

# Alkoholowa choroba wątroby w praktyce lekarskiej

Monika Szymańska<sup>1</sup>, Andrzej Prystupa<sup>1</sup>, Agata Koprianiuk-Sowińska<sup>2</sup>, Janusz Schabowski<sup>3</sup>, Jerzy Mosiewicz<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>2</sup> Oddział Internistyczno-Kardiologiczny, Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Parczewie

<sup>3</sup> Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

## Streszczenie

Pomimo utrzymującej się tendencji spadkowej konsumpcja alkoholu w dalszym ciągu pozostaje istotnym problemem zdrowotnym, a alkohol jest uznawany za najczęstszą przyczynę chorób wątroby na świecie. Alkohol prawie w całości metabolizowany jest w wątrobie, co czyni ten narząd szczególnie wrażliwym na toksyczny wpływ alkoholu. Metabolity etanolu, a zwłaszcza aldehyd octowy, uszkadzają miąższ wątroby nie tylko bezpośrednio, ale i pośrednio inicjując szereg reakcji zmieniających metabolizm hepatocytów. Konsekwencją tego jest rozwój alkoholowej choroby wątroby (ALD), której kolejnymi stadiami są alkoholowe stłuszczenie, zapalenie i marskość wątroby. Nie jest jasne, dlaczego tylko u niektórych osób nadużywających alkoholu dochodzi do rozwoju istotnej patologii wątroby. Dużą rolę w etiopatogenezie ALD przypisuje się słabo jeszcze poznanym czynnikom genetycznym i immunologicznym. Prowadzone badania potwierdzają też znaczący wpływ ilości spożywanego alkoholu, wieku, płci, stanu odżywienia oraz współistnienia wirusowego zapalenia wątroby typu C. W artykule przedstawiono aktualne poglądy na temat wpływu alkoholu na wątrobę i rozwój alkoholowej choroby wątroby. Omówiono diagnostykę i postępowanie w poszczególnych stadiach choroby z uwzględnieniem szczególnych sytuacji klinicznych. Podkreślono rolę abstynencji alkoholowej, która jako podstawa leczenia choroby znacząco poprawia rokowanie w każdym jej stadium.

## Słowa kluczowe

alkohol etylowy, alkoholowa choroba wątroby: alkoholowe stłuszczenie, zapalenie i marskość wątroby

## WSTĘP

Alkohol jest jednym z najczęściej używanych środków uzależniających na świecie. Jak podaje Państwowa Agencja Rozwiązywania Problemów Alkoholowych, w Polsce 2-2,5 miliona Polaków nadużywa alkoholu, a około 800 tysięcy jest uzależnionych. Jest to ważki problem medyczny z uwagi na liczne zdrowotne konsekwencje tego nałogu. Wątroba, jako główne miejsce metabolizmu alkoholu, jest szczególnie narażona na jego szkodliwe działanie [1, 2]. W artykule przedstawiono aktualne poglądy na temat wpływu alkoholu na wątrobę i rozwój alkoholowej choroby wątroby. Omówiono diagnostykę i postępowanie w poszczególnych stadiach choroby z uwzględnieniem szczególnych sytuacji klinicznych.

## METABOLIZM ALKOHOLU W ORGANIZMIE

Wchłanianie alkoholu następuje już w jamie ustnej, jednak główne miejsce jego absorpcji to jelito cienkie (około 80%) i żołądek (około 20%). Większość tkanek ludzkiego organizmu zawiera enzymy niezbędne do rozkładu etanolu, ale w 90% to wątroba jest odpowiedzialna za jego metabolizm. Alkohol jest utleniany w wątrobie trzema szlakami metabolicznymi.

Enzymem pierwszego szlaku metabolicznego jest cytoplazmatyczna dehydrogenaza alkoholowa (ADH) występująca

w ludzkim organizmie w formie licznych izoenzymów. Kofaktorem tej reakcji jest dinukleotyd nikotynamidoadeninowy (NAD+), do którego przyłączany jest atom wodoru z alkoholu. W efekcie powstaje zredukowana forma NAD (NADH) i aldehyd octowy. Drugi układ enzymatyczny to mikrosomalny system utleniania alkoholu (MEOS – Microsomal Ethanol Oxidizing System) zlokalizowany w retikulum endoplazmatycznym. Najważniejszym enzymem tego szlaku jest cytochrom P-450 (CYP2E1). W przeciwieństwie do ADH, która utlenia alkohol przy niskich jego stężeniach we krwi i wykazuje stały poziom aktywności niezależny od ilości spożytego alkoholu, aktywność MEOS rośnie przy większych stężeniach etanolu i wraz z czasem trwania nałogu. Trzeci enzym, najmniej znaczący w przemieszaniu alkoholu, to katalaza zawarta w peroksisomach. Produktem powstałym w wyniku reakcji enzymatycznych wszystkich trzech szlaków jest aldehyd octowy, metabolizowany przy udziale dehydrogenazy aldehydowej (ALDH), która jak ADH występuje w postaci kilku izoenzymów. Z utlenionego aldehydu octowego powstaje kwas octowy, który po uwolnieniu do krwiobiegu rozpada się na dwutlenek węgla i wodę. Metabolizm alkoholu nie podlega żadnym mechanizmom regulującym; zależy jedynie od aktywności szlaków enzymatycznych.

## WPLYW ALKOHOLU NA WĄTROBĘ

Typowe dla przewlekłego nadużywania alkoholu jest uszkodzenie hepatocytów w centralnej części zrazika. Jest to najprawdopodobniej wynik niedotlenienia tego obszaru

Adres do korespondencji: Monika Szymańska, Klinika Chorób Wewnętrznych, I Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny w Lublinie, ul. Staszica 16, 20-081 Lublin. E-mail: szymanska.mm@gmail.com

związany z intensywną lokalizacją tam CYP2E1, który utlenia alkohol przy udziale tlenu.

