

# WPŁYW 4-TYGODNIOWEJ ABSTYNENCJI NA OBRAZ MAKRO- I MIKROSKOPOWY BŁONY ŚLUZOWEJ GÓRNEGO ODCINKA PRZEWODU POKARMOWEGO ORAZ NA WYNIKI pH-METRII PRZEŁYKOWEJ I ŻOŁĄDKOWEJ U MĘŻCZYŹN UZALEŻNIONYCH OD ALKOHOLU

**Maria Kłopocka<sup>1</sup>, Jacek Budzyński<sup>1</sup>, Maciej Świątkowski<sup>1</sup>,  
Marcin Ziółkowski<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Gastroenterologii, Chorób Naczyń i Chorób Wewnętrznych  
Akademii Medycznej w Bydgoszczy

<sup>2</sup>Zakład Pielęgniarstwa Psychiatrycznego Akademii Medycznej w Bydgoszczy

**THE INFLUENCE OF FOUR-WEEKS ABSTINENCE ON MACRO- AND MICROSCOPIC APPEARANCE OF THE UPPER GASTROINTESTINAL TRACT MUCOSA AND ON OESOPHAGEAL AND GASTRIC pH-METRY IN ALCOHOL-DEPENDENT MALE PATIENTS**

**ABSTRACT** – Chronic alcohol abuse may result in dyspeptic symptoms, oesophageal and gastric mucosa injury with severe complications and changes in gastric acid secretion with bacterial overgrowth when pH value is increased. The aim of this study was to estimate changes in macro and microscopic appearance of upper gastrointestinal tract and oesophageal and gastric pH in alcohol-dependent male patients during 4-weeks long abstinence period. The study was made in 47 patients, who drank alcohol not later than two weeks before the study start. In each subject 24-hours oesophageal and gastric pH-metry an endoscopy of the upper gastrointestinal tract with oesophageal and gastric biopsy and *Helicobacter pylori* infection diagnosis was performed. Examinations were repeated after 4 weeks of controlled abstinence. Oesophageal lesions were found in 36% of patients, the improvement was observed in 35%. Macroscopic and microscopic features of inflammation were found in gastric mucosa, nearly always in the antral part. The improvement in control examination was observed mainly in more advanced stages of inflammation. *H. pylori* infection was diagnosed in 76% of patients. There were no statistically significant changes in estimated pH-metry parameters in the two examinations.

**Conclusions:** In alcohol dependent patients oesophagitis and *Helicobacter pylori* infection is often observed. Improvement of oesophagitis and gastritis after 4-weeks long abstinence period takes place mainly in more advanced stages of inflammation, what in absence of changes in gastric acidity and *Helicobacter pylori* infection suggests the influence of other factors on inflammation processes in the upper digestive tract in alcohol dependent patients.

**Key words:** alcohol dependence, gastritis, *Helicobacter pylori*, gastric acidity.

## WSTĘP

Głównymi dolegliwościami ze strony przewodu pokarmowego, które zgłaszają zarówno osoby po ostrym zatruciu alkoholem, jak i przewlekle uzależnieni, są: bóle brzucha, zgaga, nudności i wymioty, brak apetytu, pełność poposiłkowa, wzdęcie brzucha, biegunka. Po ostrym zatruciu alkoholem wystąpić może krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego (gopp) spowodowane nadżerkowym lub krwotocznym zapaleniem żołądka oraz krwawienie z linijnych uszkodzeń błony śluzowej dolnego odcinka przełyku (zespół Mallory-Weissa) (6, 26). U pacjentów z marskością wątroby występują znane, groźne dla życia powikłania związane z wrzodami żołądka (perforacja, krwotok), a przede wszystkim krwawienie z żyłaków przełyku, które powstają w przebiegu nadciśnienia wrotnego. Nasilone dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego związane z zaburzeniami trawienia i wchłaniania, ale także ze zmianami morfologicznymi w żołądku i dwunastnicy występują także u pacjentów z przewlekłym zapaleniem trzustki o etiologii alkoholowej. Jednakże dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego oraz zmiany morfologiczne w gopp występować mogą u pacjentów z zespołem zależności alkoholowej (zza) przy zachowanej prawidłowej funkcji trzustki i wątroby. Uważa się, że są one wywołane toksycznym działaniem samego etanolu oraz jego metabolitu - aldehydu octowego na ścianę żołądka oraz zmianami wydzielania kwasu solnego.

W żołądku, przy udziale dehydrogenazy alkoholowej (ADH) obecnej w błonie śluzowej oraz wytwarzanej przez bakterie (także Hp), rozpoczyna się proces metabolizmu alkoholu. Powstający aldehyd octowy jest związkiem toksycznym, łatwo wiążącym się z białkami komórkowymi. Uważa się, że jest on głównym czynnikiem powodującym uszkodzenie błony śluzowej w wyniku jednorazowego lub przewlekłego picia alkoholu obok toksycznego działania samego etanolu zarówno na komórki nabłonkowe, jak i komórki nerwowe i mięśni gładkich (20, 22). Poza uszkodzeniem błony śluzowej prowadzi to także do zaburzeń motoryki. Opóźnione opróżnianie żołądkowe u osób z zza nasila dolegliwości, przyczynia się do dłuższego zalegania szkodliwych substancji i namnażania bakterii w żołądku (10).

