

Alkoholowa choroba wątroby

Alcoholic liver disease (ALD)

Marek Hartleb¹, Ewa Czech²

¹Katedra i Klinika Gastroenterologii Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach

²Zakład Radiodiagnostyki i Medycyny Nuklearnej Katedry Radiologii i Medycyny Nuklearnej Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach

Przegląd Gastroenterologiczny 2007; 2 (2): 92–100

Słowa kluczowe: alkoholowa choroba wątroby, stłuszczenie wątroby, alkoholowe zapalenie, alkoholowa marskość.

Key words: alcoholic liver disease, hepatic steatosis, alcoholic hepatitis, alcoholic cirrhosis.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Marek Hartleb, Katedra i Klinika Gastroenterologii Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach, tel. +48 32 789 44 01, faks +48 32 789 44 02, e-mail: lakmus@poczta.wprost.pl

Streszczenie

Alkoholowa choroba wątroby jest w Europie najczęstszą przyczyną bezobjawowych nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych oraz najczęstszym wskazaniem do transplantacji wątroby z powodu schyłkowej marskości. Kolejnymi stadiami tej choroby są proste stłuszczenie, stłuszczeniowe zapalenie oraz marskość wątroby, która pojawia się u mniej niż 10% osób pijących alkohol w sposób szkodliwy dla zdrowia. Zapalenie stłuszczeniowe wątroby może okresowo przybierać postać niewydolności wątroby z pełną dekompenzacją metaboliczną. W patogenezie alkoholowego zapalenia wątroby najważniejszą rolę odgrywają komórkowy stres oksydacyjny i ekspozycja wątroby na jelitowe endotoksyny. Próg toksyczności alkoholu oraz stopień uszkodzenia wątroby są indywidualnie zjawiskami związanymi ze słabo poznaną predyspozycją genetyczną oraz ze współistnieniem takich czynników, jak zakażenie HCV, niedożywienie, otyłość, cukrzyca, hemosyde-roza lub stosowanie leków hepatotoksycznych. Najważniejszą rolę w leczeniu odgrywa trwała abstynencja alkoholowa, która poprawia przebieg kliniczny każdego stadium alkoholowej choroby wątroby. Znaczenie wspomagające ma dieta wysokokaloryczna i bogatowitaminowa, a w ciężkich postaciach zapalenia wątroby standardem postępowania jest kortykoterapia, wptywająca korzystnie na krótkoterminowy wskaźnik czasu przeżycia.

Wstęp

Alkohol to najpowszechniej używany środek psychoaktywny, z wyjątkiem krajów muzułmańskich, stosowany na całym świecie. O powszechności jego używania decyduje ogólna dostępność, legalność zakupu i relatywnie niska cena. Wśród osób pijących alkohol w sposób szkodliwy dla zdrowia zdecydowanie dominują męż-

Abstract

Alcoholic liver disease remains in Europe the most common cause of subclinical abnormalities of laboratory tests and the most common indication for liver transplantation for terminal cirrhosis. Consecutive stages of this disease are simple steatosis, alcoholic steatohepatitis and cirrhosis, which develops in less than 10% of heavy drinkers. Occasionally, steatohepatitis may aggravate to liver failure with full metabolic decompensation. The most important steps in pathogenesis of acute steatohepatitis are cellular oxidative stress and hepatic exposure to gut endotoxins. Hepatic toxicity to alcohol and severity of liver damage are individual features, associated with poorly recognized genetic predisposition and comorbid factors such as infection with HCV, malnutrition, obesity, diabetes, haemosiderosis or hepatotoxic drugs. The mainstay of therapy remains relentless abstinence from alcohol, which improves the clinical outcome of all stages of alcoholic liver disease. A diet rich in calories and vitamins has a supportive therapeutic role, and standard management in patients with severe steatohepatitis is use of corticosteroids, having a beneficial effect on short-term survival.

czyźni (w USA 6 razy częściej niż kobiety). Osoby pijące alkohol znacznie częściej palą też papierosy [1].

Alkoholizm jest jednym z ważniejszych problemów współczesnego świata o znaczeniu społecznym, ekonomicznym i zdrowotnym. W Polsce nadużywanie alkoholu osiągnęło status choroby społecznej, a zatrucia alkoholem zajmują czołowe miejsce wśród wszystkich zatruc. Następtwem przewlekłego spożywania alkoholu są

zmiany psychiczne i somatyczne, a narządem najbardziej eksponowanym na szkodliwe działanie alkoholu jest wątroba.

Epidemiologia

Mimo powolnej tendencji spadkowej średnie spożycie alkoholu przez dorosłego mieszkańca Europy wynosiło w 2005 r. aż 11 l (w Polsce 9,5 l). Wynik ten jest 2,5-krotnie wyższy od średniej światowej i plasuje Europę na pierwszym miejscu wśród wszystkich kontynentów [2]. W krajach Unii Europejskiej alkohol odpowiada za 27% zgonów młodych osób w przedziale wiekowym 15–29 lat. Wśród przyczyn zgonów związanych z alkoholem, poza wypadkami komunikacyjnymi, samobójstwami, kardiomiopatią i nowotworami, są również poalkoholowe skutki uszkodzenia wątroby.

Duże badania populacyjne wskazują na istnienie liniowej korelacji między ilością spożywanego alkoholu *per capita* a śmiertelnością związaną z alkoholową chorobą wątroby (ALD). Na przykład we Francji z powodu alkoholowej marskości wątroby umiera w ostatnich latach ok. 14 osób/100 tys. mieszkańców (spożycie 11 l *per capita*), podczas gdy w USA rejestruje się ok. 8 zgonów/100 tys. mieszkańców (spożycie 7,5 l *per capita*) [2, 3]. Z drugiej strony istnieją dowody na to, że znaczne obniżenie spożycia alkoholu, np. w USA w okresie prohibicji (lata 1920–1933) lub we Francji w okresie II wojny światowej, wiązało się z drastycznym zmniejszeniem częstości występowania marskości alkoholowej [3].