Etanol wpływa na komórki Kupffera, których zadaniem jest eliminacja szkodliwych substancji. Przewlekłe nadużywanie alkoholu zwiększa przepuszczalność jelit około dwukrotnie. Endotoksemia spowodowana translokacją bakterii z jelit do krążenia wrotnego stymuluje komórki Kupffera poprzez receptory TLR4 (Toll-like receptor 4) do produkcji cytokin, m.in. czynnika martwicy nowotworów- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) [3]. Cytokina ta inicjuje apoptozę komórek. W alkoholowej chorobie wątroby wielokrotnie stwierdzano znacznie podwyższony jej poziom, jak i indukowanych przez nią interleukin (IL-1, IL-6, IL-8). Istnieją dowody na to, że mogą one pełnić dużą rolę w patogeniezie alkoholowego zapalenia wątroby [4-6]. Przewlekła ekspozycja na alkohol, w przeciwieństwie do tej krótkotrwałej, uwrażliwia komórki Kupffera na lipopolisacharydy bakterii jelitowych [7]. Komórki Kupffera aktywują ponadto komórki gwiaździste, czego efektem jest wzrost produkcji kolagenu [8]. Nadużywanie alkoholu upośledza również funkcję komórek NK (Natural Killer), co również nasila proces włóknienia [9].

Podczas utleniania etanolu powstaje nadmiar zredukowanych koenzymów, głównie NADH. Efektem tego jest zaburzenie równowagi oksydo-redukcyjnej i liczne wynikające z tego zaburzenia metaboliczne. Dochodzi do zwiększenia produkcji kwasu mlekowego, co zaburza gospodarkę kwasowo-zasadową i sprzyja kwasicy. Zahamowanie glukoneogenezy może doprowadzić do hipoglikemii. Niedobór NAD ogranicza oksydację wolnych kwasów tłuszczowych, które jako trójglicerydy odkładają się w nadmiarze w hepatocytach powodując stłuszczenie narządu. Powstające w dużej ilości wolne rodniki powodują wzrost aktywności układów enzymatycznych odpowiedzialnych za ich neutralizację. W przypadku długotrwałego nadużywania alkoholu ich aktywność jednak spada. W efekcie tego dochodzi do stresu oksydacyjnego i wolne rodniki tlenowe uszkadzają lipidy błon komórkowych powodując ich peroksydację i w rezultacie apoptozę komórek.

Również sam aldehyd octowy uszkadza miąższ wątroby na drodze kilku mechanizmów. Bezpośrednio uszkadza on błony komórkowe, a przyczyniając się do niedoboru zredukowanego glutationu, będącego ważnym elementem obrony hepatocytów przed wolnymi rodnikami, nasila stres oksydacyjny. Upośledza proces naprawy DNA uszkadzając nukloproteiny. Pobudza także syntezę kolagenu przez zwiększenie ilości mRNA dla tego białka. Tworzy liczne połączenia z białkami wątroby, jak i krwi, co zmienia ich właściwości i funkcje. Takie nieprawidłowe połączenia mogą stymulować produkcję przeciwciał (bardzo często obserwuje się wzrost poziomu przeciwciał klasy IgA), co może nasilać uszkodzenie wątroby.

## CZYNNIKI RYZYKA ROZWOJU ALKOHOLOWEJ CHOROBY WĄTROBY

Nadużywanie alkoholu prowadzi do zmian strukturalnych oraz czynnościowych wątroby i w rezultacie do rozwinięcia poszczególnych stadiów alkoholowej choroby wątroby, tj. alkoholowego stłuszczenia, alkoholowego zapalenia i alkoholowej marskości wątroby. Nie jest jasne, dlaczego pomimo wieloletniego nałogu tylko u niektórych rozwija się istotna patologia wątroby. Do czynników, od których

zależy rozwój ALD, należą: ilość spożywanego alkoholu, wiek, płeć, stan odżywienia, współistnienie wirusowego zapalenia wątroby typu C czy zaburzenia genetyczne i immunologiczne [10, 11].

Za progową dawkę hepatotoksyczną uważa się 60-80 g czystego alkoholu na dobę w przypadku mężczyzn; u kobiet jest ona mniejsza i wynosi 20-40 g [12]. Już stosunkowo małe ilości alkoholu, ale spożyte jednorazowo, mogą prowadzić do stłuszczenia wątroby.

Zdolność wątroby do metabolizowania alkoholu zmienia się wraz z wiekiem. W miarę upływu lat jego toksyczność rośnie z powodu zmniejszającej się sprawności MEOS i gładkiego retikulum endoplazmatycznego oraz upośledzenia transportu mitochondrialnego. Długotrwałe nadużywanie alkoholu zmniejsza też aktywność ALDH prowadząc do kumulacji aldehydu octowego w organizmie.

Kobiety są bardziej narażone na toksyczny wpływ alkoholu. Po spożyciu takiej samej ilości etanolu mają one wyższy jego poziom we krwi niż mężczyźni o tej samej masie ciała. Jest to najprawdopodobniej efekt m. in. niższej aktywności żołądkowej ADH, w wyniku czego osłabiony jest tzw. efekt pierwszego przejścia i bardziej nasilony szkodliwy wpływ na wątrobę. U starszych mężczyzn następuje spadek aktywności enzymu, podczas gdy u starszych kobiet rośnie, w związku z czym różnica między płciami zmniejsza się wraz z wiekiem. Także otyłość potęguje szkodliwy wpływ alkoholu [13]. Stłuszczenie wątroby zwiększa jej wrażliwość na prozapalne cytokiny i stres oksydacyjny.

Istnieje też silny związek między zakażeniem HCV a ALD. U nadużywających alkoholu pojawiają się zmiany w układzie odpornościowym predysponujące do zakażeń. Infekcja HCV koreluje u nich z większym uszkodzeniem narządu [14]. Wiąże się ona także z częstszym rozwojem raka wątrobowokomórkowego [15].