Wpływ alkoholu na wydzielanie kwasu solnego zależy zarówno od jego stężenia, jak i od rodzaju napoju alkoholowego. Napoje o małej zawartości alkoholu (do 5%) zwiększają wydzielanie żołądkowe, co tłumaczy się wpływem na układ cholinergiczny, uwalnianiem histaminy i bezpośrednią stymulacją komórek okładzinowych. Alkohol w większych stężeniach (powyżej 5%) nie tylko nie pobudza wydzielania

żołądkowego, ale może je zmniejszać. Przyczyna tego zjawiska nie jest do końca wyjaśniona. Uważa się, że znaczenie ma toksyczny wpływ na komórki okładzinowe, hamujący na czynność komórek G oraz zwiększenie wydzielania inhibitorów gastryny, głównie somatostatyny (5, 16). Zwiększenie wydzielania kwasu solnego i gastryny wywołują alkohole niedestylowane (wino, piwo, szampan, martini), natomiast destylacja tych napojów oraz trunki destylowane (whiskey, brandy, rum) nie zwiększają wydzielania żołądkowego (24). Pacjenci z zza mogą więc mieć zarówno normalne, jak i zwiększone lub zmniejszone wydzielanie żołądkowe. W przypadku przewlekłego picia mocnych alkoholi może dochodzić do podwyższenia pH żołądkowego, co łącznie z opóźnionym opróżnianiem żołądkowym sprzyja zwiększonemu namnażaniu bakterii już w tym odcinku przewodu pokarmowego.

Infekcja Hp jest jednym z najważniejszych czynników etiologicznych przewlekłego zapalenia żołądka, a współdziałanie czynników szkodliwych (nikotyna, alkohol, stres, niesteroidowe leki przeciwzapalne) może nasilać uszkodzenie błony śluzowej. Opinie na temat częstości zakażenia *Helicobacter pylori* (Hp) u osób nadużywających alkoholu zmieniały się: ostatnio przeważa pogląd, że częstość zakażenia jest podobna, jak w całej populacji (8, 12), z tendencją do zmniejszania się wraz z ilością spożywanego alkoholu (4).

Ocena zmian morfologicznych w badaniu endoskopowym i rutynowym badaniu histopatologicznym błony śluzowej gopp u pacjentów z zza jest niejednoznaczna, co po części może wynikać z różnego czasu wykonywania badań (w okresie intensywnego picia lub w różnym okresie abstinencji), mało jest również doniesień analizujących dynamikę zmian w badaniach morfologicznych i wydzielaniu żołądkowym w czasie trwania abstinencji, a więc czynników decydujących o ewentualnym wpływie abstinencji na gojenie się uszkodzeń błony śluzowej i ustępowanie objawów ze strony przewodu pokarmowego u osób z zza. Ponieważ alkohol jest spożywany przez większość populacji, problem jego wpływu na przewód pokarmowy wydaje się ważny, gdyż może dotyczyć znacznie większej liczby osób, niż tylko pacjentów z zza.

Celem pracy była ocena zmian w badaniu endoskopowym i histopatologicznym błony śluzowej górnego odcinka przewodu pokarmowego oraz zmian wybranych parametrów badania pH-metrycznego przelyku i żołądka u mężczyzn z zza po okresie nadużywania alkoholu oraz po 4 tygodniach kontrolowanej abstinencji.

## Osoby badane i metody

Badania przeprowadzono w grupie 47 mężczyzn uzależnionych od alkoholu (wg ICD-10), w wieku  $40,8 \pm 8,0$  lat, hospitalizowanych w Oddziale Leczenia Uzależnień Kliniki Psychiatrii Akademii Medycznej im. L. Rydygiera w Bydgoszczy w czasie nie dłuższym niż dwa tygodnie od zakończenia picia alkoholu oraz po czterech tygodniach kontrolowanej abstinencji. Demograficzne i kliniczne dane badanych pacjentów przedstawiono w tabeli 1.

U pacjentów przeprowadzono badanie podmiotowe i przedmiotowe oraz wykonano badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej i badania laboratoryjne (próby wątrobowe-

**TABELA 1**

**Demograficzne i kliniczne cechy badanych mężczyzn z zespołem zależności alkoholowej.**

Cecha	Mężczyźni z zsa (n=47)
Wiek (lata)	40,8±8,0
SADD (punkty)	26,2±7,6
MAST (punkty)	44,9±21,5
Wiek początku uzależnienia (lata)	22,2±6,4
Czas trwania uzależnienia od alkoholu (lata)	17,7±7,0
Liczba dni picia alkoholu w ciągu 90 dni przed włączeniem do badania	50,9±25,6
Liczba standardowych drinków alkoholu wypitego w ciągu 90 dni przed włączeniem do badania	952,0±670,5 142,8 g czystego alkoholu dziennie
Liczba standardowych drinków alkoholu wypitego w ciągu 30 dni przed włączeniem do badania	259,1±176,6 116,6 g czystego alkoholu dziennie
Krewny uzależniony od alkoholu	34 (64%)
Majaczenie alkoholowe w wywiadzie	5 (9%)
Padaczka alkoholowa w wywiadzie	5 (9%)
Picie alkoholi niekonsumpcyjnych	5 (9%)
Palenie tytoniu	45 (90%)
Średnia dobową dawką nikotyny (mg/d) – u palących	28,6±13,1
Średnia dobową dawką substancji smolistych (mg/d) – u palących	337,0±144,0
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25,0±3,0
WHR	0,97±0,05

transaminaza alaninowa i asparaginianowa, fosfataza alkaliczna, poziom wskaźnika INR, stężenie albumin w surowicy krwi, aktywność amylazy w surowicy krwi i w moczu), na podstawie których wykluczono przewlekłe zapalenie wątroby i trzustki. U każdego z badanych wykonano także badanie endoskopowe górnego odcinka przewodu pokarmowego z oceną makroskopową przełyku, żołądka i dwunastnicy. Nasilenie zapalenia przełyku w ocenie makroskopowej klasyfikowano według 4-stopniowej skali Los Angeles:

A – ubytki błony śluzowej o długości nie przekraczającej 5 mm, nie zlewające się, na sąsiednich fałdach przełykowych;

B – ubytki błony śluzowej o długości przekraczającej 5 mm, na sąsiadujących fałdach przełykowych, obejmujące do 50% obwodu przełyku;

C – zlewające się ubytki błony śluzowej obejmujące sąsiadujące fałdy przełykowe, na obszarze od 50 do 75% obwodu przełyku;

D – ubytki błony śluzowej na obszarze przekraczającym 75% obwodu przełyku.