Alkohol odgrywa wiodącą rolę wśród przyczyn przewlekłych chorób wątroby, chociaż jego znaczenie zależy od uwarunkowań kulturowych i prawnych danego kraju. Badanie populacyjne przeprowadzone w jednym z miast południowej części Włoch wykazało, że alkohol odpowiada za 45,6% wszystkich bez- i skąpoobjawowych nieprawidłowości w laboratoryjnych testach wątrobowych. Kolejne 8,8% przypadało na chorych, którzy pili regularnie alkohol i jednocześnie byli zakażeni wirusem HBV lub HCV [1]. Duży udział alkoholu we wczesnych formach uszkodzenia wątroby przekłada się też na późne, schyłkowe postacie marskości wątroby. Według danych Europejskiego Rejestru Transplantacyjnego w latach 1985–2001 dokonano 6950 przeszczepów wątroby z powodu marskości alkoholowej, co stanowi najwięcej, bo ok. 35% wszystkich wskazań do przeszczepów z powodu marskości. W USA transplantacje z powodu marskości alkoholowej ustępują miejsca przeszczepom z powodu marskości spowodowanej zakażeniem HCV.

Postacie kliniczne ALD

Stłuszczenie alkoholowe

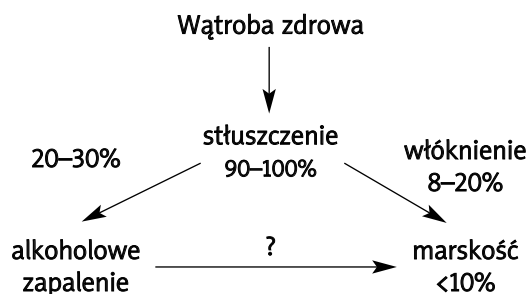
Stłuszczenie wątroby, definiowane na podstawie obrazu histopatologicznego jako *proste*, czyli obecność wa-

kuoli tłuszczowych bez współistnienia nacieków zapalnych i włóknienia, jest chorobą całkowicie odwracalną w przypadku redukcji lub zaprzestania spożycia alkoholu. Stłuszczenie wątroby może pojawić się już po krótkim, nawet kilkunastodniowym, okresie spożywania dużych ilości alkoholu. Cechami stłuszczenia wątroby są umiarkowane powiększenie narządu, jego podwyższona echogeniczność w badaniu ultrasonograficznym oraz niewielki wzrost aktywności aminotransferaz we krwi. Obraz kliniczny i histopatologiczny stłuszczenia alkoholowego nie różni się od niealkoholowej choroby stłuszczeniowej wątroby na podłożu zespołu metabolicznego.

Zapalenie alkoholowe

Spektrum kliniczne zapalenia alkoholowego jest rozległe, gdyż przybiera postać ostrą, podostrą lub przewlekłą. Wykładnikami histopatologicznymi są śródptacikowe nacieki neutrofilowe oraz martwica i apoptoza hepatocytów. Zapalenie alkoholowe jest spowodowane nie tylko bezpośrednimi efektami toksycznymi alkoholu i aldehydu octowego, ale stanowi również wynik działania na wątrobę toksyn bakterii jelitowych, przenikających w nadmiernych ilościach do układu wrotnego. W patogenie alkoholowego zapalenia wątroby główną rolę przypisuje się cytokinie TNF- α , produkowanej przez pobudzone makrofagi wątrobowe (komórki Kupffera).

Ostre alkoholowe zapalenie wątroby pojawia się najczęściej w okresie intensyfikacji spożycia alkoholu, chociaż nie jest to regułą. Występuje ono u około połowy alkoholików w ciągu całego życia. Alkoholowe zapalenie nakłada się na wcześniej uszkodzoną przez alkohol wątrobę, może więc współistnieć z marskością, czyniąc rokowanie jeszcze poważniejszym. W lżejszych postaciach zapalenie alkoholowe wątroby może być klinicznie bezobjawowe, lecz w badaniach laboratoryjnych często stwierdza się podwyższoną leukocytozę i zwiększone stężenie surowicze białka CRP. Z kolei ciężkie postacie zapalenia alkoholowego charakteryzują się złym stanem ogólnym z żółtaczką, gorączką, wysoką leukocytozą, tachykardią, bólem brzucha oraz splątaniem [4]. U osób, które przeżyły epizod ciężkiego zapalenia alkoholowego, objawy choroby ustępują powoli, zwykle do 6 mies. Jeśli takie osoby nadal spożywają alkohol, to istnieje duże ryzyko rozwoju marskości wraz z jej powikłaniami. Najczęściej stosowanym wskaźnikiem ciężkości alkoholowego zapalenia wątroby jest punktacja Maddreya obliczana wg wzoru: $4,6 \times [(czas\ protrombinowy - kontrola) + stężenie\ bilirubiny\ (mg/dl)]$. Wartości powyżej 32 pkt wskazują na ciężką postać choroby. W tej grupie chorych 6-miesięczne ryzyko zgonu przekracza 50%. W przypadku współistnienia marskości wątroby umieralność przekracza 70% [5]. Najczęstszymi przyczynami zgonu są niewydolność wątroby, zespół wątrobowo-nerkowy, krwotok z żyłaków przełyku oraz powi-



Ryc. 1. Historia naturalna alkoholowej choroby wątroby

Fig. 1. Natural course of alcoholic liver disease

ktania bakteryjne. Błędne zakwalifikowanie chorego do interwencji chirurgicznej, np. przy podejrzeniu choroby kamicy, wiąże się z prawie 100% śmiertelnością.