Czynniki genetyczne odgrywają zapewne znaczącą rolę w rozwoju choroby. Bada się przede wszystkim polimorfizm genów kodujących białka enzymatyczne odpowiedzialne za metabolizm alkoholu. Sugeruje się bowiem predyspozycje do rozwoju choroby związane z różnicami w działaniu i aktywności ADH, ALDH i CYP2E1. Dobrym przykładem ich wpływu na metabolizm alkoholu jest genetycznie uwarunkowany defekt ALDH występujący u około 50% Azjatów, którego wynikiem jest powstanie toksycznych stężeń aldehydu octowego, nawet po spożyciu niewielkiej porcji alkoholu. Indywidualna zmienność układu immunologicznego wydaje się być również jednym z czynników warunkujących rozwój ALD [11].

## ALKOHOLOWE STŁUSZCZENIE WĄTROBY

Do rozwinięcia tego najwcześniejszego stadium alkoholowej choroby wątroby dochodzi bardzo szybko – nawet po 3-7 dniach znacznego nadużywania alkoholu. Jednorazowe wypicie 400 g czystego alkoholu wystarczy, by w hepatocytach zgromadziły się mniejsze lub większe wakuole tłuszczowe. Zaś u przewlekłe nadużywających alkoholu (80 g czystego etanolu codziennie przez okres pięciu lat) szanse te wynoszą 80% [16].

Kliniczne alkoholowe stłuszczenia wątroby przebiega najczęściej bezobjawowo lub manifestuje się pod postacią tak niespecyficznych objawów, jak osłabienie, ciągłe uczucie zmęczenia, brak apetytu. Rzadziej zgłaszane są uczucie

pełności lub rozpierania w nadbrzuszu czy niewielkie dolegliwości bólowe w tej okolicy lub w prawym podżebrzu. Fizykalnie uwagę może zwrócić miernie powiększona, tkliwa wątroba, niekiedy o wzmożonej konsystencji z dodatnim objawem Chelmońskiego; zazwyczaj nie towarzyszy temu splenomegalia.

Nie istnieją badania laboratoryjne, które wiarygodnie potwierdzałyby alkoholową etiologię choroby wątroby. Aktywność aminotransferaz w przypadku stłuszczenia może przekraczać normę, zwłaszcza podwyższona wartość aminotransferazy asparaginowej (AspAT) w porównaniu do aminotransferazy alaninowej (AlAT) może wskazywać na alkohol jako przyczynę choroby. Nie są to jednak zmiany swoiste, gdyż stosunek AspAT/AlAT (tzw. wskaźnik de Ritisa) poniżej 1 jest tu także możliwy, a powyżej 1 może występować też w chorobach wątroby o innej etiologii. Obserwowane bywa również podwyższenie stężenia bilirubiny we krwi oraz wzrost aktywności gammaglutamylotranspeptydazy (GGTP) i fosfatazy zasadowej (ALP), które mogą też nasuwać podejrzenie współistniejącej cholestazy. W przypadku nadużywania alkoholu częste są też zaburzenia elektrolitowe, zwłaszcza wahania poziomu potasu. Także zmiany w morfologii krwi, takie jak zwiększona objętość krwinki czerwonej (MCV) oraz małopłytkowość, mogą mieć związek z nadużywaniem alkoholu.

## LECZENIE ALKOHOLOWEGO STŁUSZCZENIA WĄTROBY

Najlepszą terapią alkoholowego stłuszczenia wątroby jest abstynencja alkoholowa, która może nie tylko zatrzymać progresję choroby, ale też zredukować zmiany już istniejące lub nawet przywrócić stan sprzed choroby. Chorzy nadużywający alkoholu są często niedożywieni; zalecana jest wówczas dieta zapewniająca dostateczną podaż energii oraz wyrównanie niedoborów białkowych i witaminowych, szczególnie witamin z grupy B.

W leczeniu alkoholowego stłuszczenia wątroby stosowana jest polienylofosfatydylocholina i sylimaryna. Polienylofosfatydylocholina pełni ważną funkcję w odbudowie zniszczonych przez alkohol błon komórkowych, szczególnie mitochondrialnych, przez co zapewnia prawidłowe funkcjonowanie enzymów powiązanych z błonami komórkowymi. Zmniejsza przy tym włóknienie m.in. poprzez stymulację produkcji kolagenazy [17]. Sylimaryna, dzięki właściwościom antyoksydacyjnym oraz stabilizującemu wpływowi na błony komórkowe, może wywierać pozytywny efekt na hepatocyty uszkodzone przez alkohol. Jednak jej skuteczność w terapii ALD nadal wymaga potwierdzenia [17].

W niektórych przypadkach alkoholowe stłuszczenie wątroby może rozwinąć się w marskość wątroby; dalsza konsumpcja alkoholu w ilości 40 g na dobę zwiększa to ryzyko o 37%. Znaczne stłuszczenie wątroby, obecność w badaniu histo-patologicznym olbrzymich mitochondriów w hepatocytach oraz płęć żeńska są tu złymi czynnikami rokowniczymi [18].

## ALKOHOLOWE ZAPALENIE WĄTROBY

W alkoholowym zapaleniu wątroby zmiany histopatologiczne są bardziej zaawansowane niż w alkoholowym stłusz-

czeniu wątroby. Pod mikroskopem obok martwicy komórek widoczne są powiększone, obrzęknięte hepatocyty. Niektóre mogą zawierać wakuole tłuszczowe, inne bezpostaciowe skupiska substancji eozynofilowych (tzw. ciała Mallory'ego) czy olbrzymie mitochondria. Towarzyszy temu włóknienie zlokalizowane głównie w strefach okołowrotnych i przestrzeniach Dissego, nacieki zapalne w centralnej części zrazików oraz aktywacja komórek Kupffera. Możliwa jest też proliferacja komórek drobnych przewodów żółciowych.

