

Wpływ alkoholu etylowego na proces rozwoju niewydolności wątroby u osób w wieku 18-40 lat

JAKUB PAŃSZCZYK^{A,B,C,D,E}, TOMASZ GAŃKO^{A,B,C,D,F}, GRZEGORZ GAWRYSIAK^{A,B,C,D,E}

ORCID 0000-0003-2995-680X,

ORCID 0000-0002-9998-0453,

ORCID 0000-0002-2041-9314

Wydział Medyczny Uczelni Łazarskiego w Warszawie

A – koncepcja i projekt badań, B – gromadzenie danych, C – analiza i interpretacja danych, D – pisanie artykułu, E – krytyczna korekta artykułu, F – ostateczne zatwierdzenie artykułu

DOI: 10.26399/rmp.v28.1-2.2022.5/j.panszczyk/t.ganko/g.gawrysiak

STRESZCZENIE

Wpływ alkoholu etylowego na proces rozwoju niewydolności wątroby u osób w wieku 18-40 lat

Pańszczyk J., Gańko T., Gawrysiak G.

Wydział Medyczny Uczelni Łazarskiego w Warszawie

Review of Medical Practice, 2022; Vol. XXVIII, No. 1-2

Przewlekłe i nadmierne spożywanie alkoholu prowadzi do uszkodzenia wielu narządów oraz powoduje utratę kontroli nad zachowaniem, bowiem etanol jest związkiem toksycznym, który prowadzi do zaburzeń w centralnym i obwodowym układzie nerwowym. W Polsce osoby z zespołem uzależnienia od alkoholu stanowią około 3% społeczeństwa. Narządem szczególnie narażonym na toksyczny wpływ alkoholu etylowego i jego metabolitów jest wątroba. Przewlekłe nadużywanie alkoholu powoduje rozwój alkoholowej choroby wątroby, której kolejnymi stadiami są: stłuszczenie wątroby, alkoholowe zapalenie wątroby oraz zwłóknienie i marskość. Szkodliwe działanie etanolu na wątrobę zależy od spożywanej dawki dobowej, indywidualnej wrażliwości i od czasu nadużywania alkoholu. Wśród znanych czynników warunkujących rozwój alkoholowej choroby wątroby wymienia się także płeć, stan odżywienia pacjenta i współistniejące zakażenia wirusami hepatotropowymi, zwłaszcza HCV. Coraz częściej zwraca się uwagę na rolę czynników genetycznych i zaburzeń immunologicznych.

Słowa kluczowe: nadużywanie alkoholu, alkoholowa choroba wątroby, etiopatogeneza

Spożywanie alkoholu, które przyjmuje postać picia ryzykownego, picia szkodliwego oraz uzależnienia od alkoholu jest problemem ludzkości od wieków. Problem nadmiernego spożywania alkoholu w Europie ma najsilniejszą pozycję na światowym rynku alkoholu pod względem produkcji jak i spożycia napojów alkoholowych. Kraje Europejskie są miejscami, gdzie spożywa się najwięcej alkoholu na świecie. Całkowite średnie spożycie od lat 90. utrzymuje się niezmiennie na tym samym poziomie. Według szacunków 55 mld doro-

SUMMARY

The influence of ethyl alcohol on the development of liver failure in people aged 18-40

Pańszczyk J., Gańko T., Grzegorz G.

Medical Faculty of Łazarski University, Warsaw, Poland

Review of Medical Practice, 2022; Vol. XXVIII, No. 1-2

Chronic and excessive alcohol consumption causes damage to many organs and causes loss of control over behavior, because ethanol is a toxic compound that leads to disorders of the central and peripheral nervous system. In Poland, people with alcohol dependence syndrome constitute about 3% of the society. The organ particularly exposed to the toxic effect of ethyl alcohol and its metabolites is the liver. Chronic alcohol abuse causes the development of alcoholic liver disease, the stages of which are fatty liver, alcoholic hepatitis, and fibrosis and cirrhosis. The harmful effect of ethanol on the liver depends on the daily dose consumed, individual sensitivity and the time of alcohol abuse. The known factors determining the development of alcoholic liver disease also include sex, the nutritional status of the patient and coexisting infections with hepatotropic viruses, especially HCV. Increasingly, attention is paid to the role of genetic factors and immune disorders.