Marskość alkoholowa

Objawy marskości alkoholowej wątroby są pochodną wielkości nadciśnienia wrotnego, niedożywienia oraz upośledzenia wątrobowych funkcji syntetyzujących i otruających. Chorzy z marskością wątroby skarżą się najczęściej na ogólne osłabienie i utratę łaknienia. Poza objawami typowymi dla marskości stwierdza się też objawy wynikające z przewlekłego alkoholizmu (obwodowa polineuropatia, otępienie, przykurcze Dupuytrena). Skórne pajęczki naczyniowe, rumień dłoni, obrzęk ślinianek oraz objawy feminizacji (ginekomastia, atrofia jąder, utrata *libido*) występują w marskości alkoholowej częściej niż w chorobach wątroby o innej etiologii [6]. Należy jednak zaznaczyć, że w czasie długo trwającej abstynencji chorzy z marskością wątroby mogą nie mieć żadnych objawów.

Większość pacjentów z marskością alkoholową wątroby nie przeżywa 10 lat od momentu jej rozpoznania. U chorych z niewyrównaną marskością, którzy zaprzestali picia alkoholu, 5-letnie przeżycie wynosi 60%, natomiast u chorych kontynuujących picie spada poniżej 30% [7]. Śmiertelnymi powikłaniami marskości mogą być krwotoki z żyłaków przełyku, zakażenia bakteryjne, encefalopatia oraz niewydolność nerek. Poza tym marskość wątroby stanowi czynnik ryzyka rozwoju raka pierwotnego wątroby. Ryzyko to jest szczególnie wysokie u mężczyzn powyżej 50. roku życia oraz u chorych jednocześnie zakażonych wirusem HCV lub HBV [8].

Historia naturalna ALD i czynniki uczestniczące w rozwoju marskości

Większość osób spożywających w nadmiarze alkohol nie rozwija istotnej patologii wątrobowej. W rzeczywistości tylko u ok. 25% tych osób występuje objawowa postać

ALD, a do rozwoju marskości dochodzi u mniej niż 10% alkoholików. Ostatnio przeprowadzone w Danii i we Włoszech przekrojowe badania populacyjne wskazują na występowanie marskości wątroby u odpowiednio 5,9% i 4,2% osób pijących ponad 60 g etanolu dziennie [9, 10].

Pośrednim etapem marskości bywa najczęściej zapalenie tłuszczowe, które występuje u 20–30% alkoholików, lecz możliwe jest także postępujące włóknienie wątroby bez komponenty zapalnej (ryc. 1). Seryjne badania histopatologiczne wskazują, że zwiastunem marskości jest tzw. okołozylne (centralnoportakowe) włóknienie wątrobowe [11]. Dotychczasowe badania nie dostarczają odpowiedzi na pytanie, dlaczego tylko u części osób pijących alkohol dochodzi do postępującego włóknienia wątroby. Istnieje uzasadnione podejrzenie, że skłonność do uszkodzenia wątroby nie zależy wyłącznie od obecności w organizmie etanolu, lecz jest także wynikiem wielu współistniejących czynników, które omówiono poniżej.

Ilość spożywanego alkoholu

Na rozwój zaawansowanych postaci ALD narażone są osoby spożywające alkohol regularnie w ciągu dłuższego czasu (co najmniej 3–5 lat). W odróżnieniu od zawartości etanolu w napojach alkoholowych, ich rodzaj wydaje się nie mieć istotnego znaczenia dla rozwoju ALD. Picie na czczo wiąże się ze znacznie wyższymi stężeniami etanolu we krwi niż po posiłku węglowodanowym, tłuszczowym, a zwłaszcza bogatym w potrawy mięsne [12]. Ilościowy próg hepatotoksyczności alkoholu wykazuje duże różnice osobnicze. Przyjmuje się, że progową dawką hepatotoksyczną dla mężczyzn jest 60–80 g czystego alkoholu, co odpowiada sześciopakowi piwa lub litrowi wina dziennie. Kobiety są 2–3 razy bardziej podatne na alkoholowe uszkodzenie wątroby, gdyż u nich próg toksyczności wynosi 20–40 g czystego etanolu na dobę [13]. W ocenie ilości spożywanego alkoholu posługujemy się jednostką alkoholową (*drink*), równoznaczną z ok. 12 g czystego alkoholu.

Płeć

Chociaż alkoholizm jest nadal problemem dotyczącym przede wszystkim mężczyzn, to większą skłonność do rozwoju ALD wykazują kobiety. Badania epidemiologiczne wskazują, że kobiety rozpoczynają picie alkoholu później niż mężczyźni, piją go mniej, lecz umierają z powodu ALD ok. 10 lat wcześniej niż mężczyźni [3]. Przyczyny nadwrażliwości kobiet na hepatotoksyczne efekty etanolu są nadal słabo poznane, chociaż wykryto już różnice farmakokinetyczne u obojga płci. Jeśli kobieta i mężczyzna o tej samej masie ciała otrzymają identyczną dawkę alkoholu, to stężenie etanolu we krwi kobiet jest znacznie większe. Wynika to z mniejszej objętości dystry-

bucji alkoholu (mniejsza objętość całkowitej wody) oraz niższego stężenia żółdkowej dehydrogenazy alkoholowej u kobiet. Wpływ estrogenów na opróżnianie żółdkowe, stan bariery jelitowej, ekspresję antygenu CD14 komórek Kupffera oraz metabolizm wątrobowy etanolu są tematem aktualnie prowadzonych badań [14].

Czynniki genetyczne

Czynniki genetyczne odgrywają ważną, lecz jeszcze słabo poznaną rolę w rozwoju ALD. W pierwszej kolejności bada się polimorfizmy genów kodujących białka enzymatyczne, odpowiedzialne za metabolizm etanolu i aldehydu octowego. Fenotypy dehydrogenazy alkoholowej (ADH2*1, ADH3*2) – mające słabszą aktywność metaboliczną – mogą więc sprzyjać alkoholizmowi i przekierowywać główny ciężar metabolizmu etanolu na ścieżkę mikrosomalną (CYP2E1), która generuje nadprodukcję rodników hydroksylowych. Z kolei allel c2 promotora genu CYP2E1 jest związany ze zwiększoną aktywnością tego enzymu [15]. W kręgu dużego zainteresowania badaczy znajdują się również polimorfizmy genów promotora TNF- α , receptora interleukiny 1 (allele IL1RN*1, ILB1), interleukiny 10 oraz genów receptorów odpowiedzi immunologicznej (np. CD14, CTLA-4, *Toll-like* receptor).

