

Czynniki wpływające na stężenie czynnika martwicy guza (TNF-alfa) i poziom prób wątrobowych w surowicy u mężczyzn uzależnionych od alkoholu po jego odstawieniu*

Factors affecting the concentration of plasma tumour necrosis factor alpha (TNF-alpha) and liver function tests values in alcohol dependent males after alcohol drinking cessation

Maria Kłopotcka¹, Jacek Budzyński¹, Maciej Świątkowski¹,
Grzegorz Pulkowski¹, Marcin Ziółkowski²

¹ Katedra i Klinika Gastroenterologii, Chorób Naczyń i Chorób Wewnętrznych w Bydgoszczy
Kierownik: dr hab. n. med. M. Świątkowski

² Zakład Pielęgniarstwa Psychiatrycznego Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera
w Bydgoszczy
Kierownik: dr hab. n. med. M. Ziółkowski

Summary

Aims. In our work, the factors affecting the plasma level of cytokine, tumour necrosis factor (TNF-alpha) and liver function tests values in alcohol dependent males after alcohol abuse period were analysed.

Methods. We studied forty-seven alcoholics, without severe liver disease, who were abstinent no longer than 14 days before the study beginning. In all 24-h gastric pH-metry, endoscopy, serum liver function tests and TNF-alfa concentration were estimated.

Results. The amount of alcohol drunk within 90 days before the study start correlated with plasma activity of AST, ALT and GGT. The plasma presence of TNF-alpha in 26 subjects was found, but in 21 patients this cytokine level was lower than the method sensitivity (<0,05pg/ml). Using the step-wise method of multiple regression we found, that TNF-alfa level at the study commencement was determined by history of delirium tremens, Michigan Alcoholism Screening Test score, length of alcohol dependence, ALT activity, % of total monitoring time with gastric pH>3, intensity of antral H. pylori colonisation and number of standard drinks drunk for 90 days before the study start (ns). Similar factors determined liver function tests values variance.

* Źródła finansowania: Badania częściowo były finansowane ze środków przyznanych na działalność statutową kliniki przez Akademię Medyczną w Bydgoszczy oraz z grantu Komitetu Badań Naukowych na realizację projektu badawczego nr 4 PO5D 071 18 w latach 2000–2001. Wyniki prezentowano w formie plakatu podczas 11th United European Gastroenterology Week w Madrycie w dniu 4.11.2003.

Conclusion: Values of TNF-alpha and liver function tests two weeks after alcohol withdrawal were independently determined by gastric pH, H.pylori infection and smoking, which suggests their potential synergism with a hepatotoxic effect of alcohol drinking.

Słowa klucze: TNF-alfa, pH-metria żołądkowa, choroba alkoholowa wątroby

Key words: TNF-alpha, gastric pH-metry, alcoholic liver disease

Wprowadzenie

Ocenia się, że alkohol w mniejszych lub większych ilościach pije około 80% Polaków [1]. Wśród niekorzystnych następstw somatycznych nadmiernego picia alkoholu najczęściej wymienia się alkoholową chorobę wątroby, okazuje się jednak, że zapada na nią tylko 10–15% osób pijących alkohol. Przyczyny „wybiórczej” zapadalności na poalkoholowe uszkodzenie wątroby nie są obecnie do końca poznane. Najczęściej tłumaczy się to zjawisko polimorfizmem genowym układów metabolizujących alkohol, zróżnicowaną odpowiedzią zapalną (ilością produkowanych cytokin) i regeneracyjną (aktywność procesów gojenia się prowadzących do zwłóknienia wątroby) [2–5]. Ważnym źródłem czynników stymulujących produkcję cytokin zapalnych w komórkach Kupfera wątroby jest przewód pokarmowy. Nadmierna konsumpcja alkoholu, poprzez osłabienie kwaśnej bariery żołądkowej (podwyższenie pH żołądkowego), zwolnienie perystaltyki przewodu pokarmowego oraz zmniejszenie wydzielania ochronnych immunoglobulin (sIgA) w przewodzie pokarmowym, sprzyja nadmiernemu wzrostowi flory bakteryjnej jelita. Z drugiej strony sam etanol, działając jako cytotoksyna, może upośledzać sprawność bariery jelitowej (leaky gut phenomenon), ułatwiając przedostawanie się do krążenia wrotnego produkowanych w nadmiarze endotoksyn [6–12].

Wiadomo, że pH żołądkowe poniżej 3 może zapobiegać translokacji bakteryjnej z jelita do krezkowych węzłów chłonnych, śledziony, wątroby oraz chronić przed kolonizacją jelita cienkiego przez drobnoustroje [13–18]. Picie alkoholu powoduje zmniejszenie wydzielania kwasu solnego w żołądku [6, 13–15]. Wtórne do niego podwyższenie pH żołądkowego może powodować kontaminację bakteryjną żołądka i jelita cienkiego [19], z kolei rozrost flory jelitowej może stanowić poważne źródło endotoksyn i lipopolisacharydów bakteryjnych (LPS), które stymulują wątrobową syntezę cytokin prozapalnych (m.in. TNF-alfa) i hamują produkcję cytokin przeciwzapalnych (np. IL-10) [2, 3, 13, 20–25]. Konsekwencją tej nierównowagi w zakresie poziomu mediatorów zapalenia jest martwica hepatocytów oraz aktywacja nieprawidłowych procesów regeneracyjnych. Jej klinicznym przejawem mogą być nieprawidłowości w zakresie wartości biochemicznych prób wątrobowych, włóknienie wątroby, a z czasem i jej marskość [26].

Poznanie roli cytokin zapalnych w patogenezie m.in. alkoholowej choroby wątroby stało się przesłanką do przeprowadzenia badań klinicznych w celu oceny skuteczności terapii tej hepatopatii za pomocą środków wpływających na zmniejszenie aktywności cytokin. Badania te koncentrowały się albo na likwidacji źródła czynników stymulujących syntezę cytokin (jelitowy przerost bakteryjny), albo na stosowaniu leków immunomodulujących. Badano m.in. hepatoprotekcyjny efekt laktulozy (m.in. zwiększa w jelicie odsetek bakterii metabolizujących węglowodany w stosunku do

rozkładających białko [27], antybiotyków [2, 28], probiotyków [29, 30], talidomidu (inhibitor syntezy TNF-alfa w makrofagach) [31], pentoksyfiliny (inhibitor TNF-alfa) [32], infliximabu (przeciwciało anti-TNF-alfa) [3, 33, 34], etanerceptu (rozpuszczalny receptor p75 dla TNF-alfa, neutralizujący krążącą cytokinę) [33] oraz krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych [35] i drobnocząsteczkowych heparyn (związki nieswoiście blokujące syntezę cytokin) [36]. Wyniki większości prób klinicznych okazały się obiecujące, co pośrednio potwierdziło, że czynniki zapalne odgrywają rolę w patogenezie alkoholowego uszkodzenia wątroby.