Decyzja o wykonaniu biopsji wątroby zależy od tego, jak silne dane kliniczne przemawiają za rozpoznaniem alkoholowego zapalenia wątroby. W przypadkach wątpliwych biopsja wątroby jest szczególnie zalecana, potwierdza ona bowiem rozpoznanie kliniczne, pozwala wykluczyć inne przyczyny choroby, jest pomocna w podjęciu decyzji terapeutycznych i ocenie rokowania. Potwierdzenie histologiczno-patologiczne rozpoznania jest ważne zwłaszcza u pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby ocenionym przy pomocy odpowiednich skal (Maddrey Discriminant Function, Model of End-Stage Liver Disease czy Glasgow Alcoholic Hepatitis Score), gdy planowana farmakoterapia wiąże się z ryzykiem istotnych działań niepożądanych [10, 19].

Klinicznie alkoholowe zapalenie wątroby może manifestować się różnorodnie – od postaci bezobjawowych po piorunujące z następczą niewydolnością wątroby. Pojawiają się takie objawy jak osłabienie, utrata apetytu, nudności, wymioty, bóle brzucha, a fizykalnie także gorączka, tachykardia, powiększona i tkliwa wątroba, żółtaczka, zmiany skórne pod postacią tzw. pajęczków naczyniowych czy rumienia dłoniowego. Inne odchylenia w badaniu zależą od ewentualnego współwystępowania marskości i nadciśnienia wrotnego. Taka sytuacja jest możliwa, gdy już wcześniej doszło do uszkodzenia narządu przez alkohol; wówczas na pierwszy plan mogą wysunąć się powikłania nadciśnienia wrotnego jak wodobrzusze czy żyłaki przełyku, co wyraźnie pogarsza rokowanie. W skrajnych przypadkach alkoholowe zapalenie wątroby może doprowadzić do niewydolności tego narządu, z rozwinięciem zespołu wątrobowo-nerkowego i encefalopatii. Pacjenci z alkoholowym zapaleniem wątroby są predysponowani do rozwoju infekcji bakteryjnych, dlatego powinni być szczególnie monitorowani pod tym kątem. Rozpoznanie tych powikłań może być jednak trudne ze względu na wcześniej obecne wykładniki stanu zapalnego.

Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych odzwierciedla stopień uszkodzenia hepatocytów. Dlatego przy ich mniejszym uszkodzeniu obserwuje się wzrost związanego z błoną komórkową GGTP i enzymów cytoplazmatycznych (AlAT i częściowo również AspAT), a przy większym dochodzi także do uwolnienia enzymów mitochondrialnych tj. dehydrogenazy glutaminianowej (GLDH) oraz mitochondrialnych zasobów AspAT. Aktywność aminotransferaz zazwyczaj nie przekracza 300 U/l. Niski poziom GGTP pozwala z dużą pewnością wykluczyć podłoże alkoholowe choroby. Z drugiej jednak strony wzrost GGTP nie potwierdza rozpoznania alkoholowej choroby wątroby, może być on bowiem spowodowany nadużywaniem alkoholu bez rozwiniętej choroby wątroby. Przy współistniejącej cholestazie zwiększonemu poziomowi GGTP towarzyszyć będzie wzrost ALP. Typowy jest również wzrost stężenia bilirubiny.

W badaniach laboratoryjnych często stwierdza się też znaczną leukocytozę z przewagą granulocytów obojętno-chłonnych, niedokrwistość różnego stopnia, zwiększoną objętość krwinki czerwonej i małopłytkowość oraz przyspie-

szenie opadania krwinek czerwonych i podwyższoną wartość białka C-reaktywnego. Alkohol działa mielosupresyjnie, stąd możliwe jest zmniejszenie ilości erytrocytów i płytek krwi. Liczba tych ostatnich może również maleć w wyniku ich sekwestracji w powiększonej śledzionie. Dochodzi także do wydłużenia czasów krzepnięcia i wzrostu wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR), co ma obok zwiększenia wartości bilirubiny duże znaczenie prognostyczne. W cięższych przypadkach pojawiają się ponadto hipoalbuminemia (z hipergammaglobulinemią) i hipocholesterolemia.

Alkoholowe zapalenie wątroby trudno rozpoznać za pomocą badania ultrasonograficznego, które uwidacznia powiększony narząd o zwiększonej echogeniczności. Badania obrazowe (ultrasonografia, tomografia komputerowa, rezonans jądrowy) są jednak niezbędne do wykluczenia innych patologii wątroby jak ropień czy rak wątrobowokomórkowy, które ze względu na podobny obraz kliniczny mogą być przyczyną błędnego rozpoznania alkoholowego zapalenia wątroby. Badania te są także konieczne do wykluczenia zwężenia dróg żółciowych jako przyczyny dolegliwości, zwłaszcza przy współistniejącej komponente cholestatycznej. Błędne zakwalifikowanie chorego z zapaleniem wątroby do operacji jamy brzusznej, np. przy podejrzeniu kamicy dróg żółciowych, wiąże się z dużym ryzykiem zgonu okołoperacyjnego z powodu rozwinięcia ostrej niewydolności wątroby.

## LECZENIE ALKOHOLEWEGO ZAPALENIA WĄTROBY

Abstynencja alkoholowa jest ważnym czynnikiem rokowniczym, szczególnie w przypadku przeżycia długoterminowego, jednak nie zawsze zabezpiecza ona przed progresją alkoholowej choroby wątroby i rzadko powoduje ustąpienie zmian histologicznych [20]. Dalsze nadużywanie alkoholu skutkuje w 56% rozwojem marskości narządu [21].