Czynniki genetyczne mają również wpływ na zróżnicowaną tolerancję alkoholu. Według powszechnej wiedzy istnieją osoby o tzw. mocnej i słabej głowie do alkoholu. Osoby należące do pierwszej grupy są w największym stopniu narażone na hepatotoksyczne efekty alkoholu, podczas gdy osoby z drugiej grupy nie spożywają alkoholu w ilościach wystarczających dla rozwoju ALD.

Obecność innych czynników uszkadzających wątrobę

W praktyce klinicznej często ma się do czynienia z chorymi, u których alkohol nie jest jedyną, potencjalną przyczyną uszkodzenia wątroby. Wśród alkoholików istnieje zwiększone ryzyko zakażeń wirusami hepatotropowymi, które można tłumaczyć alkoholową immunosupresją, ryzykownymi zachowaniami i częstymi kontaktami ze służbą zdrowia. Odsetek alkoholików zakażonych wirusem HCV jest zaskakująco wysoki, wg danych amerykańskich sięga on bowiem u chorych z alkoholowym zapaleniem 20%, a z marskością wątroby aż 40% (2% u alkoholików bez uszkodzenia wątroby) [16]. Również zakażenie wirusem HBV jest częstszym zjawiskiem wśród chorych z ALD niż w populacji ogólnej, co jest szczególnie dobrze widoczne w marskości alkoholowej. U chorych z ALD świeżo zakażonych wirusem HBV istnieje zwiększone ryzyko klinicznie ciężkiego przebiegu ostrego zapalenia wątroby.

Badania chorych zakażonych HCV wskazują, że nawet niewielkie ilości alkoholu nasilają włóknienie wątroby. Badania *in vitro* dowodzą, że alkohol zwiększa repli-

ację HCV, przyczyniając się do wzrostu *ładunku wirusa* w wątrobie [17]. W praktyce klinicznej często trudno jest ocenić rzeczywisty udział obu czynników etiologicznych w patologii wątrobowej, jednak charakter odchyłeń w badaniach laboratoryjnych oraz obraz histopatologiczny bywają w obu chorobach odmienne. Alkohol zwiększa wchłanianie jelitowe żelaza, stąd preparaty wielowitaminowe zawierające żelazo i witamina C nie powinny być stosowane przez chorych z ALD. Badania epidemiologiczne wskazują, że sam alkoholizm zwiększa, co najmniej 2-krotnie, ryzyko rozwoju raka w marskiej wątrobie. Pięciokrotnie większe ryzyko raka występuje w ALD ze współistniejącą infekcją HCV w porównaniu z osobami niezakażonymi tym wirusem [18].

Leki

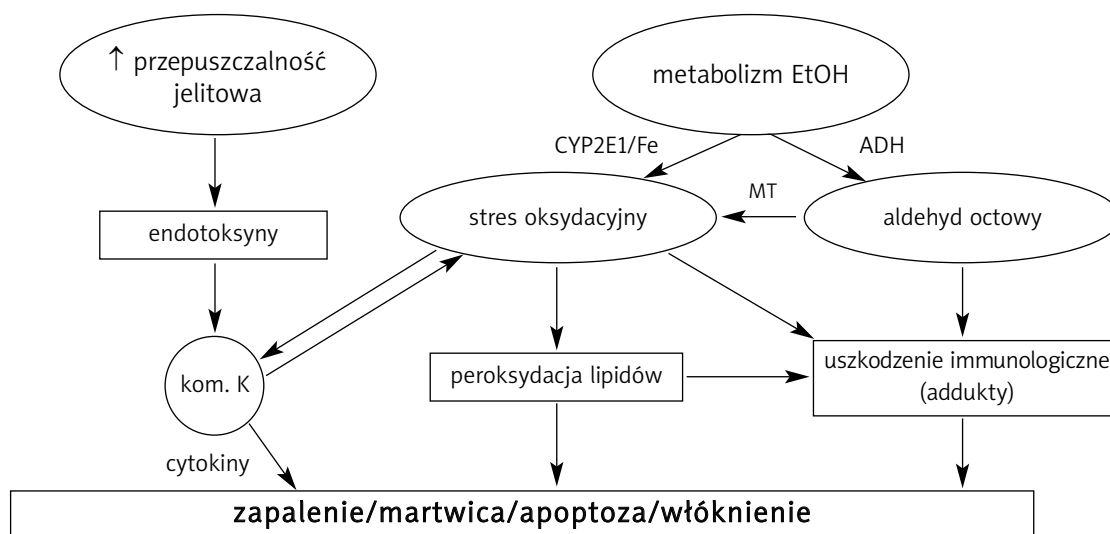
U osób spożywających alkohol sporadycznie podstawową drogą jego eliminacji jest utlenianie przez dehydrogenazę alkoholową. U alkoholików, u których stężenia alkoholu we krwi są przewlekłe podwyższone, dochodzi do aktywacji kilku izoform cytochromów P-450, głównie CYP2E1, które stają się głównym szlakiem utleniania etanolu w wątrobie. Oprócz etanolu, CYP2E1 uczestniczy w metabolizmie wielu ksenobiotyków, w tym leków często używanych przez alkoholików. Alkohol nasila efekty niepożądane leków mających hepatotoksyczne metabolity, takich jak acetaminofen i izoniazyd. Dawka terapeutyczna acetaminofenu wynosi od 2 do 6 g, jednak u alkoholików z racji nadprodukcji hepatotoksycznego metabolitu tego leku (NAPQI) oraz deficytu glutationu nie należy przekraczać dawki 2 g.