W trakcie badania pobierano wycinki do badania histopatologicznego z żołądka (dwa z części przedodźwiernikowej żołądka, po jednym z krzywizny większej i mniejszej ok. 2-3 cm od odźwiernika, jeden z okolicy kąta żołądka oraz dwa z trzonu, po jednym z krzywizny mniejszej i większej ok. 8 cm poniżej wpustu) oraz jeden wycinek z części przedodźwiernikowej żołądka na test ureazowy (występowanie Hp). W ocenie zarówno makroskopowej jak i mikroskopowej błony śluzowej żołądka posłużono się klasyfikacją z Sydney (18). W obu badaniach oceniano topografię zmian zapalnych (cały żołądek, część przedodźwiernikowa, trzon), natomiast w badaniu histopatologicznym oceniono aktywność zapalenia, stopniując je odpowiednio w zależności od liczby komórek zapalnych: brak zmian – 0, nieznaczne – I stopień, umiarkowane – II stopień, zaawansowane – III stopień. Ocena histopatologiczna

obejmowała również występowanie zaniku gruczołów, metaplazji jelitowej i pałeczek *Helicobacter pylori*. Przyjmowano, że u pacjenta istnieje zakażenie Hp, jeśli stwierdzano obecność bakterii w badaniu histopatologicznym i/lub w teście ureazowym. W badaniu makroskopowym oceniano w sposób opisowy morfologię zmian (zaczerwienienie, obrzęk, kruchość, zanik błony śluzowej, wysięk, obecność nadżerek płaskich i grudkowych, wybroczyn, przerost i zanik fałdów). W przypadku obecności 1-3 opisywanych zmian umownie przyjęto I stopień zapalenia, > 3 zmian II stopień, zmiany liczne i/lub nadżerki – III stopień.

Badania pH-metryczne wykonywano przy użyciu zestawu firmy Synectics Medical AB (Szwecja), wykorzystując dwukanałową-antymonową sondę wielokrotnego użytku. Końcówkę żołądkową sondy umieszczano 10 cm poniżej, a przełykową 5cm powyżej górnego brzegu dolnego zwieracza przełyku wyznaczonego manometrycznie. Przed rozpoczęciem badania aparat kalibrowano przy zastosowaniu standardowych buforów dla pH 7 i 1. W czasie monitorowania pacjenci otrzymywali dwa standardowe posiłki i zaznaczali dokładny czas rozpoczęcia i zakończenia jedzenia. W trakcie analizy uzyskanego zapisu wyodrębniano fazę *plateau* zwiększenia pH żołądkowego wywołanego posiłkiem oraz fazę zmniejszenia pH żołądkowego do wartości podstawowego pH. Wyróżniono fazę dzienną (godz. 08:00-20:00) oraz fazę nocną (godz. 20:00-08:00). Analizy dobowego zapisu pH przełykowego i żołądkowego dokonano przy pomocy programu GASTROSOFT. Dla zwiększenia przejrzystości, analizę parametrów pH przełykowego i żołądkowego ograniczono do: mediany pH przełykowego, % całkowitego czasu monitorowania z pH przełykowym <4 (kryterium rozpoznania refluksu kwaśnego), % całkowitego czasu monitorowania z pH przełykowym >7 (kryterium rozpoznania refluksu alkalicznego), procent całkowitego czasu monitorowania z pH>4, procent czasu monitorowania z pH>4 w ciągu dnia oraz w porze nocnej. Przyjmuje się, że wartość pH>4 warunkuje szybkie gojenie uszkodzeń błony śluzowej gopp (1, 12).

Wszyscy badani wyrazili zgodę na udział w badaniu. Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę Lokalnej Komisji Bioetycznej Akademii Medycznej w Bydgoszczy.

Analizę statystyczną uzyskanych danych przeprowadzono przy wykorzystaniu programu statystycznego STATISTICA 5,0 PL dla systemu operacyjnego Windows. Wyniki przedstawiono w procentach oraz jako średnia  $\pm$  odchylenie standardowe lub mediana  $\pm$  95% przedział ufności (95% CI), w zależności od przyjęcia lub odrzucenia hipotezy zerowej o normalności rozkładu zmiennych. Istotność różnicy między badanymi wartościami oceniono przy wykorzystaniu odpowiednio testu Chi-kwadrat, testu t-Studenta dla zmiennych zależnych lub testu kolejności par Wilcoxon. Sprawdzone korelacje rank Speramana.

## WYNIKI

W analizie wyników porównywano częstość występowania i stopień nasilenia zmian zapalnych w przełyku i żołądku w ocenie makroskopowej i histopatologicznej (tabela 2) oraz odsetek czasu monitorowania z pH żołądkowym powyżej 4 na

**TABELA 2**

**Liczebność pacjentów z endoskopowymi i histopatologicznymi wykładnikami zapalenia błony śluzowej poszczególnych części górnego odcinka przewodu pokarmowego u mężczyzn z zespołem zależności alkoholowej na początku obserwacji i po 4 tygodniach kontrolowanej abstynencji.**

Sposób oceny/ lokalizacja n (%)		Zapalenie przełyku wg LA					Trzon żołądka	Antrum żołądka
		0	A	B	C	D		
Badanie endoskopowe	Na początku	30 64%	10 21%	5 11%	2 4%	–	16 (39%)	46 (98%)
	Po 4 tygodniach	29 62%	15 32%	2 4%	1 2%	–	15 (32%)	44 (94%)
P=		Ns					ns	ns
Badanie histologiczne	Na początku	29 (62%)					29 (62%)	44 (94%)
	Po 4 tygodniach	26 (55%)					22 (47%)	44 (94%)
P=		Ns					ns	ns

Objaśnienia: LA – klasyfikacja zapalenia przełyku wg Los Angeles.