Key words: alcohol abuse, alcoholic liver disease, etiopathogenesis

śłych osób w Unii Europejskiej regularnie spożywa alkohol w ilościach uznawanych za picie ryzykowne (wypijanie średnio 30-40g czystego alkoholu, 3-4 drinków u mężczyzn i 1-2 standardowych drinków u kobiet). Dane WHO, opublikowane w 2017 roku wykazują, że Europa należy do regionów świata o najwyższym spożyciu alkoholu. Statystyczny Europejczyk wypił w 2017 roku 11,20 litra czystego alkoholu rocznie. Według danych WHO na jednego mieszkańca Polski przypadało w 2016 roku średnio 10,4 litra

czystego alkoholu etylowego, co sprawia, że nasz kraj znajduje się w czołówce europejskich państw pod względem spożycia alkoholu. Alkohol negatywnie wpływa na zdrowie spożywających go osób. Uważa się, że ponad 40 jednostek chorobowych wymienionych w ICD-10 jest spowodowane głównie przez alkohol. Alkohol ma negatywny wpływ na przebieg chorób i zaburzeń psychicznych, depresji, jest przyczyną polineuropatii oraz zaburzeń funkcji poznawczych. Nadużywanie alkoholu ma złożony i niezwykle destrukcyjny wpływ na funkcjonowanie społeczne człowieka [3,31]. Dotkliwe konsekwencje przeważnie obejmują najważniejsze sfery życia [25]. Sferę osobistą, rozpad ważnych więzi, utratę bliskich osób, rozpad małżeństw, zawężenie życiowych celów i dążeń, wzrost agresji oraz przemocy, ubóstwo i drastyczne obniżenie się standardu egzystencji, trudności w kontaktach interpersonalnych i izolacja społeczna. Poniższa praca ma na celu zwrócenie uwagi na problem nadużywania alkoholu wśród osób w młodym wieku, a jednocześnie przedstawienie procesów które prowadzą do skrajnej postaci jaką jest niewydolność wątroby.

AKTYWNOŚĆ BIOLOGICZNA I TOKSYCZNA ETANOLU

Mechanizm działania etanolu na komórki i tkanki

Alkohol wchłaniany jest już w jamie ustnej natomiast główne miejsce jego absorpcji to jelito cienkie gdzie wchłaniane jest około 80% i żołądek około 20%. Głównym narządem odpowiedzialnym za metabolizm alkoholu jest wątroba.

Droga przemian metabolicznych

Alkohol jest utleniany w wątrobie trzema szlakami metabolicznymi. Enzymem pierwszego szlaku metabolizmu alkoholu jest dehydrogenaza alkoholowa (ADH) występująca w organizmie każdego człowieka w formie licznych izoenzymów. Kofaktorem tej reakcji jest dinukleotyd faktorem 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 przemianie alkoholu, to katalaza zawarta w peroksysomach. 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 krwioobiegu rozpada się na dwutlenek węgla i wodę [7].

Uwarunkowania uzależnienia

Najważniejszą rolę w etiologii uzależnienia od alkoholu odgrywają czynniki dziedziczne i fizyczne. Zarówno u kobiet jak i u mężczyzn 50% ryzyka alkoholizmu jest zdeterminowane genetycznie. Pozostałą część ryzyka wyjaśniają interakcje jednostki z otoczeniem, a także trwałe zmiany w neuroprzebieżnikach i układach neurohormonalnych w mózgu pod wpływem alkoholu [9]. Wpływ etanolu na układ neuroprzebieżnikowy, neuropeptydowy i neuroendokryny nie tylko odpowiada za jego ostre fizjologiczne i euforyczne/wzmacniające działanie, ale wydaje się również być odpowiedzialny za rozwój uzależnienia. Podczas gdy motywacją do spożywania alkoholu jest głównie pozytywne wzmocnienie we wcześniejszych fazach spożywania alkoholu, po rozwinięciu się zależności w proces zaangażowane są zarówno pozytywne, jak i negatywne wzmocnienia. Zdarzenie to jest spowodowane procesem neuroadaptacyjnym spowodowanym przewlekłym spożywaniem alkoholu i jest również nazywane „allostazą”. Wydaje się, że najważniejszymi zmianami neuroadaptacyjnymi w progresji od okazjonalnego spożywania alkoholu do uzależnienia są osłabienie układu dopaminy i kwasu gamma-aminomasłowego, trwała regulacja w górę układu glutaminianu oraz rozregulowanie układu stresowego (hormon uwalniający kortykotropinę i serotonina). Geny wpływające na aktywność neuroprzebieżników serotoniny i GABA (kwasu gamma-aminomasłowego) są prawdopodobnie częściowo odpowiedzialne za ryzyko alkoholizmu. Osoby, u których występują specyficzne warianty genów odpowiedzialnych za transport serotoniny i pewien typ receptorów GABA, słabiej reagują na alkohol w wieku 20 lat i częściej spełniają kryteria uzależnienia. Genetycznie określona jakość działania enzymów utleniających alkohol wpływa na inną reakcję i poziom tolerancji na alkohol.