Stan odżywienia

Niekorzystny wpływ na przebieg ALD mają zarówno stan niedożywienia, jak i otyłość. Alkoholicy są najczęściej źle odżywieni, na co – poza ALD – mogą wpływać różne czynniki, takie jak: niewydolność egzokryjna trzustki, poalkoholowe uszkodzenie śluzówki jelita cienkiego, przerośnięta jelitowej flory bakteryjnej, utrata łaknienia lub ograniczenia w dostępie do bogatokalorycznego pożywienia.

Jeden gram etanolu dostarcza 7,5 kcal, jednak energia ta zostaje zużytkowana na energetycznie kosztowny metabolizm tlenowy alkoholu. Alkohol wypiera ponadto inne produkty obecne w diecie. Stąd u osób spożywających duże ilości alkoholu powstaje mechanizm błędnego koła, prowadzący do postępującego deficytu energetycznego.

Otyłość i związane z nią stłuszczenie hepatocytów wpływa generalnie niekorzystnie na przebieg wszystkich przewlekłych chorób wątroby, w tym ALD. Wątroba stłuszczeniowa, niezależnie od swojej genezy, wykazuje zwiększoną wrażliwość na stres oksydacyjny i prozapalne cytokiny. U alkoholików z nadwagą stwierdzono zwiększone ryzyko rozwoju marskości wątroby w porównaniu z alko-



EtOH – etanol, MT – mitochondria, kom. K – komórki Kupffera

Ryc. 2. Znaczenie stresu oksydacyjnego i endotoksemii w alkoholowym zapaleniu wątroby

Fig. 2. Role of oxidative stress and endotoxaemia in alcoholic hepatitis

holikami z prawidłową masą ciała. Istnieje więc konieczność informowania osób z ALD o potrzebie utrzymywania prawidłowej masy ciała lub jej redukcji w przypadku istniejącej nadwagi. Przeprowadzone badania sugerują, że małe ilości alkoholu mogą mieć korzystny wpływ na niealkoholową chorobę tłuszczeniową wątroby, gdyż alkohol zmniejsza zjawisko insulinooporności [19].

Cukrzyca

Badania kohortowe wskazują, że cukrzyca przyspiesza proces włóknienia wątroby i zwiększa ryzyko rozwoju raka wątrobowokomórkowego w przebiegu niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby oraz przewlekłego zapalenia wątroby typu C [20]. Zjawisko to dotyczy zapewne również chorych z ALD, a więc należy zwracać uwagę na stosowanie diety niskowęglowodanowej, a w przypadku jawnej cukrzycy na optymalną kontrolę glikemii.

Mechanizmy hepatotoksyczności alkoholu

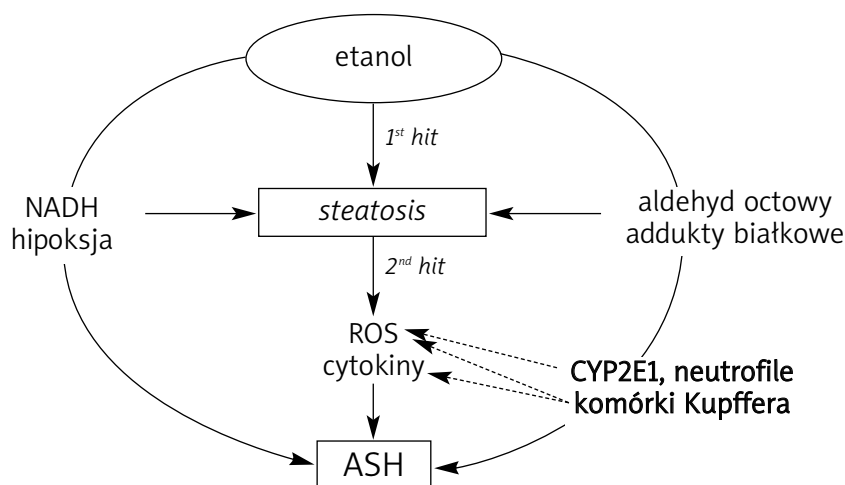
Znamy wiele efektów metabolicznych etanolu, które mogą mieć znaczenie w rozwoju ALD. Najważniejszym jednak wydaje się być stres oksydacyjny i redukcyjny oraz hipoksja hepatocytów okołozylnej strefy płacikowej.

Stres oksydacyjny hepatocytów jest rezultatem nadprodukcji związków wolnorodnikowych oraz deficytu witamin C i E, fosfatydylocholiny i glutationu. Wolne rodniki tlenowe utleniają wielonienasycone lipidy błon

komórkowych, a produkty tej peroksydacji odgrywają ważną rolę w patogenezie martwicy hepatocytów oraz zapalenia i włóknienia wątroby. W ALD występuje wiele potencjalnych źródeł wolnych rodników tlenowych. Należą do nich stres mitochondrialny, pobudzony CYP2E1, aktywne neutrofile i makrofagi oraz zjonizowane żelazo (ryc. 2.). W wątrobach chorych z ALD stwierdza się nacieki neutrofilowe. Jednocześnie we krwi obwodowej obserwuje się neutrofilie oraz podwyższone stężenia interleukiny 8, które korelują z kliniczną ciężkością ALD. Enterotoksyny i żelazo przenikają przez uszkodzoną przez alkohol jelitową barierę śluzówkową. W wątrobie enterotoksyny pobudzają komórki Kupffera za pośrednictwem receptora CD14.