Istnieje szereg skal oceniających rokowanie w alkoholowym zapaleniu wątroby. Najbardziej znanym i najczęściej używanym wskaźnikiem ciężkości choroby jest wzór Maddrey'a (MDF), który wykorzystuje wartość bilirubiny oraz czasu protrombinowego (PT):  $4,6 \times (\text{PT w sekundach} - \text{kontrola}) + \text{stężenie bilirubiny w mg/dl}$ . Wartości powyżej 32 wskazują na ciężką postać choroby z 30-50% ryzykiem zgonu w ciągu miesiąca [10]. Inna skala to Model of End-Stage Liver Disease (MELD) wykorzystująca obok PT i stężenia bilirubiny także poziom kreatyniny, co ma zwiększać jej swoistość w stosunku do MDF. Nie ustalono jednak jednoznacznych wartości, powyżej których wzrasta ryzyko zgonu (najczęściej wymieniane wartości progowe mieszczą się w przedziale 18-21). Skala MELD może być też przydatna w ocenie zmian stanu pacjenta w trakcie leczenia [10]. Kolejna skala, Glasgow Alcoholic Hepatitis Score (GAHS), uwzględnia natomiast zarówno kryteria kliniczne jak i laboratoryjne, tj. wiek, liczbę leukocytów w  $\text{mm}^3$ , ilość azotu w moczniku znajdującym się we krwi (BUN) w mg/dl, INR, stężenie bilirubiny w mg/dl. Jest przy tym bardziej praktyczna i prostsza w użyciu niż poprzednia skala. Okazała się jednak być mniej skuteczna w ocenie ryzyka zgonu w ciągu jednego i trzech miesięcy [10]. Wynik powyżej 9 punktów świadczy o 50-60% ryzyku zgonu w ciągu miesiąca [19].

Podstawą leczenia jest abstynencja alkoholowa oraz dieta, zapewniająca podaż 35-40 kcal/kg/dobę, z czego 1,2-1,5 kcal/kg powinno stanowić białko [22]. Ważna jest

suplementacja witamin, szczególnie B1, B6, A, E, kwasu foliowego i mikroelementów takich jak cynk czy selen oraz wyrównanie ewentualnych zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej. Pojawiły się też doniesienia o korzystnym wpływie średnio-łańcuchowych trójglicerydów (MCT), szczególnie w skojarzeniu z kortykosteroidami. Terapia taka ma zwiększać szanse przeżycia chorych, a włączenie MCT pozwala skrócić okres sterydoterapii [23]. Dieta i utrzymanie abstynencji są wystarczającym postępowaniem u chorych, którzy uzyskali wyjściową wartość ze wzoru Maddrey'a  $<32$ , nie mają objawów encefalopatii i u których podczas pierwszego tygodnia hospitalizacji nastąpił spadek wartości bilirubiny we krwi lub spadek wartości MDF [10].

Kortykosteroidy stosuje się w leczeniu alkoholowego zapalenia wątroby ze względu na ich działanie przeciwzapalne. Zalecany jest zwłaszcza prednizolon w dawce 40 mg na dobę; po czterech tygodniach terapii lek jest odstawiany stopniowo, w ciągu 2-4 tygodni, lub od razu, bez stopniowej redukcji dawkowania. Włączenie kortykosteroidów należy rozważyć w ciężkiej postaci choroby (gdą wartość MDF  $>32$  z lub bez obecności encefalopatii) oraz przy braku przeciwwskazań do ich wdrożenia (infekcje bakteryjne, aktywne choroby wirusowe, w szczególności wirusowe zapalenie wątroby typu B i C, gdyż steroidy nasilają replikację wirusów) [10].

W leczeniu stosuje się również pentoksyfilinę, która hamuje aktywność i syntezę TNF- $\alpha$ . Ma ona nie tylko znacząco zwiększać krótkoterminowe przeżycie chorych, u których  $\text{MDF} \geq 32$  (z 53.9 do 75.5%), ale także wydaje się istotnie zmniejszać ryzyko rozwinięcia zespołu wątrobowo-nerkowego (z 34.6 do 8.2%) [24].

Prowadzone są też badania nad włączeniem do leczenia inhibitorów TNF, infliksimabu i etanerceptu [25, 26]. Pomimo mocnych podstaw teoretycznych ich skuteczności, potrzebne są dalsze badania nad doбором odpowiedniego dawkowania i bezpieczeństwa terapii [27, 28].

## ALKOHOLEWA MARSKOŚĆ WĄTROBY

W marskiej wątrobie zachodzą obok siebie trzy zjawiska. Jest to niszczenie komórek, procesy naprawcze pod postacią ich odnowy (regeneracji) i włóknienie, które zaczyna się od przestrzeni okołozylnych i powoli szerzy się obwodowo. Aktywowane komórki Kupffera poprzez uwolnione cytokiny pobudzają wątrobowe komórki gwiazdźdźiste (komórki Ito), które ulegają przekształceniu w komórki mioepitelialne. Efektem jest nasilenie syntezy macierzy pozakomórkowej. Równoległe dochodzi do nieprawidłowej regeneracji miększu wątroby z tworzeniem nieregularnych guzków o różnych cechach morfologicznych. Włóknienie jest dominującym procesem i w konsekwencji doprowadza do przebudowy prawidłowej architektury narządu, czego następstwem jest stopniowe zmniejszanie ilości czynnego miększu wątroby oraz zaburzenie prawidłowego przepływu krwi przez narząd, a w konsekwencji nadciśnienie wrotne. Zazwyczaj alkohol powoduje marskość drobnoguzkową. Pojawienie się dużych guzków nie jest jednak niemożliwe, szczególnie jeśli chory zaprzestanie picia.