Patomechanizm oddziaływania na organizm człowieka

Etanol jest małą cząsteczką rozpuszczalną zarówno w wodzie, jak i lipidach. Dzięki temu przenika do wszystkich tkanek ciała i wpływa na funkcje życiowe. Alkohol jest w stanie przekroczyć barierę krewmózg w 90%, stąd przypisuje mu się bezpośredni efekt, nawet w przypadku zakłócenia potencjałów czynnościowych nerwów. Alkohol tymczasowo uszkadza dendryty w mózgu, a tym samym synapsy neuronalne, oraz trwale neurony, które nie mają zdolności do regeneracji. Innym znanym efektem jest zmiana metabolizmu aldosteronu, która powoduje zatrzymanie

sodu, potasu i chlorków. Silny wpływ alkoholu na wydalanie moczu wynika częściowo z wpływu tylnego przysadki mózgowej na hormon antydiuretyczny. Alkohol zmniejsza produkcję tego hormonu [24]. Alkohol ma również związek ze zmianami w mięśniu sercowym. Zarówno szybkość skurczu mięśnia sercowego, jak i jego maksymalne napięcie zmniejszają się w obecności alkoholu. W konsekwencji siła każdego skurczu i wzrost ciśnienia w lewej komorze są mniejsze, przez co serce traci sprawność jako pompa. Z powodu spożycia alkoholu komórki mięśnia sercowego uwalniają potas, fosforany, trasaminazę i dehydrogenazę mleczanową. Powtarzanie się tych toksycznych epizodów wywołanych przez alkohol to kardiomiopatia alkoholowa [12]. W przypadku układu pokarmowego alkohol pochłania warstwę śluzu w żołądku i stymuluje wydzielanie płynów żołądkowych i ślinowych, powodując podrażnienie błony śluzowej i ostatecznie przewlekłe zapalenie żołądka [16]. W górnym odcinku przewodu pokarmowego powoduje upośledzenie działania zwieraczy przełyku i przyczynia się do powstania refluksu. Alkohol wywołuje również niekorzystny wpływ na leukocyty, zmniejszając ich aktywność co powoduje osłabioną aktywność układu odpornościowego. Zaobserwowano również, że spożycie alkoholu wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na takie nowotwory jak: rak dna jamy ustnej, gardła, krtani, przełyku oraz wątroby, oraz prawdopodobnie raka piersi, okrężnicy i odbytnicy.

MECHANIZM USZKODZENIA WĄTROBY

Proces włóknienia wątroby jest procesem składającym się z kilku etapów. Wytwarzanie i degradacja macierzy łącznotkankowej wątroby w warunkach fizjologicznych jest w stanie równowagi. Za jej wytwarzanie jest odpowiedzialne wiele komórek, natomiast najważniejszą rolę pełnią miofibroblasty, które są przekształconymi komórkami gwiazdzistymi. Proces włóknienia wątroby rozwija się po wielokrotnych uszkodzeniach hepatocytów. Dochodzi do niego nie tylko w wyniku zwiększonego wytwarzania tkanki łącznej, ale również postępującej niewydolności mechanizmów, które są odpowiedzialne za degradację macierzy łącznotkankowej. Za ten proces odpowiedzialne są m.in.: fibroblasty, makrofagi i neutrofile, które produkują takie enzymy jak kolagenazy, kolageno-gelatinazę typu IV czy stromelizynę.

Transformacja komórek gwiazdzistych

Przekształcanie komórek gwiazdzistych w miofibroblasty jest inicjowane przez procesy zapalno-martwicze wywołane przez czynniki immunologiczne lub toksyny. Komórki gwiazdziste, które są pobudzone tracą zdolność gromadzenia tłuszczu i witaminy A, nabywają natomiast w wyniku ekspresji elementów

kurczliwych mięśniówki gładkich oraz zdolności do wytwarzania i sekrecji elementów macierzy łącznotkankowej charakterystycznych dla fibroblastów. Na proces aktywacji komórek gwiazdzistych składają się 3 fazy: przedzapalna, zapalna i pozapalna.

W fazie przedzapalnej pod wpływem mediatorów jakimi są czynniki wzrostowe uwalniane przez hepatocyty, głównie insulinopodobny czynnik wzrostowy typu 1 (IGF-1) dochodzi do pobudzenia komórek gwiazdzistych na drodze parakrynej przez hepatocyty ulegające apoptozie lub martwicy.