Celem pracy była ocena czynników determinujących stężenie TNF-alfa i wartości prób wątrobowych u mężczyzn uzależnionych od alkoholu we wczesnym okresie abstynencji.

Pacjenci i metody

Badania przeprowadzono u 47 mężczyzn z zespołem zależności alkoholowej (zza), hospitalizowanych na Oddziale Leczenia Uzależnień Katedry i Kliniki Psychiatrii AM w Bydgoszczy, w latach 1999–2000. Wszyscy badani podpisali formularz uświadomionej zgody na udział w próbie, który został przyjęty przez Komisję Bioetyki Badań Naukowych przy Akademii Medycznej w Bydgoszczy.

Zespół zależności alkoholowej (zza) rozpoznano zgodnie z kryteriami 10. rewizji Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób (ICD-10). Kryteriami włączenia były: płeć męska, wiek 30–50 lat, spełnione kryteria ICD-10 dla zza, okres abstynencji po ciągu picia nie dłuższy niż 14 dni. Za kryteria wykluczenia przyjęto: występowanie objawów ostrych i przewlekłych chorób, które mogłyby wpływać na syntezę cytokin i wartości biochemicznych testów wątrobowych (poza pić alkoholu), zaburzenia psychiczne i otepienne (w tym objawy encefalopatii wątrobowej), uzależnienie od innych substancji niż alkohol (z wyjątkiem nikotyny), przyjmowanie jakichkolwiek leków (w tym wpływających na wydzielanie żołądkowe). Zebrano wywiady oraz przeprowadzono badania przedmiotowe. Stwierdzono, że 96% pacjentów paliło papierosy zarówno przed badaniem, jak i w czasie jego trwania. Badania psychometryczne objęły wykonanie pomiarów za pomocą polskiej wersji skali MAST (Michigan Alcoholism Screening Test) i skali SADD (Short Alcohol Dependence Data), wielkość zaś spożycia alkoholu w ciągu 30 i 90 dni przed początkiem badania oceniono za pomocą kwestionariusza WHO Timeline-Folloback i przeliczono na standardowe drinki (1 drink = około 14 g czystego alkoholu). Dane demograficzne i kliniczne badanych przedstawiono w tabeli 1.

Badania biochemiczne objęły wykonanie oznaczeń prób wątrobowych: transaminazy asparaginowej (AspAT), transaminazy alaninowej (ALAT), fosfatazy zasadowej, gamma-glutamylotransferazy (GGT), albumin, INR i bilirubiny oraz cholesterolu HDL, morfologii krwi, średniej objętości erytrocytu (mean corpuscular volume, MCV) oraz TNF-alfa (metodą ELISA, z wykorzystaniem odczynnika firmy ENDOGEN). Wykonano ponadto USG jamy brzusznej, panendoskopię z biopsją oraz 24-godzinną pH-metrię żołądkową. Wyniki panendoskopii łącznie z badaniem histologicznym (biopaty z antrum i trzonu żołądka) opisywano zgodnie z klasyfikacją z Sydney.

Tabela 1. Demograficzne i kliniczne dane badanych pacjentów z zespołem zależności alkoholowej

Cecha	(n = 47)
Wiek (lata)	40,8 ± 8,0
Punktacja w skali SADD	26,2 ± 7,6
Punktacja w skali MAST	44,9 ± 21,5
Wiek początku uzależnienia (lata)	22,2 ± 6,4
Czas trwania uzależnienia (lata)	17,7 ± 7,0
Liczba dni picia w ciągu 90 dni przed początkiem badania	50,9 ± 25,6
Liczba drinków wypitych w ciągu 90 dni przed badaniem	952,0 ± 670,5
Liczba drinków wypitych w ciągu 30 dni przed badaniem	259,1 ± 176,6
Palenie papierosów (n, %)	45 (96%)
Wskaźnik masy ciała (BMI) (kg/m ²)	25,0 ± 3,0
Iloraz obwodu w talii i biodrach (WHR) – waist to hip ratio	0,97 ± 0,05
Nieprawidłowe próby wątrobowe (AspAT > 40U/l lub AlAT > 40U/l)	40 (85%)
Zakażenie <i>Helicobacter pylori</i> (n, %)	39 (82%)
Zanik śluzówki trzonu i antrum żołądka (n, %)	0 (0%) 0 (0%)
Hiperechogeniczność mięszu wątroby w USG (n, %)	26 (55%)

Skróty: SADD – Short Alcohol Dependence Data, MAST – Michigan Alcoholism Screening

Intensywność zakażenia *Helicobacter pylori* (Hp) oceniano według następujących kryteriów: 1+ – mniej niż 10 pałeczek w krypcie, 2+ – 10–100 pałeczek w krypcie, 3+ – powyżej 100 pałeczek Hp w krypcie. Żołądkową pH-metrię wykonano zgodnie ze standardową procedurą [37], wykorzystując dwukanałowe, antymonowe sondy pH-metryczne (Synectics AB, Szwecja). W czasie badania pacjent zaznaczał czas spożywania jednego z trzech standardowych posiłków. Analizę danych przeprowadzono za pomocą programu GATROSOFT. Dla poprawy przejrzystości analizy połączono wartości poszczególnych parametrów, przedstawiając je jako procent czasu monitorowania z pH > 3 i pH > 4 oraz pH > 7.

Analizę statystyczną uzyskanych wyników przeprowadzono używając nieparametrycznego testu U Manna–Whitneya, dwuczynnikowej ANOVA z dwoma powtórzeniami z testem post-hoc Tukeya, korelacji rang Spearmana oraz krokowo postępującej metody regresji wielokrotnej w programie STATISTICA PL 5,0 dla programu WINDOWS. Do modelu regresji włączono czynniki, które potencjalnie mogły modyfikować poziom TNF-alfa:

1. Dane kliniczne (wiek, palenie tytoniu, dzienna dawka nikotyny i substancji smolistych, tygodniowa częstość spożycia owoców i warzyw, liczba standardowych drinków wypitych w ciągu 30 i 90 dni przed początkiem badania, liczba dni picia alkoholu w ciągu 90 dni przed badaniem, delirium tremens i padaczka alkoholowa w wywiadzie, wywiad rodzinny uzależnienia od alkoholu, punktacja w skali MAST i SADD).

2. Wartości parametrów biochemicznych (AspAT, AlAT, GGT, fosfataza zasadowa, bilirubina, stężenie albumin, INR, liczba leukocytów, poziom TNF-alfa).