**TABELA 3**

**Odsetki czasu monitorowania pH żołądkowego >4 (mediana ± 95%CI) w poszczególnych podokresach pomiaru oraz wartości biochemicznych wskaźników nadużywania alkoholu (średnia ± odchylenie standardowe) u badanych mężczyzn z zespołem zależności alkoholowej na początku obserwacji oraz po 4 tygodniach kontrolowanej abstynencji (n=47).**

Parametr	Na początku	Po 4 tygodniach	P=
Mediana pH przełykowego	6,7; 6,4-6,8	6,6; 6,1-6,7	0,28
%pH_przel<4	1,2; 1,1-2,9	1,7; 0,9-10,5	0,15
%pH_przel.>7	37,3; 29,8-55,1	37,3; 29,8-55,1	0,54
%pH>4_calodob.	18,3; 13,2-24,4	14,8; 13,3-26,5	0,78
%pH>4_dzień	22,2 18,6-36,5	26,4; 19,1-35,1	0,84
%pH>4_noc	10,5; 8,3-19,1	9,6; 8,0-26,9	0,62
MCV (fl)	96,9±5,6	94,9±4,8	0,00001
GGTP (U/l)	80,1±99,5	36,3±41,7	0,0001
AspAT (U/l)	32,2±40,8	22,4±7,8	0,10
AIAT (U/l)	34,1±35,3	30,8±22,3	0,49
Cholesterol HDL (mg/dl)	51,8±14,4	42,0±13,5	0,00001

Objaśnienia: %pH>4\_calodob. (dzień, noc)- % całkowitego (w ciągu dnia, w ciągu nocy) czasu monitorowania z pH żołądkowym >4; %pH\_przel<4 (>7)- % czasu monitorowania pH przełykowego z pH<4 (reflaks kwaśny) i >7 (reflaks alkaliczny); MCV - średnia objętość erytrocytu, GGTP - gamma-glutamyltransferaza, AspAT - aminotransferaza asparaginianowa, AIAT - aminotransferaza alaninowa; test t-Studenta dla zmiennych zależnych; test kolejności par Wilcozona.

początku badania oraz po 4 tygodniach kontrolowanej abstynencji (tabela 3). Jej utrzymywanie potwierdziły wyniki badań biochemicznych (tabela 3).

Zmiany makroskopowe w badaniu endoskopowym przełyku stwierdzono w badaniu wstępnym i kontrolnym odpowiednio u 17 (36%) i 18 (38%) badanych. Wśród pacjentów, u których w badaniu wyjściowym stwierdzono zmiany nadżerkowe w przełyku, poprawę obserwowano u 35%. W badaniu mikroskopowym cechy zapalenia przełyku po 4 tygodniach abstynencji opisywano u mniejszego odsetka pacjentów (62 vs 55%), różnica nie była jednak znamienna (tabela 2).

W badaniu żołądka, makroskopowe cechy zapalenia jego trzonu, ocenione na I lub II stopień stwierdzono u 39% badanych. Po 4 tygodniach abstynencji endoskopową poprawę stwierdzono u 6% z nich. Natomiast endoskopowe cechy zapalenia części przedodźwiernikowej żołądka stwierdzono u wszystkich badanych, z nieznaczoną poprawą po 4 tygodniach abstynencji (tabela 2). Zarówno w trzonie, jak i w części przedodźwiernikowej występowały zmiany zapalne I i II stopnia, nie stwierdzano zmian bardziej zaawansowanych.

W ocenie histopatologicznej, zmiany zapalne w błonie śluzowej trzonu żołądka stwierdzano u 62% badanych. Chociaż po 4 tygodniach abstynencji odsetek chorych z naciekiem komórek zapalnych w śluzówce trzonu zmniejszył się do 47% i dotyczył 76% pierwotnej liczby pacjentów, różnica nie była znamienna (tabela 2). Wśród chorych ze zmianami zapalnymi, w badaniu wstępnym 65% miało zmiany zapalne I-go stopnia. W tej grupie w badaniu kontrolnym w 60% utrzymywała się podobna aktywność zmian zapalnych, u pozostałych osób w połowie obserwowano poprawę, a w połowie pogorszenie zmian histologicznych. Bardziej nasilone zmiany zapalne w badaniu wstępnym występowały u 35% badanych (II i III stopnia), po 4 tygodniach abstynencji u 66% pacjentów z tej grupy nastąpiła poprawa (zmniejszenie aktywności zmian zapalnych).

W ocenie histopatologicznej części przedodźwiernikowej żołądka zmiany zapalne w badaniu wyjściowym i kontrolnym stwierdzono w 94% przypadków (tabela 2). U większości badanych (58%) aktywność zapalenia była niewielka (I stopnia) i w 80% przypadków utrzymywała się na podobnym nasileniu w badaniu kontrolnym. Większe nasilenie zmian w badaniu wyjściowym (aktywność II lub III stopnia) stwierdzono u 36% badanych. W tej podgrupie po 4 tygodniach abstynencji stwierdzono poprawę w 80% przypadków.