W fazie zapalnej komórki gwiazdziste są pobudzone przez sygnały docierające ze strony leukocytów i płytek krwi, a także komórek śródbłonkowych, hepatocytów czy komórek Browica-Kupffera. Te ostatnie są odpowiedzialne za wytwarzanie związków wolnorodnikowych, na które wrażliwe są przekształcające się w miofibroblasty komórki gwiazdziste. We wczesnych stadiach tej choroby dochodzi do wybiórczego uszkodzenia hepatocytów centralnej strefy płacików wątrobowych (strefy 3), dlatego komórki gwiazdziste tej strefy są aktywowane w pierwszej kolejności.

Pierwszy okres pobudzenia miofibroblastów to czas w którym dochodzi do gromadzenia tkanki łącznej w przestrzeniach okołozatokowych (przestrzeniach Dissego), pod śródbłonkiem naczyń zatokowych. W wyniku tego błony podstawne naczyń zatokowych są niekompletne i sinusoidy strukturalnie upodabniają się do naczyń kapilarnych innych narządów (kapilaryzacja sinusoidów).

Ostatnim etapem jest faza pozapalna, w której miofibroblasty same produkują cytokiny które wpływają na jeszcze niezmienione komórki gwiazdziste.

Apoptoza i martwica hepatocytów

Apoptoza komórek wątrobowych jest procesem fizjologicznym. W jej przebiegu nie dochodzi do uszkodzenia struktur błon komórkowych: komórka obkurcza się, jądro ulega fragmentacji a cytoplazma staje się silnie kwasochłonna. Dopiero w następnym etapie komórka ulega rozpadowi, któremu nie towarzyszy proces zapalny. Sam proces apoptozy wymaga aktywacji odpowiednich protoonkogenów m.in.: c-myc, c-jun oraz genów białek szoku termicznego.

Do martwicy hepatocytów dochodzi głównie w wyniku nieodwracalnego zaburzenia procesów ważnych życiowo dla komórki, przede wszystkim związanych z funkcjonowaniem mitochondriów. Głównym mechanizmem jest zahamowanie tlenowej fosforylacji, w wyniku czego dochodzi do aktywacji hydrolaz i niedoboru ATP. W obecności tlenu dochodzi do nadprodukcji wolnych rodników tlenowych, utleniania lipidów znajdujących się w błonach komórkowych oraz niszczenia szkieletu cytoplazmatycznego hepatocytów. Sam proces przebiega z obecnością procesu zapalnego.

EPIDEMIOLOGIA NIEWYDOLNOŚCI WĄTROBY

Przewlekłe i nadmierne spożywanie alkoholu wywiera negatywny wpływ na stan zdrowia, prowadzi do uszkodzenia wielu narządów oraz do utraty kontroli nad zachowaniem. Wpływając negatywnie na wiele funkcji psychomotorycznych i umysłowych oraz powodując utratę kontroli nad emocjami staje się także istotnym zagadnieniem natury społecznej. Z danych pochodzących z Europy wynika, że na skutek nadużywania alkoholu rocznie umiera ok. 55 tys. młodych Europejczyków, a co czwarty zgon w grupie wiekowej 15-29 lat jest spowodowany przez alkohol. Blisko 40-60% wszystkich zgonów wśród społeczeństw Europy Środkowej i Wschodniej ma związek z nadużywaniem alkoholu [11]. Picie jest podłożem 9% wszystkich chorób w Europie (chorób wątroby, serca, nadciśnienia, zawału, nowotworów przewodu pokarmowego itp.).

Koszty związane z nadużywaniem alkoholu ponoszone przez pomoc społeczną służbę zdrowia, towarzystwa ubezpieczeniowe, wymiar sprawiedliwości i więziennictwo oraz koszty związane ze stratami w sektorze produkcyjnym stanowią 13% sumy produktu krajowego brutto (PKB) krajów europejskich, a ponad 90% tych krajów zarejestrowało roczne spożycie alkoholu na jednego mieszkańca powyżej 2 litrów czystego alkoholu. Europa ma najwyższe spożycie alkoholu na świecie (np. w 2002 roku średnie spożycie wynosiło ok. 7,5 litra czystego alkoholu na jednego mieszkańca od 0,9 do 13,7). Nierejestrowane spożycie z pewnością zwiększa podane wyniki, w niektórych krajach nawet do 20 litrów czystego alkoholu rocznie na jednego mieszkańca [11].

W Polsce 600-700 tys. osób jest uzależnionych od alkoholu, natomiast 1,5-1,8 miliona pacjentów leczących się z powodu różnych chorób u lekarzy specjalistów i w podstawowej opiece zdrowotnej nadużywa alkoholu, choć nie są od niego uzależnieni. Według innych autorów osoby z zespołem uzależnienia od alkoholu stanowi około 3% społeczeństwa [8]. U 10-20% ludzi uzależnionych od alkoholu rozwija się marskość wątroby, u 5% przewlekłe zapalenie trzustki, u 1% obie te choroby [12]. Szacuje się, że ok. 20-40% pacjentów hospitalizowanych na oddziałach szpitalnych ma problemy związane z alkoholem, a ich choroba jest często konsekwencją nadużywania alkoholu [13]. W Polsce straty wynikające z tytułu alkoholizmu nie są dobrze znane, lecz muszą być znaczne, skoro problemy związane z somatycznymi lub/i psychicznymi konsekwencjami nadmiernego picia występują u 20-30% pacjentów objętych podstawową opieką zdrowotną.