Stres redukcyjny hepatocytów polega na nadprodukcji zredukowanej postaci dinukleotydu nikotynamido-adeninowego (NADH), który powstaje zarówno w cytoplazmie w trakcie przemiany etanolu do aldehydu octowego, jak również w mitochondriach podczas przemiany aldehydu octowego do octanu. Nadmiar NADH ma wiele konsekwencji metabolicznych, spośród których najważniejszymi wydają się być supresja mitochondrialnego utleniania oraz zwiększona synteza wolnych kwasów tłuszczowych, a także zwiększona produkcja triglicerydów oraz mleczanów w wątrobie [21].

W związku z wysokim zużyciem tlenu podczas metabolizmu etanolu rośnie dług tlenowy hepatocytów części centralnej płacika wątrobowego (lokalizacja CYP2E1), przez co pogłębia się gradient tlenowy między centralną



ASH – *steatohepatitis alcoholica*

Ryc. 3. Patogeneza alkoholowego zapalenia wątroby wg teorii dwuetapowej (*two-hits*)

Fig. 3. Pathogenesis of alcoholic liver disease due to two-hits theory

i obwodową częścią płacika. W efekcie dochodzi do martwicy i włóknienia okołozylnych stref komórkowych.

Innym mechanizmem uszkodzenia wątroby w ALD, o jeszcze słabo poznanym znaczeniu, jest mechanizm immunologiczny. Produktem metabolizmu etanolu mogą być rodniki acetaldehydowe lub hydroksyetylowe, które wiążą się kowalencyjnie z białkami, np. kolagenem lub tubuliną, tworząc antygenowo aktywne addukty (neoantygeny). Poza tym białka, z którymi wiążą się rodniki, tracą swoje zdolności czynnościowe, są deponowane w komórce, prowadząc do jej obrzmienia i tzw. stresu siatki endoplazmatycznej [22].

Powszechnie uważa się, że alkohol uszkadza wątrobę w mechanizmie dwuetapowym (*two-hits injury*). W pierwszym etapie dochodzi do stłuszczenia wątroby wskutek zaburzenia równowagi w hepatocytach między produkcją i oksydacją wolnych kwasów tłuszczowych. Potencjalnymi mediatorami stłuszczenia są aldehyd octowy, NADH, addukty białkowe oraz deficyt tlenu. W drugim etapie stłuszczone wątroba, jako narząd o zwiększonej wrażliwości na czynniki uszkadzające, staje się obiektem ataku prozapalnych cytokin i związków wolnorodnikowych, których głównym źródłem są pobudzone neutrofile, komórki Kupffera oraz nadmiernie aktywny CYP2E1. Cytokiny i reaktywne rodniki tlenowe odpowiadają za rozwój zapalenia i włóknienia wątroby (ryc. 3.).

Ogólne uwagi diagnostyczne

Podwyższona aktywność AST (wyższa niż ALT), wysoka aktywność GGTP oraz makrocytoza są typowymi

cechami laboratoryjnymi ALD, jednak czułość i swoistość diagnostyczna tych badań są ograniczone (<70%). Zawsze istnieje możliwość wystąpienia alkoholopodobnych uszkodzeń wątroby w przebiegu innych chorób oraz możliwość istnienia ALD bez typowych zmian laboratoryjnych. Szczególnie dużą ostrożność diagnostyczną należy zachować przy różnicowaniu ALD z zaawansowanymi stadiami niealkoholowej choroby stłuszczeniowej wątroby, hemochromatozą pierwotną, chorobą Wilsona oraz uszkodzeniem wątroby spowodowanym niektórymi lekami, np. amiodaronem, metotreksatem lub tamoksifenem. Badaniem o wysokiej swoistości w stosunku do alkoholizmu, lecz ciągle niestosowanym na większą skalę, jest stężenie surowicze desjalowanej transferyny oraz mikrosomalnego AST [23]. Biowskaźnikami szkodliwego dla zdrowia picia alkoholu są niedawno odkryte i obecnie intensywnie badane stężenia surowicze lub tkankowe estrów etylowych kwasów tłuszczowych, beta-heksozaminidazy, monoaminooksydazy płytkowej, 5-hydroksytryptyfolu, glukuronidu etylu, fosfatydyloetanolu, kwasu sjałowego oraz indeksu kwas sjałowy/apolipoproteina J [24–26].

Objawy kliniczne ALD zależą od stadium choroby, chociaż nie ma ścisłej korelacji między nasileniem objawów i stopniem uszkodzenia wątroby. W okresie stłuszczenia prostego i łagodnych postaci stłuszczeniowego zapalenia wątroby objawy są niespecyficzne, słabo wyrażone lub nawet nieobecne. Objawami tymi bywają najczęściej szybkie męczenie się, uczucie osłabienia oraz utrata łaknienia. Aktywność aminotransferaz w ALD bywa umiarkowanie podwyższona, lecz może być

także prawidłowa. U chorych z zapaleniem alkoholowym wątroby o umiarkowanej i dużej aktywności aminotransferazy są regularnie podwyższone, lecz zwykle nie przekraczają 5–10-krotnej normy. Wyższe aktywności aminotransferaz sugerują współistnienie innej przyczyny uszkodzenia wątroby, np. zatrucia acetaminofenem. Wśród potencjalnych czynników relatywnie niskich aktywności aminotransferaz wymienia się przewagę apoptozy nad martwicą hepatocytów oraz niedobór witaminy B₆, która jest kofaktorem tych enzymów [27].