Infekcję *Helicobacter pylori* potwierdzono w teście ureazowym i/lub badaniu histopatologicznym u 76% badanych, podobny wynik uzyskano w badaniu kontrolnym po 4 tygodniach abstynencji.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wynikach wybranych parametrów 24-godzinnej pH-metrii w badaniu wyjściowym oraz po 4 tygodniach kontrolowanej abstynencji (tabela 3). Nie stwierdzono korelacji między parametrami pH-metrii żołądkowej i wielkością spożycia alkoholu w ciągu 90 dni przed rozpoczęciem badania. Jedynie wartość punktowa w skali MAST korelowała znamienne z % czasu utrzymywania się pH żołądkowego  $> 4$  po 4 tygodniach abstynencji w ciągu całej doby ( $R=0,45$ ,  $p=0,014$ ) i w ciągu dnia ( $r=0,36$ ;  $p=0,0499$ ). W pomiarze dokonanym na początku obserwacji, odsetek całkowitego czasu monitorowania z pH żołąd-

kowym  $<4$  korelował z intensywnością kolozacji antralnej przez Hp ( $R=0,49$ ;  $p=0,045$ ), nie stwierdzono innych korelacji między endoskopowym i histologicznym obrazem błony śluzowej a wydzielaniem żołądkowym. Aktywność zapalenia przełyku w ocenie histologicznej korelowała z wiekiem badanych ( $R=0,50$ ,  $p=0,001$ ) i punktacją w skali SADD ( $R=-0,43$ ,  $p=0,01$ ).

## OMÓWIENIE

W pracy oceniliśmy nasilenie zmian zapalnych przełyku i żołądka w badaniu makroskopowym i mikroskopowym u mężczyzn z zsa w okresie do 2 tygodni po zakończeniu picia alkoholu oraz po 4 tygodniach abstynencji. Oceniliśmy także czas utrzymywania się pH żołądkowego  $>4$ . Wybór tego progu był podyktowany faktem, że wartość  $pH > 4$  z jednej strony sprzyja gojeniu się uszkodzeń błony śluzowej, z drugiej strony ma znaczenie w kolonizacji bakteryjnej w gopp (1, 12).

Stwierdzono dość częste występowanie zapalenia przełyku w badaniu gastroscopowym, zmiany te miały zwykle charakter łagodny. U części badanych, częściej w stopniu B i C, obserwowano poprawę po 4 tygodniach abstynencji. Mikroskopowe cechy zapalenia przełyku występowały w 65% przypadków i odsetek ten był podobny w badaniu kontrolnym (61%). W dostępnym piśmiennictwie nie znaleźliśmy prac opisujących częstość zapalenia przełyku i dynamikę zachodzących zmian w okresie abstynencji u pacjentów z zsa. Objawy kliniczne zapalenia przełyku mogą być niewielkie, a powikłania nasilonych zmian zapalnych, jak krwawienie, owrzodzenie i zwężenie przełyku oraz ewolucja zmian w kierunku dysplazji i raka przełyku groźne dla życia. W związku z narastającą częstością występowania choroby refluksowej i raka części nadwpustowej przełyku, zwrócenie uwagi na przewlekłe nadużywanie alkoholu jako jednego z czynników etiologicznych może mieć ważne znaczenie praktyczne.

Obserwowana w pracy częstość występowania makroskopowych wykładników zapalenia trzonu żołądka podobna, jak u innych autorów (9), częściej natomiast opisywaliśmy zapalenie w jego części przedodźwiernikowej (u wszystkich badanych pacjentów w porównaniu do około 70% w pracy Hydzika i wsp.) (9). Należy podkreślić, że zarówno w naszej pracy, jak i w publikacji cytowanej powyżej, zaawansowanie zmian zapalnych było niewielkie. Uppal u większości pacjentów około 4 doby po odstawieniu alkoholu stwierdził obecność nadżerek i wybroczyn podśluzówkowych w żołądku, które ustępowały po 3-4 tygodniowej abstynencji (25). Brak nasilonych zmian we własnym badaniu gastroscopowym żołądka można tłumaczyć stosunkowo długim okresem od zaprzestania picia do wykonywania badań (około 2 tygodnie), co potwierdza opisywane w innych pracach występowanie groźnych uszkodzeń błony śluzowej w okresie intensywnego picia (10, 25) oraz ich ustępowanie w okresie abstynencji. Większe różnice dotyczyły oceny histopatologicznej. W naszej pracy zmiany w trzonie stwierdzano w 62% przypadków, w części przedodźwiernikowej w 94% przypadków. W badaniu Hydzika i wsp. (9) zmiany zapalne stwierdzano we wszystkich przypadkach zarówno w trzonie, jak i w części przedodźwiernikowej. Różnica ta może wynikać z czasu, w jakim przeprowadzono badanie, w