Wzrost odnotowany w analizach GUS jest jeszcze większy niż stwierdzony w badaniach ankietowych wynosi prawie 53%. Odsetek osób pijących ryzykow-

nie (w przypadku mężczyzn powyżej 10 litrów rocznie w przeliczeniu na czysty alkohol, a kobiet ponad 7,5) zwiększył się w latach 2002-2005 o 30%. Obecnie aż 16% populacji dorosłych Polaków zalicza się do grupy pijących ryzykownie. W 2005 roku spożycie czystego alkoholu na jednego mieszkańca wynosiło około 8 litrów. Rośnie liczba uzależnionych kobiet, obecnie stanowi one 8-10% pacjentów z uzależnieniem od alkoholu, a do uzależnienia dochodzi u nich szybciej i w młodszym wieku [15].

OBRAZ ALKOHOLEWEGO USZKODZENIA WĄTROBY

Objawy alkoholowego uszkodzenia wątroby mogą być bardzo różne w zależności od stopnia zaawansowania choroby. Wyróżnić można alkoholowe stłuszczenie wątroby, alkoholowe zapalenie wątroby oraz alkoholową marskość wątroby.

Alkoholowe stłuszczenie wątroby

Regularne picie alkoholu (choćby przez kilka dni z rzędu) może spowodować stłuszczeniową chorobę wątroby (zwaną również stłuszczeniem), w której przebiegu wewnątrz hepatocytów można zaobserwować duże krople triglicerydów. Stłuszczenie wątroby z reguły nie daje żadnych objawów klinicznych. W badaniu USG widać wyraźnie nieprawidłową strukturę narządu – wątroba o wzmożonej echogeniczności, wątroba hyperechogenna. Alkoholowe stłuszczenie wątroby może ustępować w efekcie abstynencji, jednak w przypadku niezaprzestania picia alkoholu choroba ta predysponuje do wystąpienia zwłóknienia oraz marskości wątroby [10,16].

Alkoholowe zapalenie wątroby

Alkoholowe zapalenie wątroby to uleczalna postać alkoholowej choroby wątroby. Jako że do 40% chorych z ciężkim alkoholowym zapaleniem wątroby umiera w ciągu 6 miesięcy od wystąpienia pierwszych objawów klinicznych, prawidłowe rozpoznanie i leczenie są niezwykle ważne. Głównym objawem alkoholowego zapalenia wątroby jest nagłe wystąpienie żółtaczk, pozostałe to: gorączka, wodobrzusze oraz zanik proksymalnych grup mięśni. U chorych na ostre alkoholowe zapalenie wątroby może dojść do rozwoju encefalopatii. W badaniu klinicznym typowe jest powiększenie i tkiwość wątroby. W badaniach laboratoryjnych obserwuje się nieznaczne zwiększenie aktywności aminotransferaz ALT i AST. AST i ALT są zazwyczaj mniejsze niż 300 iu/l, a rzadko przekraczają 500. AST jest zazwyczaj wyższa niż ALT, a 70% pacjentów ma stosunek AST-ALT większy niż 1,5. Nieprawidłowości laboratoryjne mogą również obejmować podwyższony poziom bilirubiny, zwykle powyżej 5 mg/dl, podwyższone wartości GGT w surowicy krwi oraz zwiększone INR. Inne częste zmiany hematologiczne obejmują niedokrwistość,

makrocytozę, leukopenię, limfocytopenię i małopłytkowość. [14, 17, 18]. Ten etap alkoholowej choroby wątroby może być całkowicie odwracalny w przypadku zaprzestania spożywania alkoholu.

Po kilku tygodniach abstynencji żółtaczką i gorączką zazwyczaj ustępują [16], jednak wodobrzusze i encefalopatia wątrobowa mogą się utrzymywać przez miesiące, a nawet lata. Przedłużająca się żółtaczką oraz wystąpienie niewydolności nerek wiążą się ze złym rokowaniem [19, 20, 21]. Diagnoza oparta wyłącznie na kryteriach klinicznych niesie ze sobą 10-50% ryzyko błędnej klasyfikacji alkoholowego zapalenia wątroby. Praktyczne wytyczne EASL dotyczące alkoholowej choroby wątroby zalecają wykonanie biopsji wątroby u pacjentów z podejrzeniem ciężkiego alkoholowego zapalenia wątroby [22, 23]. Nie zaleca się wykonywania biopsji wątroby w celu potwierdzenia bądź wykluczenia abstynencji alkoholowej, ponieważ trudno ocenić szybkość progresji zmian histopatologicznych.