3. Wyniki USG jamy brzusznej (wielkość i echogeniczność wątroby) – żaden pacjent nie miał cech marskości i nadciśnienia wrotnego (niejednorodna echogeniczność, nierówny brzeg, względny przerost płata ogoniastego, poszerzenie żyły wrotnej, krążenie oboczne, splenomegalia).

4. Wyniki panendoskopii i badania histologicznego (obecność i aktywność zmian zapalnych i zanikowych w antrum i trzonie żołądka, intensywność kolonizacji przez Hp 1–3+) oraz kwaśności żołądkowej.

W analizie regresji wielokrotnej, w której zmiennymi zależnymi były próby wątrobowe, za zmienne niezależne przyjęto czynniki wymienione w pkt. 1, 3, 4 oraz stężenie TNF-alfa.

Wyniki

W tabeli 2 przedstawiono wartości biochemicznych wskaźników funkcji wątroby i parametry 24-godzinnej pH-metrii żołądkowej u badanych pacjentów po zakończeniu ciągu picia.

Tabela 2. Porównanie wartości danych demograficznych, klinicznych i biochemicznych u pacjentów z zespołem zależności alkoholowej podzielonych w zależności od obecności TNF-alfa w surowicy krwi w ciągu 14 dni po zakończeniu ciągu picia (średnia \pm odchylenie standardowe lub mediana \pm 95% przedział ufności)

Parametr	TNF > 0 (n = 26, 55%)	TNF = 0 (n = 21, n = 45%)	p
WIEK	41,4 \pm 7,6	41,1 \pm 8,2	0,89
SADD score	25,5 \pm 7,8	27,7 \pm 8,1	0,35
MAST score	44,9 \pm 20,2	44,1 \pm 24,7	0,90
Dni picia w ciągu 90 dni przed badaniem	56,7 \pm 25,0	48,3 \pm 23,9	0,24
Liczba drinków wypitych w ciągu 90 dni przed badaniem	1128 \pm 710	855 \pm 596	0,16
Liczba drinków wypitych w ciągu 30 dni przed badaniem	293 \pm 172	253 \pm 178	0,43
BMI	25,2 \pm 2,9	24,4 \pm 3,4	0,37
Liczba leukocytów (G/l)	7,5 \pm 2,3	7,0 \pm 1,6	0,44
MCV (fl)	96,1 \pm 5,2	97,7 \pm 5,7	0,30
Albuminy (g/l)	3,7 \pm 0,3	3,7 \pm 0,4	0,92
INR	0,92 \pm 0,07	0,98 \pm 0,07	0,043
Fibrynogen (g/l)	3,6 \pm 1,0	405,7 \pm 95,9	0,17
AspAT (U/l)	22,7 \pm 8,2	32,4 \pm 47,0	0,29

Dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

AIAT (U/l)	31,4 ± 18,9	32,1 ± 41,4	0,94
GGT (U/l)	75,8 ± 46,5	53,7 ± 28,5	0,046
Fosf. Zasadowa (U/l)	80,6 ± 40,2	73,3 ± 17,3	0,45
Bilirubina (mg/dl)	0,47 ± 0,2	0,48 ± 0,2	0,80
HDL (mg/dl)	49,5 ± 14,7	52,2 ± 11,7	0,47
TNF-alfa (pg/ml)	1,2 ± 0,9-2,6	0	0,001
% czm z pH>3	26,2 ± 20,6–31,6	26,0 ± 16,7–38,6	0,78
% czm z pH>4	13,0 ± 10,9–21,2	20,2 ± 11,1–30,8	0,33
% czm z pH>7	1,4 ± 1,1–6,7	1,7 ± 0,8–6,7	0,94

OBJAŚNIENIA: TNF – czynnik martwicy guza, MCV – średnia objętość erytrocytu, GGT – gamma-glutamyl-transferaza, AspAT – aminotransferaza asparaginianowa, AIAT – aminotransferaza alaninowa, CI – przedział ufności, % czm – odsetek czasu monitorowania z pH żołądkowym > 3, > 4 lub > 7, test U Manna–Whitneya

Nie stwierdziliśmy istotnych różnic w zakresie danych klinicznych i demograficznych między grupami chorych z prawidłowymi i nieprawidłowymi wartościami aminotransferaz na początku obserwacji. W analizie jednoczynnikowej liczba standardowych drinków wypitych w ciągu 90 dni przed badaniem dodatkowo korelowała z wartościami enzymów wątrobowych na początku badania: AspAT ($r = 0,39$, $p = 0,003$), AIAT ($r = 0,32$, $p = 0,02$) i GGT ($r = 0,31$, $p = 0,02$). Wartości prób wątrobowych korelowały też z innymi badanymi parametrami (korelacje rang Spearmana). I tak:

- czas utrzymywania się pH żołądkowego > 3 w ciągu dnia dodatkowo korelował z poziomem TNF-alfa na początku badania ($R = 0,30$, $p < 0,05$);
- intensywność antralnej kolonizacji Hp korelowała dodatkowo z aktywnością fosfatazy zasadowej ($r = 0,39$, $p = 0,023$) i ujemnie z wartością INR ($r = -0,34$; $p = 0,012$);
- czas utrzymywania się pH żołądkowego > 7 w ciągu całej doby ($r = 0,36$, $p = 0,049$) oraz w ciągu dnia ($r = 0,38$, $p = 0,034$) korelowały dodatkowo z aktywnością GGT;
- czas utrzymywania się pH żołądkowego > 7 w ciągu nocnego spoczynku ujemnie korelował ze stężeniem bilirubiny ($R = -0,36$, $p < 0,05$).

Nie stwierdziliśmy znamiennych korelacji między stężeniem TNF-alfa i wielkością spożycia alkoholu w ciągu 30 i 90 dni przed badaniem oraz między wartościami TNF-alfa i prób wątrobowych na początku obserwacji. Jednak, gdy podzieliliśmy pacjentów na podgrupy, ze stężeniem TNF-alfa powyżej progu wykrywalności (>0,05 pg/ml) i poniżej tej wartości, stwierdziliśmy, że pierwsza z grup ($n = 26$, 55%) miała znamienne wyższą aktywność GGT i mniejsze INR niż osoby z niewykrywalnym stężeniem tej cytokiny w ciągu pierwszych 14 dni abstynencji (tab.2).