przypadku naszych pacjentów był to okres do dwóch tygodni od zaprzestania picia alkoholu, w cytowanej pracy pacjenci z objawami ze strony przewodu pokarmowego mieli wykonywaną gastroscopię w czasie do 24 godzin od przyjęcia do szpitala. Niewielkie nasilenie zmian zapalnych u pacjentów przewlekłe nadużywających alkoholu może wskazywać na dużą rolę mechanizmów obronnych, podobnie jak w przypadku nadużywania innych substancji szkodliwych (niesteroidowe leki przeciwzapalne) lub przewlekłego stresu (14). Uppal w swojej pracy podważa znaczenie nadużywania alkoholu w wywoływaniu przewlekłych zmian zapalnych w części przedodźwiernikowej żołądka, stwierdzając, że ich występowanie jest ściśle związane z towarzyszącą infekcją *Helicobacter pylori* i skuteczna eradykacja jest jedynym czynnikiem wpływającym na ustępowanie zapalenia (25). Podobnie Borch badając 501 bezobjawowych ochotników w wieku 35-85 lat, stwierdził u 50% zapalenie żołądka związane w 87% z infekcją Hp, w pozostałych przypadkach ustalono możliwy związek z przewlekłym stosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych, natomiast nie potwierdzono związku z paleniem papierosów i piciem alkoholu (2). Z kolei inni autorzy podają statystycznie istotne większe nasilenie zmian zapalnych u osób pijących i uzależnionych od alkoholu (7, 21). W pracy Jendrychowskiego i wsp. stwierdzono zależność statystyczną występowania metaplasty jelitowej w zmienionej zapalnie błonie śluzowej części przedodźwiernikowej żołądka od wieku pacjentów, palenia tytoniu i picia mocnych alkoholi (wódka) (11). W naszej pracy, podobnie jak Hydzik i wsp. (9), stwierdziliśmy pewną dynamikę zmian histopatologicznych w czasie abstynencji, niezależnie od infekcji Hp. W badanej grupie pacjentów 62% miało zmiany zapalne w trzonie, w badaniu kontrolnym w grupie z małym nasileniem zmian (I stopnia – 39,5% przypadków) obserwowano w 60% utrzymywanie się podobnej aktywności zapalenia, u pozostałych osób w połowie występowała poprawa, a w połowie pogorszenie. W 14% przypadków zmiany zapalne były w badaniu wyjściowym bardziej nasilone (II i III stopnia) i w tej grupie obserwowano wyraźną regresję zmian w badaniu kontrolnym. U osób, u których w badaniu wyjściowym obraz mikroskopowy śluzówki był prawidłowy (38%), w badaniu kontrolnym w 20% pojawiły się zmiany zapalne I stopnia. Podobną dynamikę zmian w grupie pacjentów z zza i ostrym zatruciem etanolem zaobserwował w swojej pracy Hydzik (9), nie opisywał on jednak u badanych pacjentów zmniejszenia intensywności zapalenia w badaniu kontrolnym, co mogłoby mieć istotne znaczenie rokownicze. Mikroskopowe cechy zapalenia w części przedodźwiernikowej stwierdzaliśmy w badanej grupie u większości pacjentów (94%), najczęściej miały one charakter łagodny (I stopnia) i utrzymywały się na podobnym poziomie w badaniu kontrolnym w 80% przypadków. U 35% pacjentów z większym nasileniem zmian zapalnych w badaniu wyjściowym (II i III stopień) obserwowano poprawę w drugim badaniu w 80% przypadków. W pracy Hydzika i wsp. (9) po 2 tygodniach abstynencji opisywano jednak tendencję raczej do nasilenia zmian zapalnych w części przedodźwiernikowej żołądka u pacjentów z zza, ale badanie kontrolne było wykonywane znacznie wcześniej, niż u naszych badanych, co prawdopodobnie mogło mieć wpływ na różnicę w wynikach. Możliwa wydaje się także dynamika zmian zapalnych z największym nasileniem około dwóch tygodni od zakoń-

czenia picia i stopniową poprawą obserwowaną w naszych badaniach około szóstego tygodnia od zaprzestania picia. U pacjentów z zza, zwłaszcza w przypadku dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, celowe wydaje się więc włączanie odpowiedniego leczenia i utrzymywania go przez okres kilku tygodni, nawet gdy dolegliwości podmiotowe ustąpią szybko.

Infekcję *Helicobacter pylori* potwierdziliśmy testem ureazowym i/lub badaniem histopatologicznym w 76% przypadków. Podobną częstość (około 80%) zakażenia stwierdzili u swoich pacjentów Hydzik i wsp. (9). Wydaje się, że częstość zakażenia jest większa, niż w ogólnej populacji polskiej. W badaniach dotyczących zdrowych osób autorzy szacują częstość infekcji na około 50% (15, 17). Dane te różnią się od doniesień autorów z krajów zachodnich z ostatnich lat, w których przeważa pogląd o podobnej albo mniejszej częstości zakażenia u osób z zza w porównaniu z ogólną populacją (3, 4, 8). Różnica ta może wynikać z gorszych warunków socjo-ekonomicznych rodzin, z których wywodziła się większość naszych pacjentów, a wiadomo, że do zakażenia Hp dochodzi najczęściej we wczesnym dzieciństwie.

Ponieważ wiadomo, że głównym czynnikiem uszkodzającym błonę śluzową przełyku i żołądka jest kwas solny („nie ma wrzodu bez kwasu”), w pracy przeprowadzono także analizę zmian pH przełykowego i żołądkowego. Spośród wielu parametrów pH-metrii przełykowej i żołądkowej analizowaliśmy zmiany po 4 tygodniach obserwacji w zakresie mediany pH przełykowego, % czasu monitorowania pH przełykowego <4 (kryterium rozpoznania refluksu kwaśnego) i >7 (kryterium rozpoznania refluksu alkalicznego) oraz odsetka czasu monitorowania z pH żołądkowym >4 (tabela 3). Wybór progu dla pH żołądkowego był podyktowany dwiema przesłankami. Po pierwsze, przy tym poziomie pH żołądkowego łatwiej goją się uszkodzenia błony śluzowej, z drugiej strony jednak mniejsza kwaśność żołądkowa umożliwia kontaminację bakteryjną żołądka i jelita cienkiego, co może mieć potencjalny wpływ zarówno na proces karcinogenezy (nadprodukcja amoniaku, nitrozamin), występowanie biegunki, jak i wielonarządowych powikłań, które przynajmniej w części mogą być spowodowane zwiększeniem ilości endotoksyn bakteryjnych przedostających się do wątroby i stymulujących nadprodukcję cytokin zapalnych (4, 19). W badanej grupie pacjentów z zza po 4 tygodniach abstynencji, mimo obniżania wartości biochemicznych wskaźników nadżywania alkoholu, obserwowaliśmy tylko niewielkie i nieznaczne różnice wartości ocenianych parametrów pH-metrii przełykowej i żołądkowej (tabela 3), co sugerowało brak wpływu abstynencji alkoholowej w badanych przedziałach czasowych na kwaśność żołądkową i zarzucanie treści żołądkowej do przełyku. Z drugiej strony, występowanie różnic w ocenie endoskopowej i histologicznej uszkodzenia śluzówki przełyku i żołądka po 4 tygodniach abstynencji (tabela 2), przy braku różnic w aktywności działania głównych czynników agresji, jakimi są kwaśność żołądkowa i zakażenie Hp, sugeruje znaczenie innych czynników (cytotoksyczność alkoholu i jego metabolitów, prozapalne działanie nadużywania alkoholu) w patogenezie zapalenia błony śluzowej przełyku i żołądka u pacjentów pijących alkohol w nadmiernych ilościach. W piśmiennictwie nie znaleźliśmy danych analizujących to zagadnienie, chociaż temat wydaje się ważny i wymagający wyjaśnienia.