Alkoholowa marskość wątroby

Ostatnia i najpoważniejsza z tych chorób to alkoholowa marskość wątroby. Zmiany wywołwane w tkankach wątroby w przebiegu alkoholowej marskości tego narządu są nieodwracalne. Początkowo marskość jest bezobjawowa, chorzy mogą odczuwać jedynie nietolerancję wysiłku i osłabienie. Wraz z postępowaniem choroby pojawiają się objawy związane z nadciśnieniem wrotnym wtórne do zaburzonego krążenia. Konsekwencją nadciśnienia wrotnego jest rozwój krążenia obocznego wrotno-układowego. Pojawiają się objawy takie jak żyłaki przełyku, trzonu i dna żołądka, „głowa Meduzy”. W marskości występuje wodobrzusze i obrzęki, które mogą maskować postępujący ubytek masy ciała. U pacjentów z alkoholową marskością wątroby występuje także hipogonadyzm na skutek wzrostu poziomu estrogenów.

Do typowych odchyłek laboratoryjnych należą: małopłytkowość, anemia makrocytarna, podwyższoną aktywność aminotransferaz z przewagą AspAT, wzrost GGTP, ALP, GLDH, zmniejszony poziom cholinesterazy oraz wzrost wartości bilirubiny [24].

LECZENIE ALKOHOLEWEGO ZAPALENIA WĄTROBY

Abstynencja alkoholowa

Najważniejszym działaniem zapobiegającym rozwinięciu alkoholowego zapalenia wątroby jest dożywność, natychmiastowa abstynencja alkoholowa. Dla wielu osób jest to niestety niemożliwe do zrealizowania, więc konieczne jest wtedy wsparcie specjalisty z dziedziny leczenia uzależnień [25]. Ostatnie doniesienia mówią, że baklofen (agonista receptorów GABA A) pozwala i ułatwia zachować krótkoterminową abstynencję u osób aktywnie spożywających alkohol z roz-

winiętą alkoholową marskością wątroby [1, 26]. Lek ten charakteryzuje się również korzystnym profilem bezpieczeństwa.

Leczenie żywieniowe

Prawie wszyscy chorzy z alkoholowym zapaleniem wątroby są niedożywieni [27], a ryzyko zgonu u tych osób jest silnie związane ze stopniem tego stanu [28]. Zarówno żywienie dojelitowe jak i pozajelitowe istotnie poprawia stan odżywienia chorych, jednak nie wpływa na zwiększenie odsetka długoterminowych przeżyć [29]. W jednym z badań z randomizacją porównywano efekt leczniczy żywienia dojelitowego przez sondę (2000 kcal/24h) z terapią prednizolonem (40 mg/24h) u chorych z alkoholowym zapaleniem wątroby. Odsetek przeżyć w obu grupach po zakończeniu badania, jak i po roku był porównywalny. Można więc wyciągnąć wniosek, że zarówno leczenie żywieniowe jak i terapia kortykosteroidami przynosi podobne efekty.

Dieta powinna zapewniać 35-40 kcal/kg/dobę z czego 1,2-1,5 kcal/kg powinno stanowić białko [29]. Bardzo ważna jest również suplementacja witamin, w szczególności B1, B6, A, E, kwasu foliowego oraz mikroelementów takich jak cynk czy selen. W przypadku ewentualnych zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej istotne jest wyrównywanie ewentualnych jej zaburzeń.

Kortykosteroidy

Są to jedne z głównych i najważniejszych leków stosowanych u osób z alkoholowym zapaleniem wątroby. Dzięki działaniu czynników transkrypcyjnych m.in.: NF- κ B czy AP-1 ograniczają one proces zapalny [4]. U osób z alkoholowym zapaleniem wątroby w wyniku działania kortykosteroidów dochodzi do redukcji stężeń krążących cytokin prozapalnych takich jak TNF- α czy IL-8 oraz rozpuszczalnych cząsteczek adhezji między komórkowej w naczyniach żylnych wątroby [8]. Wskazania do terapii kortykosteroidami obejmują wartości wskaźnika rokowniczego Maddreya ≥ 32 lub wynik w skali MELD ≥ 21 po wykluczeniu sepsy i zespołu wątrobowo-nerkowego, przewlekłego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B oraz krwawienia do przewodu pokarmowego [5]. Na 5 pacjentów leczonych kortykosteroidami w jednym przypadku udaje się nam zapobiec zgonowi chorego.