Ponieważ wiadomo, że podatność na alkoholowe uszkodzenie wątroby oraz synteza TNF-alfa zależą od wielu czynników, przeprowadziliśmy analizę wieloczynnikową, celem określenia niezależnych parametrów determinujących stężenie TNF-alfa i wartości prób wątrobowych. W analizie tej o właściwym dopasowaniu modelu

świadczy wartość poprawionego współczynnika determinacji (R^2), który wskazuje na % wariacji zmiennej zależnej wyjaśnionej przez uzyskane równanie (im wartość bliższa jedności, tym równanie wyjaśnia większy odsetek zmienności analizowanej zmiennej zależnej). Drugim ważnym parametrem równania jest istotność ($p < 0,05$) tego współczynnika i tzw. „wyrazu wolnego”, przy względnie niskiej wartości błędu standardowego ich estymacji. Natomiast współczynnik beta, znormalizowany współczynnik równania regresji, wprowadzony, by można było porównywać współczynniki wyliczone dla poszczególnych zmiennych o różnych jednostkach miary, wskazuje na odsetek (ułamek dziesiętny) odchylenia standardowego zmiennej zależnej (np. TNF-alfa), o który zmieni się jej wartość w przypadku wzrostu lub zmniejszenia wartości zmiennej niezależnej (np. pH żołądkowego) o wartość równą jednemu jej odchyleniu standardowemu. Wyniki tej analizy przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3. Czynniki determinujące stężenie TNF-alfa oraz odpowiednio AspAT, AIAT i albuminy u badanych mężczyzn z zaa na początku badania (krokowo postępująca regresja wielokrotna)

Czynnik	TNF-alfa		AspAT		AIAT		Albuminy	
	R2 0,95		R2 0,99		R2 0,97		R2 0,99	
	p = 0,0001		p = 0,01		p = 0,002		p = 0,01	
	Beta	p=	Beta	p=	Beta	p=	Beta	p=
Majaczenie w wywiadzie	0,86	0,01			-0,91	0,001	-0,7	0,005
MAST	-0,85	0,01	1,3	0,01	0,97	0,001		
ALAT	0,72	0,01	x	x	x	x	x	X
% czasu monitorowania z pH żołądkowym >3	0,33	0,01	-2,3	0,01	0,29	0,01	-1,1	0,01
Czas trwania uzależnienia od alkoholu	-0,27	0,01						
Intensywność antralnej kolonizacji <i>Helicobacter pylori</i>	0,26	0,01	0,30	0,02			0,24	0,02
Wiek początku uzależnienia	0,17	0,05						
Liczba standardowych drinków wypitych w ciągu 90 dni przed początkiem badania	-0,01	0,95	-0,14	0,08			-0,3	0,01
Liczba dni picia w ciągu 90 dni			0,31	0,02				
TNF-alfa	x	x			0,69	0,01	1,06	0,03
% mt z pH>4 w nocy			1,2	0,02			0,41	0,04
SADD			-0,7	0,01				
BMI			0,37	0,03			-0,6	0,01
WHR			-0,72	0,02			0,83	0,01

Dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Palenie papierosów			0,22	0,05	0,22	0,02		
Hiperechogeniczność wątroby w USG			0,40	0,07				
Drinki wypite w ciągu 30 dni					0,35	0,01		
Krewny 1. stopnia uzależniony od alkoholu							0,99	0,01
Lata palenia							-0,5	0,01
Kolonizacja Hp w trzonie							-0,6	0,01
Dawka substancji smolistych							0,22	0,03

Dla stężenia TNF-alfa uzyskaliśmy bardzo dobrze dopasowane i wysoce znamienne statystycznie równanie, które wyjaśniało prawie całą wariancję poziomą tej cytokiny (skorygowany współczynnik determinacji, $R^2 = 0,95$) (tab.3). Wynikało z niego, że niezależnymi (znamiennymi statystycznie) czynnikami determinującymi stężenie TNF-alfa w ciągu 2 tygodni od zakończenia ciągu picia były: czas trwania i głębokość uzależnienia, aktywność AIAT, kwaśność żołądkowa (% czasu monitorowania z $\text{pH} > 3$) i intensywność żołądkowej kolonizacji przez Hp (tab. 3). Wielkość spożycia alkoholu określała wprawdzie stężenie TNF-alfa, ale nie jako czynnika niezależnego.

Wartości oznaczanych prób wątrobowych, aktywności AspAT, AIAT i stężenie albumin były także determinowane przez TNF-alfa, wskaźniki głębokości i czasu trwania uzależnienia od alkoholu, kwaśność żołądkową oraz ilość substancji toksycznych zawartych w palonych papierosach (tab.3).

Omówienie wyników

W pracy analizowaliśmy regresyjne zależności między poszczególnymi danymi demograficznymi i klinicznymi a poziomem cytokiny TNF-alfa, jednego z głównych mediatorów hepatotoksycznego działania alkoholu, oraz wartościami transaminaz i albumin u mężczyzn uzależnionych od alkoholu w ciągu 2 tygodni po zaprzestaniu picia. Wykazaliśmy statystycznie znamienne związki między wielkością spożycia znanego czynnika hepatotoksycznego, jakim jest alkohol [3, 38, 39], a wartościami prób wątrobowych, zarówno w analizie jedno-, jak i wieloczynnikowej (tab. 3). U przeszło połowy badanych mężczyzn stwierdziliśmy obecność we krwi głównego czynnika patogenetycznego alkoholowej choroby wątroby – cytokiny TNF-alfa. Nie wykazaliśmy znamiennych korelacji między wielkością spożycia alkoholu a poziomem TNF-alfa, zarówno w analizie jedno-, jak i wieloczynnikowej (tab. 3). Sugerowało to istnienie polimorfizmu odpowiedzi immunologicznej na spożywaną alkohol u mężczyzn od niego uzależnionych. Potwierdzają to dane z piśmiennictwa wskazujące, że picie alkoholu może powodować zarówno wzrost produkcji TNF-alfa [40–43], jak i jej zmniejszenie [44, 45] oraz brak różnic w stosunku do grupy kontrolnej [46]. Obserwacje te poczyniono zarówno u osób z alkoholową chorobą wątroby [2, 3, 47], jak i z prawidłową jej funkcją [48].

W grupie pacjentów, w których w ciągu 14 dni po zakończeniu ciągu picia stwierdzono wykrywalny poziom TNF-alfa, obserwowano również wyższe wartości GGT i niższe INR (tab. 2), co w kontekście porównywalnych wartości transaminaz sugerowało większą indukcję enzymów mikrosomalnych oraz pobudzenie sekrecji białek ostrej fazy (skrócenie czasu protrombinowego, dowodzące, jak zmniejszenie wartości INR zależy głównie od stymulacji syntezy czynnika VIII wewnątrzpochodnego układu krzepnięcia, należącego do grupy białek ostrej fazy).