Pacjenci z wyrównaną marskością (bez objawów upośledzenia funkcji metabolicznej i nadciśnienia wrotnego), zwłaszcza ci nie nadużywający już alkoholu, mogą przez dłuższy czas zgłaszać jedynie osłabienie i nietolerancję wysiłku. Z biegiem czasu pojawia się utrata łaknienia, spadek masy

ciała, stan podgorączkowy, objawy dyspeptyczne, żółtaczka. W niewyrównanej marskości objawy są konsekwencją wielkości nadciśnienia wrotnego oraz stopnia niewydolności wątroby. Konsekwencją nadciśnienia wrotnego jest rozwój krążenia obocznego wrotno-układowego (żylaki przełyku, trzonu i dna żołądka, „głowa Meduzy”).

Typowe dla tego stadium choroby są wodobrzusze i obrzęki, które mogą maskować postępujący ubytek masy ciała. Na skórze obserwuje się pajęczki naczyniowe, rumień dłoniowy i podeszwowy. W przypadku rozwinięcia się skazy krwotocznej na skórze i błonach śluzowych pojawiają się także wybroczyny, możliwe są też krwawienia z nosa i dziąseł. U mężczyzn w następstwie zaburzeń hormonalnych (przede wszystkim na skutek wzrostu poziomu estrogenów) dochodzi do utraty owłosienia na klatce piersiowej i pod pachami, zaniku jąder, ginekomastii, zaburzeń potencji. Kobiety cierpią na zaburzenia miesiączkowania do wtórnego braku miesiączki włącznie.

Marska wątroba w badaniu fizykalnym może być powiększona z wyczuwalną guzkową powierzchnią i o wzmożonej konsystencji lub zmniejszona i schowana pod łukiem żebrowym. U ponad połowy chorych występuje też splenomegalia. Pojawiają się również objawy wynikające z samego nadużywania alkoholu, tj. demencja, polineuropatia obwodowa, przykurcze Dupuytren'a. Chorzy z marskością wątroby są także bardziej narażeni na powikłania infekcyjne, szczególnie tzw. samoistne zapalenie otrzewnej (SBP). Częściej niż w marskości o innej etiologii występuje też zespół wątrobowo-nerkowy, nierzadko w następstwie SBP. Poważnym powikłaniem marskości jest encefalopatia wątrobowa, która może rozwinąć się wskutek krwawienia z przewodu pokarmowego, odwodnienia (zwłaszcza przy zbyt dużej dawce leków moczopędnych), infekcji czy nadmiernej podaży białka w diecie.

W badaniach laboratoryjnych stwierdza się: małopłytkowość, anemię makrocytarną, podwyższoną aktywność aminotransferaz z przewagą AspAT (w schyłkowej fazie choroby ich poziom może być w normie), GGTP, ALP, GLDH, zmniejszony poziom cholinesterazy oraz wzrost wartości bilirubiny. W profilu lipidowym zwraca uwagę hipertrójglicerydemia, hipercholesterolemia (szczególnie w postaciach cholestatycznych). Jednak w miarę rozwoju niewydolności narządu poziom cholesterolu całkowitego obniża się, podobnie jak poziom albumin (towarzyszy temu hipergammaglobulinemia, w związku z czym stężenie białka całkowitego może być prawidłowe). Wskazane jest także oznaczenie poziomu alfafetoproteiny (AFP) – markera raka wątrobowokomórkowego. W marskości typowe są także zaburzenia gospodarki węglowodanowej. Ważnym parametrem narastającej niewydolności wątroby jest wydłużenie czasów krzepnięcia, szczególnie PT, który może wyprzedzać inne wskaźniki.

Dla marskiej wątroby charakterystyczne jest powiększenie płata ogoniastego i czworobocznego. Ultrasonograficznie widoczne będą liczne nieprawidłowe odbicia miąższu, nieregularny zarys krawędzi wątroby oraz cechy nadciśnienia wrotnego pod postacią poszerzenia żyły wrotnej > 15 mm z jednofazowym lub odwróconym przepływem, uwidocznienie krążenia obocznego i powiększenie śledziony. Tomografia komputerowa nie ma wyższości nad badaniem ultrasonograficznym w rozpoznawaniu marskości. Ważne jest to, że guzki regeneracyjne ulegają wzmocnieniu kontrastowemu podobnie jak miąższ wątroby i widoczne są lepiej przed

podaniem kontrastu. Wykonanie badania TK jest wskazane celem wykluczenia zmian ogniskowych.

## LECZENIE ALKOHOLOWEJ MARSKOŚCI WĄTROBY

Podstawowym zaleceniem jest trwała i całkowita abstynencja alkoholowa. Istotna jest również dieta z dużą zawartością węglowodanów i podażą białka zależną od wydolności wątroby – w wyrównanej marskości około 1 g/kg masy ciała na dobę. Zalecana jest suplementacja witamin i mikroelementów jak w alkoholowym zapaleniu wątroby. W przypadku istotnych zaburzeń krzepnięcia niezbędna jest także podaż witaminy K i transfuzja świeżo mrożonego osocza, zwłaszcza przy współistniejącym krwawieniu. Konieczne jest też uzupełnienie ewentualnych niedoborów potasu i magnezu. Stwierdzenie infekcji bakteryjnej wymaga szybkiego podjęcia decyzji o antybiotykoterapii (w razie SBP empirycznie należy wdrożyć leczenie cefalosporyną III generacji) [29, 30].

W przypadku niewielkiego wodobrzusza wskazane jest ograniczenie podaży sodu w diecie, a przy braku efektów włączenie również leków moczopędnych (diuretyki oszczędzające potas i pętlowe). Przy znacznym wodobrzuszu metodą z wyboru jest nakłucie otrzewnej i usunięcie płynu puchlinowego. Zawsze należy pamiętać o prawidłowym wypełnieniu łożyska naczyniowego po nakłuciu [29, 30].