Według niektórych danych decyzję o tym, czy przerwać leczenie prednizolonem z powodu nieskuteczności takiego postępowania, można podjąć na podstawie wyników leczenia po 7 dniach w modelu Lille. Wskaźnik Lille $> 0,45$ wskazuje na brak reakcji na leczenie kortykosteroidami i oznacza, że odsetek 6-miesięcznego przeżycia wynosi $< 25\%$.

Pentoksyfilina

Pentoksyfilina jest to inhibitor fosfodiesterazy, która ma wielokierunkowe działanie. W przeprowa-

dzonym badaniu klinicznym potwierdzono, że zmniejsza ona krótkoterminową umieralność chorych z alkoholowym zapaleniem wątroby [2]. Wydają się również że pentoksylina istotnie zmniejsza ryzyko rozwinięcia się zespołu wątrobowo-nerkowego.

Przeszczepienie wątroby

Schyłkowa niewydolność wątroby w przebiegu marskości wątroby jest wskazaniem do przeszczepu wątroby. Aby określić pilność transplantacji wykorzystuje się skalę MELD jako wskaźnik ryzyka zgonu. Wskazaniem do transplantacji wątroby są wartości >18-20. W większości krajów wymagana jest zwykle co najmniej 6-miesięczna abstynencja. Pozawątrobowa manifestacja choroby alkoholowej stanowi dyskwalifikację do przeszczepu wątroby[6].

WNIOSKI

Pomimo wzrostu konsumpcji alkoholu oraz coraz większej świadomości ludzi posiadających wiedzę jak niekorzystny jest wpływ alkoholu na ich organizm, to nadal nadużywanie alkoholu jest istotnym problem współczesnej opieki zdrowotnej. Metabolity alkoholu, a przede wszystkim aldehyd octowy, zapoczątkowują szereg reakcji doprowadzając do poważnych zaburzeń biochemicznych w hepatocytach. Alkoholowe zapalenie wątroby jest najczęstszym schorzeniem wątroby. Do czynników ryzyka należą m.in.: ilość spożywanego alkoholu, okres czasu spożywania alkoholu, stan odżywienia, płeć, wiek oraz współistnienie WZW typu C. Alkoholowe stłuszczenie, zapalenie i marskość to trzy stadia ALD, które mogą współistnieć ze sobą lub występować oddzielnie. Wywiad potwierdzający nadużywanie alkoholu, objawy kliniczne, oraz badania laboratoryjne i obrazowe pozwalają na rozpoznanie poszczególnych stadiów choroby. Biopsja wątroby jest wartościowym badaniem diagnostycznym, jednak nie ma konieczności jej wykonywania ani w celu określenia rokowania chorego, ani ustalenia długości poprzedzającego okresu picia lub abstynencji.

Odstawienie alkoholu i abstynencja jest podstawowym warunkiem zdrowienia pacjentów. Chorzy niedożywieni powinni otrzymywać odpowiednie leczenie żywieniowe uwzględniające zapotrzebowanie kaloryczne i konieczne ilości protein. W leczeniu alkoholowego zapalenia wątroby z powodzeniem stosuje się kortykosteroidy, głównie prednizolon. Alkoholowa marskość wątroby w stadium niewydolności wątroby może być wskazaniem do transplantacji wątroby.

PIŚMIENNICTWO

1. Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, et al. Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study. *Lancet* 2007;370:1915-22.