Wiadomo, że synteza cytokin jest warunkowana wieloma czynnikami, tak genetycznymi, jak i środowiskowymi. Z tego powodu przeprowadziliśmy analizę wieloczynnikową uzyskując prawie całkowite wyjaśnienie wariacji stężenia TNF-alfa w badanej grupie pacjentów z zza (tab. 3). Wynika z niej, że, obok czynników określających czas trwania i głębokość uzależnienia od alkoholu, stężenie TNF-alfa wzrastało wraz z podnoszeniem się poziomu biochemicznych markerów uszkodzenia wątroby (aktywność ALAT), intensywnością kolonizacji śluzówki żołądka przez Hp oraz czasem utrzymywania się pH żołądkowego powyżej 3. Ostatnie dwa czynniki wydają się szczególnie interesujące. Po pierwsze, wskazują, że obok flory jelitowej, także żołądkowa obecność Hp może stymulować syntezę TNF-alfa u alkoholików [49-52]. Po drugie, synteza TNF-alfa u osób z zza może być większa w przypadku spadku kwasności żołądkowej (podwyższenia się pH powyżej 3) (tab. 3). Ponadto z przeprowadzonej przez nas analizy wieloczynnikowej wynika, że także wartości prób wątrobowych korelowały nie tylko z wielkością spożycia alkoholu, ale także z pH żołądkowym, intensywnością zakażenia Hp i głębokością uzależnienia (tab. 3).

Uzyskane wyniki mogą mieć pewne przesłanki kliniczne. Po pierwsze, pośrednio, bo na podstawie jedynie regresyjnej analizy wieloczynnikowej, mogą wskazywać, że zarówno odpowiedź zapalna, jak i stopień uszkodzenia wątroby u osób z zza są warunkowane wieloma czynnikami, w tym także pozornie nieistotnymi, jak zakażenie Hp i pH żołądkowe (tab. 3). Po drugie, związek pH żołądkowego ze stężeniem TNF-alfa oraz aktywnością aminotransferaz sugeruje potencjalnie szkodliwy wpływ zahamowania wydzielania żołądkowego za pomocą H₂-blokerów i inhibitorów pompy protonowej u pacjentów pijących alkohol [17, 19]. Z tego powodu leki te powinny być stosowane ostrożnie w tej grupie chorych, zwłaszcza, że głównym czynnikiem odpowiedzialnym za uszkodzenie śluzówki żołądka u pacjentów z nadciśnieniem wrotnym nie jest nadprodukcja kwasu solnego i zakażenie Hp, lecz zaburzenie krążenia trzewnego, determinowane stopniem uszkodzenia wątroby, ilością wypijanego alkoholu oraz poziomem cytokin zapalnych [50, 53, 54]. Trzecia z potencjalnych implikacji naszej pracy wynika z coraz lepszego poznania funkcjonowania osi neuro-endokrynno-immunologicznej, tak w fizjologii, jak i patologii. Istnieją przesłanki wskazujące na rolę interleukiny-1, TNF-alfa i interferonu-gamma w patogenezie depresji [55, 56] oraz mechanizmie działania leków przeciwdepresyjnych, np. desipraminy [57]. Cytokiny mogą też odpowiadać za nietolerancję neuroleptyków u pacjentów ze schizofrenią [58]. W naszej pracy wykazaliśmy wpływ głębokości uzależnienia (punktacja MAST, delirium tremens w wywiadzie) oraz czasu jego trwania (długość uzależnienia, wiek początku uzależnienia) na wariację TNF-alfa w badanej grupie chorych (tab. 3). W dostępnym piśmiennictwie nie znaleźliśmy informacji na ten temat.

Kolejną, klinicznie istotną, poczynioną w pracy obserwacją jest wskazanie na palenie papierosów u osób uzależnionych od alkoholu jako na czynnik potencjalnie hepatotoksyczny, determinujący wartości AspAT i ALAT (tab. 3). Obserwację tę potwierdzają dane z piśmiennictwa, wskazujące na rolę palenia tytoniu jako czynnika ryzyka włóknienia, progresji alkoholowej choroby wątroby i zgonu [59].

Niestety, jak większość badań na ludziach, tak i nasze nie ustrzegło się pewnych ograniczeń. Przede wszystkim nie wykonaliśmy biopsji wątroby, a jej stan mógł wpływać zarówno na poziom TNF-alfa [2, 3, 48], jak i wydzielanie żołądkowe [50]. Opierając się jednak na danych z piśmiennictwa [3], nie stwierdziliśmy u naszych pacjentów wskazań do badania histologicznego wątroby. Ponadto w naszej pracy nie ocenialiśmy zmian histologicznych, lecz parametry biochemiczne i poziom TNF-alfa.

Wniosek

Wartości TNF-alfa oraz prób wątrobowych w ciągu 2 tygodni po odstawieniu alkoholu były niezależnie determinowane przez pH żołądkowe, zakażenie Hp i palenie tytoniu, co sugeruje ich potencjalny synergizm z hepatotoksycznym działaniem alkoholu.

Факторы, влияющие на концентрацию структуры некроза опухоли (фактор альфа) и уровень печеночных проб в сыворотке крови у мужчин, зависимых от алкоголя и после прекращения приема спиртных напитков

Содержание

Введение. Фактор некроза опухоли типа альфа играет значительную роль в патогенезе повреждения печени, в том числе и алкогольного.

Задани. Заданием работы была оценка факторов, детерминирующих концентрацию структуры альфа и достоверности печеночных проб у мужчин с синдромом зависимости от алкоголя.

Метод. Исследовано 47 мужчин злоупотребляющих алкоголь, у которых период абстиненции от алкоголя не превышал 14 дней. У каждого из них проведено: м.п., 24-часовую рН-метрию желудка, панендоскопию, исследовано уровень „печеночных проб” и структуру альфа.

Результаты. Количество принятия алкоголя в течение 90 дней перед исследованием коррелировало с сывороточной активностью аминотрансферазы аспаргина (AspAT) и аланина (ALAT) и глутамилотрансферазы (GGT). Наличие структуры альфа в крови обнаружено у 26 исследованных, а у 21 уровень концентрации не превышал чувствительности метода ($\leq 0,05$ рг/мл). В полифакторном анализе концентрация структуры альфа вначале исследования была статистически значима с регрессивной зависимостью. Отмечены эпизоды дневного делирия, пунктовой эф-фективностью в шкале MAST, временем продолжительности зависимости активности ALAT, временем стабильности рН желудка <3 , интенсивностью антральной колонизации при действии гелиобактер пилори. Кроме того, отмечено незначительное изменение показателей с числом стандартных напоев, выпитых в течение 90 дней перед исследованием. Похожие факторы детерминировали показатели ASpAT, ALAT и альбуминов.