Charakterystyczną cechą ALD jest wyraźna przewaga AST nad ALT. W okresie abstynencji często obserwuje się podwyższone wartości AST i prawidłowe ALT. Taki układ enzymów to wynik uwalniania do krwi AST pochodzenia mitochondrialnego, którego okres półtrwania we krwi jest znacznie dłuższy niż aminotransferaz pochodzenia cytoplazmatycznego. Aktywność GGTP w okresie czynnego alkoholizmu jest znacznie podwyższona, przy jednoczesnym braku lub niewielkim wzroście aktywności fosfatazy zasadowej. U chorych z ALD bardzo często stwierdza się zwiększoną objętość krwinek czerwonych. Zjawisko to stanowi wynik bezpośredniej toksyczności etanolu wobec błony erytrocytów i/lub niedoboru kwasu foliowego [28]. Stężenia triglicerydów, kwasu moczowego, glukozy i mleczanów bywają podwyższone, jako wyraz zaburzeń metabolicznych spowodowanych alkoholem. Chorzy z ALD są zagrożeni rozwojem kwasicy mleczanowej i ketonowej. Mają oni także skłonność do leukocytozy z neutrofilią, która nie jest równoznaczna z obecnością zakażenia bakteryjnego. W zapaleniu alkoholowym wątroby obserwuje się czasem szpikowe odczyny białaczkowe.

Wskaźnikami laboratoryjnymi wprowadzającymi wątpliwości diagnostyczne, a często stwierdzanymi w ALD, są zwiększone wartości stężenia ferrytyny, wskaźnika wysycenia transferyny lub obecność auto-przeciwciał (ANA, ASMA). Zazwyczaj badania te nie świadczą o współistnieniu hemochromatozy lub choroby autoimmunologicznej, lecz są wyrazem poalkoholowych zaburzeń gospodarki żelazem i immunogenności adduktów. W innych diagnostycznie niejasnych przypadkach należy wykonać badanie ultrasonograficzne (zapalenie pęcherzyka żółciowego? cholestaza zewnątrzwątrobową?) lub badanie dopplerowskie (zespół Budd-Chiari?).

Badanie histopatologiczne wątroby, mimo że stanowi podstawę klasyfikacji poszczególnych stadiów ALD, jest naprawdę ważne tylko w niektórych przypadkach i nie powinno stanowić warunku podjęcia leczenia. Biopsji wątroby nie należy wykonywać w przypadkach, kiedy etiologia alkoholowa choroby wątroby jest oczywista, a jej stadium łatwe do przewidzenia. Z jednej strony dotyczy to niepowikłanego stłuszczenia, z drugiej zaś niewyrównanej marskości wątroby. Biopsja wątroby może być natomiast przydatna w różnicowaniu ALD z inną

chorobą wątroby, np. zapaleniem wątroby typu C (anty-HCV+). Badanie histopatologiczne jest też potrzebne w celu określenia udziału zapalenia i marskości u chorych z objawami dekomensacji ALD (*acute on chronic*). Takie rozgraniczenie ma znaczenie prognostyczne, gdyż pozwala na przewidywanie zakresu odwracalności objawów chorobowych [29]. Współistniejąca trombocytopenia i niskie stężenie protrombiny mogą uniemożliwiać wykonanie biopsji przezskórnej, należy wtedy wykonać biopsję na drodze transjugularnej. Charakterystycznymi cechami alkoholowego zapalenia są nacieki neutrofilowe, ogniskujące się zwłaszcza w centralnej części płacików wątrobowych, oraz obrzęk i stłuszczenie wielokropłowe hepatocytów. Wodniczko-we zwyrodnienie cytoplazmy, obecność ciałek Mallory'ego, okołozylne i okołozatokowe włóknienie oraz namnażanie przewodników żółciowych dopełniają histopatologiczny obraz ALD. Należy jednak stwierdzić, że mimo wysokiej sugestywności, obraz taki nie stanowi jednoznacznego dowodu diagnostycznego ALD.

Leczenie

Podstawą leczenia ALD jest abstynencja alkoholowa oraz dieta wysokokaloryczna (30–45 kcal/kg) z dużą ilością białka (1–1,5 g/kg). Złożone węglowodany powinny pokrywać 50–55%, a tłuszcze 30–35% zapotrzebowania kalorycznego [30]. Chorzy z ALD mogą wymagać suplementacji elektrolitów oraz witamin z grupy B, C i E.

W alkoholowym stłuszczeniu wątroby sama abstynencja jest wystarczającym zaleceniem. Z kolei w ciężkiej postaci zapalenia wątroby (>32 pkt w skali Maddreya i/lub encefalopatia) w większości ośrodków podaje się kortykosteroidy (prednizolon 40 mg, metypred 32 mg). W przypadku nudności/wymiotów kortykosteroidy podaje się na drodze dożylniej. Współistniejąca infekcja, krwawienie z przewodu pokarmowego lub chwiejna cukrzyca są przeciwwskazaniami do stosowania leków tej grupy. Badania kliniczne dowiodły, że kortykosteroidy zmniejszają śmiertelność w pierwszym i szóstym miesiącu choroby, jednakże zwiększają jednocześnie ryzyko powikłań infekcyjnych [31]. Według obliczeń należy podać temu leczeniu 5–7 pacjentów, aby zapobiec jednemu zgonowi z powodu alkoholowego zapalenia wątroby. Kortykosteroidy podaje się przez 4–6 tyg., jednak tylko w przypadku spadku stężenia bilirubiny po pierwszym tygodniu ich stosowania [32]. Wiadomo, że TNF- α odgrywa ważną rolę w patogenezie alkoholowego zapalenia wątroby, jednak badania nad zastosowaniem inhibitorów tej cytokiny, takich jak infliksimab, abatacept lub pentoksylina, nie przyniosły jednoznacznie pozytywnych wyników [33–35]. Lekami stosowanymi w ALD, których skuteczność w tej chorobie nie jest nadal oparta na rzetelnych dowodach pochodzących z randomizowa-

nych badań klinicznych, są S-adenozyl-L-metionina (prekursor glutationu), fosfatydylocholina i kwas ursodezoksycholowy.

W alkoholowym zapaleniu wątroby mogą pojawić się, niezależnie od stopnia włóknienia wątrobowego, powikłania nadciśnienia wrotnego (krwawiące żyłki przetyku, wodobrzusze, zespół wątrobowo-nerkowy). Wzrost ciśnienia wrotnego jest wiązany w tej chorobie z obrzękiem hepatocytów i wazokonstrykcyjnym działaniem etanolu w obrębie wątrobowego łożyska naczyniowego. Postępowanie terapeutyczne w przypadku powikłań nadciśnienia wrotnego nie odbiega od zasad stosowanych w marskości wątroby.