2. 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.
3. Alexander JF, Lischner MW, Galambos JT. Natural history of alcoholic hepatitis. II. The long-term prognosis. *Am J Gastroenterol* 1971;56:515-25.
4. Barnes PJ, Karin M. Nuclear factor- κ B: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N Engl J Med* 1997;336:1066-71.
5. Bernsmeier C, Pop OT, Singanayagam A, et al. Pacjenci z ostrą lub przewlekłą niewydolnością wątroby mają zwiększoną liczbę regulatorowych komórek odpornościowych wyrażających receptorową kinazę tyrozynową MERTK. *Gastroenterologia*. 2015; 148 :603-615. e14.
6. Cohen JA, Kaplan MM. The SGOT/SGPT ratio – an indicator of alcoholic liver disease. *Dig Dis Sci* 1979;24:835-8.
7. Czech E, Hartleb M (2003) Polimorfizm genetyczny dehydrogenazy alkoholowej znaczenie patofizjologiczne. *Advances of Clinical and Experimental Medicine*, 12, 801809.
8. Garg V, Garg H, Khan A i in. Czynniki stymulujący tworzenie kolonii granulocytów mobilizuje komórki CD34(+) i poprawia przeżycie pacjentów z ostrą lub przewlekłą niewydolnością wątroby. *Gastroenterologia*. 2012; 142 :505-512. e1
9. Heath, A.C.; Bucholz, K.K.; Madden, P.A.F.; et al. Genetic and environmental contributions to alcohol dependence risk in a national twin sample: Consistency of findings in women and men. *Psychological Medicine* 27:1381-1396, 1997.
10. Hosseini N, Shor J, Szabo G. Alcoholic Hepatitis: A Review. *Alcohol Alcohol*. 2019 Jul 1;54(4):408-416. doi: 10.1093/alcalc/agz036. PMID: 31219169; PMCID: PMC6671387.
11. Jaeschke H. Tlen reaktywny a mechanizmy zapalnego uszkodzenia wątroby: współczesne koncepcje. *Czasopismo gastroenterologii i hepatologii*. 2011; 26 (Suppl 1): 173-9.
12. Kedarisetty CK, Anand L, Bhardwaj A, et al. Połączenie czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów i erytropoetyny poprawia wyniki pacjentów ze zdekompensowaną marskością wątroby. *Gastroenterologia*. 2015
13. Kryger P, Schlichting P, Dietrichson O, et al. (1983) The accuracy of the clinical diagnosis in acute hepatitis and alcoholic liver disease. Clinical versus morphological diagnosis. *Scand J Gastroenterol* 18:691-6.
14. Kubes P, Mehal WZ. Sterylne zapalenie wątroby. *Gastroenterologia*. 2012; 143 :1158-72.
15. Mathurin P, Abdelnour M, Ramond MJ, et al. Early change in bilirubin levels is an important prognostic factor in severe alcoholic hepatitis treated with prednisolone. *Hepatology* 2003; 38:1363-9.
16. Mendenhall CL, Anderson S, Weesner RE, Goldberg SJ, Crolic KA. Protein-calorie malnutrition associated with alcoholic hepatitis. *Am J Med* 1984;76:211-22
17. Mendenhall CL, Tosch T, Weesner RE, et al. VA cooperative study on alcoholic hepatitis. II: Prognostic significance of protein-calorie malnutrition. *Am J Clin Nutr* 1986; 43: 213-8.
18. Mookerjee RP, Lackner C, Stauber R, et al. (2011) The role of liver biopsy in the diagnosis and prognosis of patients with acute deterioration of alcoholic cirrhosis. *J Hepatol* 55: 1103-11.
19. Mutimer DJ, Burra P, Neuberger JM, et al. Managing severe alcoholic hepatitis complicated by renal failure. *Q J Med* 1993; 86:649-56.
20. Petrasek J, Bala S, Csak T, et al. Antagonista receptora IL-1 łagodzi zależne od inflamasyonu alkoholowe stłuszczenie wątroby u myszy. *Dziennik badań klinicznych*. 2012; 122 : 3476-89.
21. 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.
22. Prystupa A, Kopraniuk Sowińska A, Szymańska M i in. Alkoholowa choroba wątroby w praktyce lekarskiej. *Medycyna Ogólna i Nauki o Zdrowiu*, 2011, Tom 17, Nr 3, 148-154
23. Saitz R, Palfai TP, Cheng DM, et al. Brief intervention for medical inpatients with unhealthy alcohol use: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2007;146:167-76.
24. Stickel F, Hoehn B, Schuppan D, Seitz HK. Nutritional therapy in alcoholic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 357-73

25. 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
26. Wasmuth HE, Kunz D, Yagmur E, et al. Pacjenci z ostrą lub przewlekłą niewydolnością wątroby wykazują porażenie immunologiczne podobne do sepsy. *Dziennik hepatologii*. 2005; 42 :195-201.
27. Wells JT, Said A, Agni R, et al. The impact of acute alcoholic hepatitis in the explanted recipient liver on outcome after liver transplantation. *Liver Transpl* 2007;13:1728-35
28. Woronowicz BT (1999) Choroba alkoholowa, czyli zespół uzależnienia od alkoholu. *Medipress, Supp. 6*, 38.
29. Zhao J, Zhang JY, Yu HW i in. Poprawa wskaźników przeżycia koreluje z odbudową szpikowych komórek dendrytycznych u pacjentów z ostrą lub przewlekłą niewydolnością wątroby otrzymujących terapię metyloprednizolonem. *Immunologia komórkowa i molekularna*. 2012; 9 :417-22.

Adres do korespondencji:

Tomasz Gańko
Wydział Medyczny Uczelni Łazarzkiego
02-662 Warszawa, ul. Świeradowska 43
Tel.: 798655571
e-mail: 41657@lazarzski.pl