Выводы. Показатели некроза опухоли типа альфа и „печеночных проб” в течение 2 недель после прекращения введения алкоголя были независимо детерминированы желудочным рН, заражением гелиобактерией пилори и курением табака, что может указывать на их потенциальный synergizm с гепатотоксическим действием алкоголя.

Faktoren, die die Konzentration des Faktors der Tumornekrose (TNF-ALFA) beeinflussen, und Spiegel der "Leberfunktionsprobe" im Blutserum bei alkoholabhängigen Männern nach seinem Entzug

Zusammenfassung

Einleitung. Der Faktor der α - Tumornekrose (TNF- α) spielt eine dokumentierte Rolle in der Pathogenese der Leberschäden, darunter dieser, die durch Alkohol verursacht wurden. Das Ziel der Studie war die Beurteilung der Faktoren, die die Konzentration von α - TNF determinieren, und der Werte der Leberfunktionsproben bei Männern mit dem Syndrom der Alkoholabhängigkeit.

Material und Methoden. Es wurden 47 alkoholabhängige Männer untersucht, bei denen die Abstinenzzeit 14 Tage nicht überschritt. Bei jedem wurde u.a. 24 Stunden pH-Metrie des Magens, Panendoskopie durchgeführt, auch der Spiegel der Leberfunktionsproben und TNF- α wurden untersucht.

Ergebnisse. Die Höhe des Alkoholkonsums innerhalb von 90 Tagen vor der Untersuchung hing mit der Aktivität der Aspartat-Aminotransferase (ASAT), Alanin-Aminotransferase (ALAT) und Gamma-Glutamyltransferase (GGT) zusammen. Die Anwesenheit von TNF- α im Blut wurde bei 26 Untersuchten festgestellt, bei 21 dagegen überschritt sein Spiegel die Empfindlichkeit der Methode nicht ($<0,05\text{pg/ml}$). In der mehrfaktoralen Analyse zeigte die Konzentration von TNF - α an Anfang der Untersuchung eine signifikante regressive Abhängigkeit: mit dem Delirium tremens, mit dem Item - Wert in der MAST - Skala, mit der Zeit der Abhängigkeit, mit der ALAT - Aktivität, mit der Zeitdauer des pH-Wertes im Magen >3 , mit der Intensität der antralen Kolonisierung durch *Helicobacter pylori* und nicht signifikant mit der Zahl der Standarddrinks, die innerhalb von 90 Tagen vor der Untersuchung getrunken wurden. Ähnliche Faktoren bestimmten die Werte ASAT, ALAT und Albumine.

Schlussfolgerungen. Die Werte von TNF- α und "Leberfunktionsproben" in zwei Wochen nach dem Alkoholentzug waren unabhängig durch den pH-Wert im Magen, Hp-Ansteckung und Zigarettenrauchen determiniert, was ihren potentiellen Synergismus mit der hepatotoxischen Wirkung von Alkohol suggeriert.

Les facteurs influant sur la concentration sur la concentration du facteur TNF-alpha (Plasma tumor necrosis factor alpha) et sur le niveau des testes hépatiques chez les hommes alcooliques après la période de l'abstinence

Résumé

Le facteur TNF- α joue le rôle important dans la pathogénie des troubles hépatiques y compris ceux d'origine alcoolique.

Objectif. Analyser les facteurs influant sur la concentration du facteur TNF- α et sur le niveau des testes hépatiques chez les hommes alcooliques après la période de l'abstinence.

Méthode. On examine 47 hommes alcooliques après la période de l'abstinence de deux semaines – on leur fait : test pH de 24 heures, endoscopie, testes hépatiques, teste de concentration TNF- α .

Résultats. Le niveau de l'alcool durant 90 jours avant cet examen corrèle avec l'activité des : AspAT, AIAT et GGT. La présence de TNF- α est notée chez les 26 patients, chez les 21 son niveau ne dépasse pas le niveau de la sensibilité de cette méthode ($<0,05\text{pg/ml}$). L'analyse avec la méthode de la multiple régression démontre que la concentration TNF- α du début de l'examen est déterminée par : histoire du delirium tremens, échelle MAST (Michigan Alcoholism Screening Test), durée de l'alcoolisme, activité d'AIAT, durée de la persistance de pH >3 , intensité de la colonisation antrale par *Helicobacter pylori*, nombre des drinks bus durant 90 jours avant cet examen. Les mêmes facteurs déterminent les valeurs de : AsPAT, AIAT, albumines

Conclusions. Les niveaux de TNF- α et des testes hépatiques après 2 semaines de l'abstinence de l'alcool sont déterminés indépendamment par le pH gastrique, infection d'*Helicobacter pylori*, nicotinisme et tout cela suggère leur potentiel synergie avec l'effet hépatotoxique de l'alcool.