Ograniczeniem naszej pracy w tym zakresie, jak również w analizie zmian makroskopowych i mikroskopowych górnego odcinka przewodu pokarmowego jest niewątpliwie czas wykonywania wstępnych badań u pacjentów z zza po zaprzestaniu picia. Wynika to z jednej strony z inwazyjności przeprowadzanych badań i trudności ich wykonania u pacjentów po zakończeniu „ciągu alkoholowego”, z drugiej strony z konieczności uzyskania świadomej zgody na przeprowadzenie badań i współpracy pacjentów.

## WNIOSKI

1. U pacjentów z zza często występują zmiany zapalne w przełyku w badaniu makroskopowym i mikroskopowym, co może być powodem powikłań w postaci krwawień i zwężeń przełyku, jak również punktem wyjścia nowotworów przełyku.

2. Nasilenie zmian zapalnych w ocenie makro- i mikroskopowej błony śluzowej żołądka u pacjentów z zza w czasie od dwóch tygodni od zaprzestania picia alkoholu było niewielkie. Po 4 tygodniach abstinencji obserwowano tendencję do zmniejszania ich intensywności.

3. U pacjentów z zza w Polsce infekcja *Helicobacter pylori* występuje prawdopodobnie częściej, niż w ogólnej populacji.

4. Obserwowana w pracy, co prawda niewielka i dotycząca raczej bardziej zaawansowanych zmian, poprawa obrazu endoskopowego i histologicznego śluzówki przełyku i żołądka po 4 tygodniach abstinencji, przy braku różnic w aktywności działania głównych czynników agresji, jakimi są kwaśność żołądkowa i zakażenie Hp, sugeruje znaczenie innych czynników w patogenezie zapalenia błony śluzowej przełyku i żołądka u pacjentów pijących alkohol w nadmiernych ilościach, co może mieć implikacje terapeutyczne.

## STRESZCZENIE

Przewlekłe nadużywanie alkoholu może być przyczyną dolegliwości dyspeptycznych, uszkodzenia błony śluzowej przełyku i żołądka z groźnymi następstwami oraz może zmieniać wydzielanie kwasu żołądkowego, co przy wzroście pH sprzyja namnażaniu bakterii.

Celem pracy była ocena zmian w badaniu makroskopowym i mikroskopowym górnego odcinka przewodu pokarmowego (gopp) oraz pH przełykowym i żołądkowym u mężczyzn z zespołem zależności alkoholowej po 4 tygodniach kontrolowanej abstinencji. Badanie przeprowadzono w grupie 47 mężczyzn z zza, którzy pili alkohol w okresie nie dłuższym, niż 2 tygodnie przed włączeniem do próby. U wszystkich wykonano 24-godzinną pH-metrię przełykową i żołądkową oraz endoskopię gopp z pobraniem wycinków z przełyku i żołądka oraz oceną zakażenia *Helicobacter pylori*. Badania powtórzono po 4 tygodniach kontrolowanej abstinencji. Uszkodzenia błony śluzowej przełyku stwierdzono w 36% przypadków, poprawę obserwowano w 35%. Makroskopowe i mikroskopowe cechy zapalenia żołądka występowały u wszystkich badanych, szczególnie w części przedodźwiernikowej żołądka.

Poprawę w badaniu kontrolnym stwierdzano zwłaszcza w bardziej zaawansowanych stopniach zapalenia. Infekcję *H. pylori* rozpoznano u 76% pacjentów. Nie wykazano istotnych statystycznie zmian w analizowanych parametrach badania pH-metrycznego.

Wnioski: U pacjentów z zza często występuje zapalenie przełyku i infekcja *Helicobacter pylori*. Poprawę w zakresie zapalenia przełyku i żołądka w czasie 4-tygodniowej abstynencji stwierdzono głównie w przypadkach bardziej nasilonych zmian; ponieważ nie jest ona uwarunkowana zmianami kwaśności żołądkowej i infekcją *H. pylori*, wskazuje to na udział innych czynników w patogenezie zmian zapalnych w błonie śluzowej górnego odcinka przewodu pokarmowego u pacjentów z zza.