U pacjentów z żylakami przełyku w profilaktyce krwawienia stosuje się przewlekle nieselektywne leki  $\beta$ -adrenolityczne (najczęściej propranolol), a w razie przeciwwskazań lub ich nietolerancji – diazotan monosorbidu. W przypadku krwotoku należy podać leki obniżające ciśnienie w żyłę wrotnej (terlipresyna, oktreotyd, somatostatyna) oraz spróbować zatamować krwawienie endoskopowo za pomocą skleroterapii, ostrzyknięcia krwawiącego naczynia lekami obkurczającymi, opasek założonych na żylaki czy elektrokoagulacji lub koagulacji argonowej. W razie nawracającego lub niedającego się zatamować endoskopowo masywnego krwawienia wskazane jest leczenie chirurgiczne, np. wykonanie śródwątrobowego zespolenia wrotno-systemowego (TIPS), które bywa również stosowane w przypadku nawracającego wodobrzusza [31].

W leczeniu encefalopatii ważna jest szybka identyfikacja oraz eliminacja czynnika wyzwalającego. Niezależnie od przyczyny stosuje się laktulozę i neomycynę, które mają zahamować rozwój jelitowej flory bakteryjnej, a przy dużym stężeniu amoniaku we krwi także asparginian ornityny.

Najgorsze prognozy dotyczące rokowania odnoszą się do chorych kontynuujących nadużywanie alkoholu. W tej grupie śmiertelność sięga bowiem 85%, podczas gdy całkowita abstynencja zmniejsza ryzyko zgonu do 10% [32]. Jedną z najczęściej stosowanych skal prognostycznych jest klasyfikacja Childa w modyfikacji Pugh'a, która na podstawie nasilenia ewentualnego wodobrzusza i encefalopatii oraz stężenia bilirubiny i albuminy z uwzględnieniem PT pozwala przewidywać średnio- i długoterminowy czas przeżycia.

Schyłkowa niewydolność w przebiegu marskości wątroby jest wskazaniem do przeszczepu wątroby. W celu określenia pilności transplantacji wykorzystuje się tu skalę MELD jako wskaźnik ryzyka zgonu. Wartości powyżej 18-20 są wskazaniem do transplantacji wątroby. Zazwyczaj wymagana jest co najmniej 6-miesięczna abstynencja. Pozawątrobowa manifestacja choroby alkoholowej stanowi dyskwalifikację do przeszczepu wątroby.

## PODSUMOWANIE

Pomimo spadku konsumpcji alkoholu, nadużywanie alkoholu pozostaje nadal istotnym problemem współczesnej opieki zdrowotnej. Wątroba jest najważniejszym narządem uczestniczącym w metabolizmie alkoholu. Metabolity alkoholu, a szczególnie aldehyd octowy, inicjują szereg reakcji doprowadzając do poważnych zaburzeń biochemicznych w hepatocytach. ALD jest najczęstszym schorzeniem wątroby. Do najlepiej poznanych czynników rozwoju ALD należą: ilość spożywanego alkoholu, wiek, płeć, stan odżywienia, współistnienie wirusowego zapalenia wątroby typu C [10]. Zmienność genetyczna i immunologiczna odgrywają również ważną, ale słabo jeszcze poznaną, rolę w rozwoju ALD. Alkoholowe stłuszczenie, zapalenie i marskość wątroby to trzy stadia ALD, które mogą występować oddzielnie lub współistnieć ze sobą. Rozpoznanie poszczególnych stadiów choroby ustala się na podstawie wywiadu potwierdzającego nadużywanie alkoholu, objawów klinicznych oraz badań laboratoryjnych i obrazowych. Biopsja wątroby może być konieczna, gdy etiologia alkoholowa choroby wątroby nie jest oczywista, a potwierdzenie rozpoznania jest konieczne do podjęcia decyzji terapeutycznych [10, 33]. Najważniejszym zaleceniem znacząco poprawiającym rokowanie w każdym stadium ALD jest abstynencja alkoholowa [34]. W leczeniu alkoholowego zapalenia wątroby z powodzeniem stosuje się kortykosteroidy. Alkoholowa marskość wątroby w stadium schyłkowej niewydolności wątroby może być wskazaniem do transplantacji wątroby.

