7. Kaplan D. R.: A novel mechanisms of immunosuppression mediated by ethanol. *Cell Immunol* 1986, 102, 1-9
8. Liu Y. K.: Effects of alcohol on granulocytes and lymphocytes, *Seminars in Hematology*. 1980, 17, 130-136
9. MacGregor R.R.: Alcohol and immune defense, *JAMA* 1986, 256 (11), 1474-1479.
10. McFarland W., Libre E. P.: Abnormal leukocyte response in alcoholism, *An. Intern. Med.* 1963, 59, 865-877
11. Mutchnick M. G., Lee H. H.: Impaired leukocyte proliferative response to mitogen in alcoholic patients: Absence of a relation to liver disease activity, *Alcohol Clin. Exp. Res.* 1988, 12, 155-158
12. 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.
13. Raistrick D., Dunbar G., Davidson R., Development of a questionnaire to measure alcohol dependence, *Br. J. Addict.* 1983, 78, 89-95.
14. Rimland D: Mechanism of aethanol – induced defect of alveolar macrophage function, *Alcohol Clin. Exp. Res.* 1983, 8, 73-76.
15. Sacanella, E., Gaya A., Estruch R., Fernandez-Sola J., Cid M.C., Robert J., Urbano-Marquez: Expression on adhesion molecules in peripheral blood lymphocytes in chronic alcoholism, *Alcohol Clin. Exp. Res.* 1996, 20, 2 (supl.), 114A-114A
16. Seppa K., Sillanaukee, Koivula T.: Abnormalities of hematologic parameters in heavy drinkers and alcoholics. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 1992, 16, 117-121
17. Sobell C. L., Sobell B.M., Timeline Follow-Back. A technique for assessing self-reported alcohol consumption. w: Litten R. i Allen J. (red.), *The Humana Press Inc, USA*, 1992.

Zmiany liczby leukocytów i liczebności ich frakcji u mężczyzn uzależnionych od alkoholu...

18. Sułek K.: Problemy hematologiczne w różnych specjalnościach lekarskich, PZWL, Warszawa 1991, 34-49.
19. Walterbaugh C., Mikszta J., Ward H., Hsiung L.: Alteration of copolymer-specific humoral and cell-mediated immune responses by ethanol. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 1994, 18, 1-7
20. Wang Y., Watson R. R.: Chronic ethanol consumption before retrovirus infection is a cofactor in the development of immune dysfunction during murine AIDS. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 1994, 18, 976-981.
21. Wyrobek E.: Z otchłani chorób, nędzy i upadku. Część I. Alkoholizm i prostytutcja. Wiedza i Sztuka, Kraków, 1925, 165-165.