**Słowa kluczowe:** uzależnienie od alkoholu, zapalenie żołądka, *Helicobacter pylori*, kwaśność żołądkowa.

## PIŚMIENNICTWO

1. Bell N.J., Burget D., Howden C.W., Wikinson J., Hunt R.H.: *Appropriate acid suppression for management of gastro-oesophageal reflux disease*. Digestion. 1992, 51, supl. 1, 59-67.
2. Borch K., Jonsson K.A., Petrssen F., Redeen S., Mardh S., Franzen L.E.: *Prevalence of gastroduodenitis and Helicobacter pylori infection in a general population sample: relations to symptomatology and life-style*. Dig. Dis. Sci., 2000, 45, 1322-1329.
3. Brenner H., Rothenbacher D., Bode G., Adler G.: *Inverse graded relation between alcohol consumption and active infection with Helicobacter pylori*. Am. J. Epidemiol. 1999, 149, 571-576.
4. Bujanda L.: *The effects of alcohol consumption upon the gastrointestinal tract*. Am. J. Gastroenterol. 2000, 95, 3374-3382.
5. Chiari S., Teyssen S., Singer M.V.: *Alcohol and gastric acid secretion in humans*. Gut. 1993, 34, 843-847.
6. Fields J., Turk A., Durkin M.: *Increased gastrointestinal symptoms in chronic alcoholics*. Am. J. Gastroenterol. 1994, 89, 382-386.
7. Figlie N.B., Benedito-Silva A.A., Monteiro M.G., Souza-Formigani M.L.: *Biological markers of alcohol consumption in nondrinkers, drinkers and alcohol-dependent Brazilian patients*. Alcohol. Clin. Exp. Res. 2002, 26, 1062-1069.
8. Hauge T., Persson J., Kjerstadius T.: *Helicobacter pylori, active chronic antral gastritis and gastrointestinal symptoms in alcoholics*. Alcohol. Clin. Exp. Res. 1994, 18, 886-888.
9. Hydzik P., Kosowski B.: *Obraz makroskopowy i mikroskopowy błony śluzowej żołądka u osób uzależnionych od alkoholu*. Przegl. Lek. 2001, 58, 306-314.
10. Izbeki F., Wittmann T., Csati S.: *Opposite effects of acute and chronic administration of alcohol on gastric emptying and small bowel transit in rat*. Alcohol Alcohol. 2001, 36, 304-308.
11. Jendrychowski W., Popiela T., Drews M., Gabryelewicz A., Marlicz K., Misiunia P., Wajda Z., Matyja A., Nowak K., Ramroth H., Wahrendorf J.: *Effect of Helicobacter pylori infection, smoking and dietary habits on the occurrence of antrum intestinal metaplasia. Clinico-epidemiological study in Poland*. Pol. J. Pathology. 1999, 50, 289-295.
12. Katz P.O., Xue S., Castell D.O.: *Control of intragastric pH with omeprazole 20 mg, omeprazole 40 mg and lansoprazole 30 mg*. Aliment. Pharmacol. Ther. 2001, 15, 647-652.

13. Kłopocka M., Budzyński J., Świątkowski M.: *Zmiany pH żołądkowego w okresie czterotygodniowej abstinencji alkoholowej u mężczyzn z zespołem zależności alkoholowej*. Alkoholizm i Narkomania, 2000, 13, 491-501.
14. Konturek P.C.: *Physiological immunohistochemical and molecular aspects of gastric adaptation to stress, aspirin and to H. pylori-derived gastrottoxins*. J. Physiol. Pharmacol. 1997, 48, 3-42.
15. Ławniczak M., Starzyńska T.: *Zakażenie Helicobacter pylori CagA(+) u chorych na raka żołądka*. Pol. Merkuriusz Lek. 2002, 13, 216-220.
16. MacMath T.L.: *Alcohol and gastrointestinal bleeding*. Emerg. Med. Clin. North Am., 1990, 8, 859-872.
17. Muszyński J., Biernacka D., Siemińska J., Stępka M., Zalewski L., Ehrmann A., Gomicka B.: *Zmiany w błonie śluzowej żołądka i zakażenie Helicobacter pylori u młodych, zdrowych ochotników*. Pol. Merkuriusz Lek. 1996, 1, 169-173.
18. Misiewicz J.J., Tytgat G.N.J., Goodwin S.S.: *Sydney System – a new classification of gastritis. (System Sydney – nowa klasyfikacja zapaleń błony śluzowej żołądka) – Working Party Report 1990*. Medycyna Praktyczna, 1994, 9, 89-89.
19. Napolitano L.N., Korunda M.J., Zimmerman K., McCowan K., Chang J., Meyer A.A.: *Chronic ethanol intake and burn injury: evidence for synergistic alteration in gut and immune integrity*. J. Trauma, 1995, 38, 198-207.
20. Preedy V.R.: *Alcohol and the gastrointestinal tract*. Alcohol. Clin. Exp. Res. 1996, 18, supl. 48A-50A.
21. Potet F., Florent C., Benhamou E., Cabrieres F., Bommelaer G., Hostein J., Bigard M.A., Bruley-De-Varannes S., Colombel J.F., Rampal P.: *Chronic gastritis: prevalence in the French population*. CIRIG., Gastroenterol. Clin. Biol. 1993, 17, 103-108.
22. Roine R.P., Salmela K.S., Salaspuro M.: *Alcohol metabolism in Helicobacter pylori – infected stomach*. Ann. Med. 1995, 27, 583-588.
23. Segawa K., Nakazawa S., Tsukamoto Y.: *Endoscopic study of upper gastrointestinal tract in patients with alcohol dependence*. Jpn. J. Med. 1987, 26, 21-24.
24. Teyssen S., Lenzing T., Gonzales-Calero G.: *Alcoholic beverages produced by alcoholic fermentation but not by distillation are powerful stimulants of gastric acid secretion in humans*. Gut. 1997, 40, 49-56.
25. Uppal R., Lateef S.K., Korsten M.A., Paronetto F., Lieber Ch.S.: *Chronic alcoholic gastritis. Roles of alcohol and Helicobacter pylori*. Arch. Inter. Med., 1991, 151, 760-764.
26. Zaborowski P.: *Wpływ długotrwałego nadużywania alkoholu na układ trawienny*. Medi-press, 1999, supl. 6, 15-30.