Piśmiennictwo

1. Sierosławski J. *Problemy alkoholowe w ocenie mieszkańców. Raport z ogólnopolskich badań ankietowych zrealizowanych w 1998r.* <http://www.parpa.pl/?sub=0&check=201>
2. Thurman RG. *Mechanisms of hepatic toxicity II. Alcoholic liver injury involves activation of Kupffer cells by endotoxin.* Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 1998; 275: 605–611.
3. Menon KV, Gores GJ, Shah VH. *Pathogenesis, diagnosis, and treatment of alcoholic liver disease.* Mayo Clin. Proc. 2001; 76: 1021–1029.
4. Daniluk J, Kandefler-Szerszen M. *Wpływ alkoholu na układ immunologiczny i cytokiny.* Post. Hig. Med. Dośw. 1998; 52: 49–65.
5. Prandota J. *Important role of proinflammatory cytokines (other endogenous substances in drug-induced hepatotoxicity: depression of drug metabolism during infections) inflammation states, and genetic polymorphisms of drug-metabolizing enzymes (cytokines may markedly contribute to this pathology).* Am. J. Ther. 2005; 12: 254–261.
6. Kłopocka M, Budzyński J, Świątkowski M. *Wpływ przewlekłego nadużywania alkoholu na morfologiczne i czynnościowe zmiany w przewodzie pokarmowym.* Wiad. Lek. 2004; 57(11–12): 653–659.
7. Bjarnason I, Peters TJ, Wise RJ. *The leaky gut of alcoholism: possible route of entry for toxic compounds.* Lancet 1984; 1: 179–182.
8. Napolitano LM, Koruda MJ, Zimmerman K, McCowan K, Chang J, Meyer AA. *Chronic ethanol intake and burn injury: evidence for synergistic alteration in gut and immune integrity.* J. Traumat 1995; 38: 198–207.
9. Preedy VR. *Alcohol and the gastrointestinal tract.* Alcohol Clin Exp Res. 1996; 20(supl. 8): 48–50.
10. Fleming S, Toratani S, Shea-Donohue T, Kashiwabara Y, Vogel SN, Metcalf ES. *Pro- and anti-inflammatory gene expression in the murine small intestine and liver after chronic exposure to alcohol.* Alcohol Clin. Exp. Res. 2001; 25: 579–589.
11. Tabata T, Tani T, Endo Y, Hanasawa K. *Bacterial translocation and peptidoglycan translocation by acute ethanol administration.* J. Gastroenterol. 2002; 37: 726–731.
12. Rao RK, Seth A, Sheth P. *Recent advances in alcoholic liver disease I. Role of intestinal permeability and endotoxemia in alcoholic liver disease.* Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2004; 286: 881–884.
13. Bode JC, Bode C, Heidelberg R, Durr HK, Martini GA. *Jejunal microflora in patients with chronic alcohol abuse.* Hepatogastroenterol. 1984; 31: 30–34.
14. Chari S, Teyssen S, Singer MV. *Alcohol and gastric acid secretion in humans.* Gut. 1993; 34: 843–847.
15. Kwiecień S, Konturek SJ. *Gastric analysis with fractional test meals (ethanol, caffeine, and peptone meal), augmented histamine or pentagastrin tests, and gastric pH recording.* J. Physiol. Pharmacol. 2003; 54 (supl. 3): 69–82.
16. Dinsmore JE, Jackson RJ, Smith SD. *The protective role of gastric acidity in neonatal bacterial translocation.* J. Pediatr. Surg. 1997; 32: 1014–1016.
17. Mehall JR, Northrop R, Saltzman DA, Jackson RJ, Smith SD. *Acidification of formula reduces bacterial translocation and gut colonization in a neonatal rabbit model.* J. Pediatr. Surg. 2001; 36: 56–62.
18. Czupryński CJ, Faith NG. *Sodium bicarbonate enhances the severity of infection in neutropenic mice orally inoculated with Listeria monocytogenes EGD.* Clin. Diagn. Lab. Immunol. 2002; 9: 477–481.

19. Laine L, Ahnen D, McClain C, Solcia E, Walsh JH. *Review article: potential gastrointestinal effects of long-term acid suppression with proton pump inhibitors*. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2000; 14: 651–668.
20. Nanji AA, Khettry U, Sadrzadeh SM, Yamanaka T. *Severity of liver injury in experimental alcoholic liver disease. Correlation with plasma endotoxin, prostaglandin E2, leukotriene B4, and thromboxane B2*. *Am. J. Pathol.* 1993; 142: 367–373.
21. Lin RS, Lee FY, Lee SD, Tsai YT, Lin HC, Lu RH, Hsu WC, Huang CC, Wang SS, Lo KJ. *Endotoxemia in patients with chronic liver diseases: relationship to severity of liver diseases, presence of esophageal varices, and hyperdynamic circulation*. *J. Hepatol.* 1995; 22: 165–172.
22. Lin HZ, Yang SQ, Zeldin G, Diehl AM. *Chronic ethanol consumption induces the production of tumor necrosis factor- α and related cytokines in liver and adipose tissue*. *Alcohol Clin Exp Res.* 1998; 22(supl. 5): 231–237.
23. Tsukamoto H, Takei Y, McClain CJ, Joshi-Barve S, Hill D, Schmidt J, Deaciuc I, Barve S, Colell A, Garcia-Ruiz C, Kaplowitz N, Fernandez-Checa JC, Yokoyama H, Okamura Y, Nakamura Y, Ishii H, Chawla RK, Barve S, Joshi-Barve S, Watson W, Nelson W, Lin M, Ohata M, Motomura K, Enomoto N, Ikejima K, Kitamura T, Oide H, Hirose M, Bradford BU, Rivera CA, Kono H, Peter S, Yamashina S, Konno A, Ishikawa M, Shimizu H, Sato N, Thurman R. *How is the liver primed or sensitized for alcoholic liver disease?* *Alcohol Clin. Exp. Res.* 2001; 25(5 suppl. ISBRA): 171–181.
24. Barton CC, Barton EX, Ganey PE, Kunkel SL, Roth RA. *Bacterial lipopolysaccharide enhances aflatoxin B1 hepatotoxicity in rats by a mechanism that depends on tumor necrosis factor alpha*. *Hepatol.* 2001; 33: 66–73.
25. Hill DB, D'Souza NB, Lee EY, Burikhanov R, Deaciuc IV, de Villiers WJ. *A role for interleukin-10 in alcohol-induced liver sensitization to bacterial lipopolysaccharide*. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 2002; 26: 74–82.
26. Neuman MG. *Cytokines – central factors in alcoholic liver disease*. *Alcohol Res Health* 2003; 27: 307–316.
27. Kasravi FB, Adawi D, Molin G, Bengmark S, Jeppsson B. *Effect of oral supplementation of lactobacilli on bacterial translocation in acute liver injury induced by D-galactosamine*. *J. Hepatol.* 1997; 26: 417–424.
28. Adachi Y, Moore LE, Bradford BU, Gao W, Thurman RG. *Antibiotics prevent liver injury in rats following long-term exposure to ethanol*. *Gastroenterol.* 1995; 108: 218–224.
29. Nanji AA, Khettry U, Sadrzadeh SM. *Lactobacillus feeding reduces endotoxemia and severity of experimental alcoholic liver (disease)*. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1994; 205: 243–247.
30. Loguercio C, De Simone T, Federico A, Terracciano F, Tuccillo C, Di Chicco M, Carteni M. *Gut-liver axis: a new point of attack to treat chronic liver damage?* *Am. J. Gastroenterol.* 2002; 97: 2144–2146.
31. Enomoto N, Takei Y, Hirose M, Ikejima K, Miwa H, Kitamura T, Sato N. *Thalidomide prevents alcoholic liver injury in rats through suppression of Kupffer cell sensitization and TNF- α production*. *Gastroenterol.* 2002; 123: 291–300.
32. Lieber CS. *New concepts of the pathogenesis of alcoholic liver disease lead to novel treatments*. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2004; 6: 60–65.
33. Menon KV, Stadheim L, Kamath PS, Wiesner RH, Gores GJ, Peine CJ, Shah V. *A pilot study of the safety and tolerability of etanercept in patients with alcoholic hepatitis*. *Am. J. Gastroenterol.* 2004; 99: 255–260.
34. Naveau S, Chollet-Martin S, Dharancy S, Mathurin P, Jouet P, Piquet MA, Davion T, Oberti F, Broet P, Emilie D. *Foie-Alcool Group of the Association Francaise pour l'Etude du Foie. A double-blind randomized controlled trial of infliximab associated with prednisolone in acute alcoholic hepatitis*. *Hepatol.* 2004; 39: 1390–1397.