## PIŚMIENNICTWO

- Crabb DW. Recent developments in alcoholism: the liver. *Recent Dev Alcohol* 1993;11:207-30.
- Lieber CS. Alcohol and the liver: 1994 update. *Gastroenterol* 1994;106:1085-105.
- Thurman RG. Mechanism of hepatic toxicity II. Alcoholic liver injury involves activation of Kupffer cells by endotoxin. *Am J Physiol* 1998;275:G605-11.
- Bird GL, Sheron N, Goka AK, Alexander GJ, Williams RS. Increased plasma tumor necrosis factor in severe alcoholic hepatitis. *Ann Intern Med* 1990;112:917-20.
- Huang YS, Chan CY, Wu JC, Pai CH, Chao Y, Lee SD. Serum levels of interleukin-8 in alcoholic liver disease: relationship with disease stage, biochemical parameters and survival. *J Hepatol* 1996;24(4):377-84.
- Sheron N, Bird G, Goka J, Alexander G, Williams R. Elevated plasma interleukin-6 and increased severity and mortality in alcoholic hepatitis. *Clin Exp Immunol* 1991;84:449-53.
- Cohen JJ, Nagy LE. Pathogenesis of alcoholic liver disease: interactions between parenchymal and non-parenchymal cells. *J Dig Dis* 2011;12(1):3-9.
- Suh YG, Jeong WI. Hepatic stellate cells and innate immunity in alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol* 2011;17(20):2543-51.
- Jeong WI, Park O, Gao B. Abrogation of the antifibrotic effects of natural killer cells/interferon-gamma contributes to alcohol acceleration of liver fibrosis. *Gastroenterology* 2008;134:248-258.
- O'Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ, Practice Guideline Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Alcoholic liver disease. *Hepatology* 2010;51(1):307-28.
- Kandfer-Szerszeń M, Daniluk J. Zaburzenia immunologiczne w alkoholowej chorobie wątroby. *Terapia* 2001;5(107):11-14.
- Kamper-Jorgensen M, Gronbaek M, Tolstrup J, Becker U. Alcohol and cirrhosis: dose-response or threshold effect. *J Hepatol* 2004;41:25-30.
- Bunout D, Gattas V, Iturriaga H, Pérez C, Pereda T, Ugarte G. Nutritional status of alcoholic patients: its possible relationship to alcoholic liver damage. *Am J Clin Nutr* 1983;38:469-73.
- Pares A, Barrera JM, Caballeria J, Ercilla G, Bruguera M, Caballeria L, et al. Hepatitis C virus antibodies in chronic alcoholic patients: associations with severity of liver injury. *Hepatology* 1990;12:1295-99.
- Yamauchi M, Nakahara M, Maezawa Y, Satoh S, Nishikawa F, Ohata M, et al. Prevalence of hepatocellular carcinoma in patients with alcoholic cirrhosis and prior exposure to hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1993;88:39-43.
- Zaborowski P. Etiologia i przebieg marskości wątroby u dorosłych. *Pediatria Współczesna, Gastroenterologia, Hepatologia i Żywnienie Dziecka* 2001;3(4):323-34.
- Lieber CS. New concepts of the pathogenesis of alcoholic liver disease lead to novel treatments. *Curr Gastroenterol Rep* 2004;6(1):60-5.
- Teli MR, Day CP, Burt AD, Bennett MK, James OF. Determinants of progression to cirrhosis or fibrosis in pure alcoholic fatty liver. *Lancet* 1995;346:987-90.
- Maher JJ. Alcoholic steatohepatitis: management and prognosis. *Curr Gastroenterol Rep* 2007;9(1):39-46.
- Galambos J. Natural history of alcoholic hepatitis III: Histological changes. *Gastroenterology* 1988;63:1026-33.
- Pares A, Caballeria J, Bruguera M, Torres M, Rodes J. Histological course of alcoholic hepatitis: influence of abstinence, sex and extent of hepatic damage. *J Hepatol* 1986;2:33-42.
- Plauth M, Cabre E, Riggio O, Assis-Camilo M, Pirlich M, Kondrup J, et al. ESPEN Guidelines on enteral nutrition: liver disease. *Clin Nutr* 2006;25:285-94.
- Cabre E, Rodriguez-Iglesias P, Caballeria J, Quer JC, Sánchez-Lombrana JL, Parés A, et al. Short- and long-term outcome of severe alcohol-induced hepatitis treated with steroids or enteral nutrition: a multicenter randomized trial. *Hepatology* 2000;32:36-40.
- Akriviadis E, Botla R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Shakil O. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000;119:1637-48.
- Spahr L, Rubbia-Brandt L, Frossard JL, Giostra E, Rougemont AL, Pugin J, et al. Combination of steroids with infliximab or placebo in severe alcoholic hepatitis: a randomized controlled pilot study. *J Hepatol* 2002;37:448-55.
- Naveau S, Chollet-Martin S, Dharancy S, Mathurin P, Jouet P, Piquet MA, et al. A double-blind randomized controlled trial of infliximab associated with prednisolone in acute alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2004;39:1390-7.
- Mookerjee RP, Tilg H, Williams R, Jalan R. Infliximab and alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2004;40:499-500.
- Tilg H, Jalan R, Kaser A, Davies NA, Offner FA, Hodges SJ, et al. Anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  monoclonal antibody therapy in severe alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2003;38:419-25.
- Runyon BA, AASLD Practice Guidelines Committee. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology* 2009;49:2087-107.
- Biecker E. Diagnosis and therapy of ascites in liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2011;17:1237-48.
- Wróblewski E, Dąbrowski A. Zasady leczenia krwawień z żylaków przełyku. *Przegląd Gastroenterologiczny* 2010;5:123-44.
- Agarwal DP, Goedde HW. Medicobiological and genetic studies on alcoholism. Role of metabolic variation and ethnicity on drinking habits, alcohol abuse and alcohol-related mortality. *Clin Invest* 1992;70:465-77.
- Hartleb M, Czech E. Alkoholowa choroba wątroby. *Przegląd Gastroenterologiczny* 2007;2(2):92-100.
- Frazier TH, Stocker AM, Kershner NA, Marsano LS, McClain CJ. Treatment of alcoholic liver disease. *Therap Adv Gastroenterol* 2011;4(1):63-81.

# Alcoholic liver disease in medical practice

## ■ Abstract

Despite a constant declining tendency, alcohol consumption still remains an important health problem. Alcohol is considered to be the most frequent cause of liver disorders worldwide. It is almost entirely metabolized in the liver, which makes this organ especially sensitive to its toxic effect. The metabolites of ethyl alcohol, especially acetaldehyde, damage the liver pulp not only directly, but also indirectly by initiating a series of reactions changing hepatocytes metabolism. The consequence of the above is the development of alcoholic liver disease (ALD), the subsequent stages of which are alcoholic fatty liver disease, alcoholic hepatitis, and alcoholic cirrhosis. It remains clear because only a minority of alcohol abusers develop severe liver pathology. A great role in the etiopathogenesis of ALD is ascribed to as yet poorly recognized genetic and immune factors. The studies conducted also confirm the considerable effect of the amount of alcohol consumed, age, gender, nutritional status and concomitant hepatitis C infection. The article presents contemporary concepts concerning the effect of alcohol on the liver and the development of alcoholic liver disease. Diagnostics and procedures at various stages of the disease are discussed, with the consideration of clinical situations. The role of alcohol abstinence is emphasized as a basic treatment, which considerably improves the prognosis at each stage of the disease.

## ■ Key words

ethyl alcohol, alcoholic liver disease: fatty liver disease, alcoholic hepatitis and alcoholic cirrhosis