35. Milo LA, Reardon KA, Tappenden KA. *Effects of short-chain fatty acid-supplemented total parenteral nutrition on intestinal pro-inflammatory cytokine abundance*. Dig. Dis. Sc. 2002; 47: 2049–2055.
36. Hershkoviz R, Bruck R, Aeed H, Shirin H, Halpern Z. *Treatment of concanavalin A-induced hepatitis in mice with low molecular weight heparin*. J. Hepatol. 1999; 31: 834–840.
37. Stendal Ch. *Practical guide to gastrointestinal function testing*. First edition. Oxford Blackwell Science, Medtronic Gastrointestinal; 1997, s. 145–149.
38. Steindl PE, Ferenci P. *Clinical issues in the management of alcoholic liver disease*. Clin. Liver Dis. 1998; 2: 765–779.
39. Savolainen VT, Liesto K, Manniko A, Penttila A, Karhunen PJ. *Alcohol consumption and alcoholic liver disease: evidence of a threshold level of effects of ethanol*. Alcohol Clin. Exp. Res. 1993; 17: 1112–1117.
40. McMullen MR, Cocuzzi E, Hatzoglou M, Nagy LE. *Chronic ethanol exposure increases the binding of HuR to the TNFalpha 3'-untranslated region in macrophages*. J. Biol. Chem. 2003; 278: 38333–38341.
41. Stewart SH. *Alcohol and inflammation: a possible mechanism for protection against ischaemic heart disease*. Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 2001; 11: 148–151.
42. Kitazawa T, Nakatani Y, Fujimoto M, Tamura N, Uemura M, Fukui H. *The production of tumor necrosis factor-alpha by macrophages in rats with acute alcohol loading*. Alcohol Clin. Exp. Res. 2003; 27(8, suppl.): 72–75.
43. Rodriguez DA, Moncada C, Nunez MT, Lavandero S, Ponnappa BC, Israel Y. *Ethanol increases tumor necrosis factor-alpha receptor-1 (TNF-R1) levels in hepatic, intestinal, and cardiac cells*. Alcohol 2004; 33, 9–15.
44. Mendall MA, Patel P, Asante M, Ballam L, Morris J, Strachan DP, Camm AJ, Northfield TC. *Relation of serum cytokine concentrations to cardiovascular risk factors and coronary heart disease*. Heart 1997; 78: 273–277.
45. Mukamal KJ, Cushman M, Mittleman MA, Tracy RP, Siscovick DS. *Alcohol consumption and inflammatory markers in older adults: the cardiovascular health study*. Atheroscler. 2004; 173: 79–87.
46. Nicolaou C, Chatzipanagiotou S, Tzivov D, Tzavellas EO, Boufidou F, Liappas IA. *Serum cytokine concentrations in alcohol-dependent individuals without liver disease*. Alcohol 2004; 32, 243–247.
47. Tome S, Lucey MR. *Review article: current management of alcoholic liver disease*. Aliment. Pharmacol. Ther. 2004; 19: 707–714.
48. Urbaschek R, McCuskey RS, Rudi V, Becker KP, Stickel F, Urbaschek B, Seitz HK. *Endotoxin, endotoxin-neutralizing-capacity, sCD14, sICAM-1, and cytokines in patients with various degrees of alcoholic liver disease*. Alcohol Clin. Exp. Res. 2001; 25: 261–268.
49. Noach LA, Bosma NB, Jansen J, Hoek FJ, van Deventer SJ, Tytgat GN. *Mucosal tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-8 production in patients with Helicobacter pylori infection*. Scand. J. Gastroenterol. 1994; 29: 425–429.
50. Savarino V, Mela GS, Zentilin P, Mansi C, Mele MR, Vigneri S, Cutela P, Vassallo A, Dallorto E, Celle G. *Evaluation of 24-hour gastric acidity in patients with hepatic cirrhosis*. J Hepatol. 1996; 25: 152–157.
51. Schmulson MJ, De Leon G, Kershenovich A, Vargas-Vorackova F, Kershenovich D. *Helicobacter pylori infection among patients with alcoholic and nonalcoholic cirrhosis*. Helicobacter 1997; 2: 149–151.
52. Nam YJ, Kim SJ, Shin WC, Lee JH, Choi WC, Kim KY, Han TH. *Gastric pH and Helicobacter pylori infection in patients with liver cirrhosis*. Korean J. Hepatol. 2004; 10: 216–222.

53. Pan WD, Xun RY, Chen YM. *Correlations of portal hypertensive gastropathy of hepatitis B cirrhosis with other factors*. Hepatobil. Pancr. Dis. Int. 2002; 1: 527–531.
54. Auroux J, Lamarque D, Roudot-Thoraval F, Deforges L, Chaumette MT, Richardet JP, Delchier JC. *Gastroduodenal ulcer and erosions are related to portal hypertensive gastropathy and recent alcohol intake in cirrhotic patients*. Dig. Dis. Sc. 2003; 48: 1118–1123.
55. Schiepers OJ, Wichers MC, Maes M. *Cytokines and major depression*. Progr. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 2005; 29: 201–217.
56. Muller N, Ackenheil M. *Psychoneuroimmunology and the cytokine action in the CNS: implications for psychiatric disorders*. Progr. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 1998; 22: 1–33.
57. Reynolds JL, Ignatowski TA, Sud R, Spengler RN. *An antidepressant mechanism of desipramine is to decrease tumor necrosis factor- α production culminating in increases in noradrenergic neurotransmission*. Neurosc. 2005; 133: 519–531.
58. Kamińska T, Szuster-Ciesielska A, Wysocka A, Marmurowska-Michałowska H, Dubas-Ślęmp H, Kandefer-Szerszeń M. *Serum cytokine level and production of reactive oxygen species (ROS) by blood neutrophils from a schizophrenic patient with hypersensitivity to neuroleptics*. Med. Sc. Monit. 2003; 9: 71–75.
59. Pessione F, Ramond MJ, Peters L, Pham BN, Batel P, Rueff B, Valla DC. *Five-year survival predictive factors in patients with excessive alcohol intake and cirrhosis*. Effect of alcoholic hepatitis, smoking and abstinence. Liver Int. 2003; 23: 45–53.

Adres: Maria Kłopocka
Katedra i Klinika Gastroenterologii,
Chorób Naczyń i Chorób Wewnętrznych
85-168 Bydgoszcz, ul. Ujejskiego 75

Otrzymano: 7.09.2005
Zrecenzowano: 26.07.2006
Przyjęto do druku: 24.10.2006