W ALD istnieje skłonność do infekcji bakteryjnych z powodu towarzyszącego niedożywienia, marskości wątroby i powikłań jatrogennych. Zakażenia bakteryjne są jedną z częstszych przyczyn zgonu u pacjentów z alkoholowym zapaleniem wątroby. Zakażenia te dotyczą głównie płynu puchlinowego, płuc, dróg moczowych oraz skóry i tkanki podskórnej podudzi. Chorzy wymagają szybkiej decyzji o podaży antybiotyków, która trafia na opory, zważywszy, iż u chorych z alkoholowym zapaleniem wątroby gorączka i leukocytoza mogą występować bez współistniejącej infekcji.

U pacjentów z alkoholowym zapaleniem i/lub marskością wątroby unika się podawania aspiryny i niesteroidowych leków przeciwzapalnych z powodu niebezpieczeństwa krwawienia z przewodu pokarmowego i indukcji zespołu wątrobowo-nerkowego.

Wskazaniem do transplantacji wątroby jest schyłkowa marskość wątroby z wartością MELD >18–20 pkt (kalkulator; www.unos.org/resources). W odniesieniu do średniego czasu przeżycia pacjenta i graftu, a także jakości życia, wyniki leczenia transplantacyjnego marskości alkoholowej są równie dobre lub nawet lepsze niż z innych wskazań [36]. Z transplantacji korzysta jednak nie więcej niż 10% chorych z alkoholową marskością wątroby. Z jednej strony przyczyną tego zjawiska jest deficyt graftów, z drugiej zaś wielonarządowe powikłania choroby alkoholowej, dyskwalifikujące pacjentów z leczenia transplantacyjnego (np. kardiomiopatia, rak przetyku, niewydolność trzustki, charakteropatia alkoholowa). W większości ośrodków wymaga się co najmniej 6-miesięcznej abstynencji przed transplantacją. Z tego powodu do transplantacji nie kwalifikuje się chorych z alkoholowym zapaleniem wątroby. Okres abstynencji jest niezbędny w celu pełnej oceny stopnia wycofywania się objawów chorobowych, a także zmniejszenia ryzyka powrotu do alkoholizmu po transplantacji wątroby. Poza krótkim okresem abstynencji czynnikami ryzyka nawrotowego alkoholizmu są uzależnienie od alkoholu, młody wiek pacjenta oraz alkoholizm u bliskich krewnych [37, 38].

Podsumowanie

W większości krajów europejskich ALD jest najczęstszą przyczyną nieprawidłowości stwierdzanych w przesiewowych badaniach laboratoryjnych, a także najczęstszym wskazaniem do transplantacji wątroby. Niewystarczająca liczba dawców oraz wielonarządowy charakter ALD sprawiają, że transplantacja wątroby nie stanowi rozwiązania problemu marskości alkoholowej. W badaniach populacyjnych umieralność z powodu ALD koreluje z wielkością spożycia alkoholu, jednak jego hepatotoksyczne progi są kwestią indywidualną i z reguły są niższe u kobiet niż u mężczyzn. Stłuszczenie wątroby występuje prawie u wszystkich osób pijących regularnie alkohol w ilościach uznawanych za szkodliwe dla zdrowia. U 20–30% tych osób pojawiają się podostre lub ostre postacie alkoholowego zapalenia wątroby, a do rozwoju marskości dochodzi u mniej niż 10% pacjentów. Czynniki ryzyka marskości są płęć żeńska, niedożywienie, otyłość, cukrzyca, współistniejące zakażenie HBV lub HCV, hemochromatoza oraz jeszcze słabo poznane polimorfizmy genowe. Kliniczna destabilizacja ALD może być z jednej strony wynikiem dekompensacji marskości, a z drugiej objawem ciężkiej postaci alkoholowego zapalenia wątroby. Mechanizmy indukujące dekompensację metaboliczną nie zostały jeszcze dokładnie poznane, ale uważa się, że stres oksydacyjny i hipoksja są najważniejszymi czynnikami patogenetycznymi. Głównymi źródłami stresu oksydacyjnego są: metabolizm aldehydu octowego w mitochondriach, nadprodukcja rodników hydroksylowych jako produktu ubocznego utleniania etanolu przez CYP2E1 oraz wzrost enterotoksemii wrotnej. W leczeniu ALD podstawową rolę przypisuje się abstynencji oraz diecie wysokokalorycznej i wysokobiałkowej. W ciężkich postaciach alkoholowego zapalenia stosuje się kortykosteroidy. Nowymi kierunkami badań nad terapią ALD są antyoksydanty, leki hamujące efekty biologiczne TNF- α oraz inhibitory CYP2E1.

Piśmiennictwo

1. Pendino GM, Mariano A, Surace P i wsp. Prevalence and etiology of altered liver tests: a population-based survey in a Mediterranean town. *Hepatology* 2005; 41: 1151-9.
2. Naveau S. Current trend: alcoholic liver diseases. *Gastroenterol Clin Biol* 2006; 30: 550-3.
3. Reuben A. Alcohol and the liver. *Curr Opin Gastroenterol* 2006; 22: 263-71.
4. Marsano LS, Mendez C, Hill D i wsp. Diagnosis and treatment of alcoholic liver disease and its complications. *Alcohol Res Health* 2003; 27: 247-56.
5. Louvet A, Frederic T, Dharancy S i wsp. A prognostic model predicting the death at 6 months of patients (PTS) with severe alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2004; 40: A-274.
6. Schenker S, Montalvo R. Alcoholic liver disease. *Curr Opin Gastroenterol* 1997; 13: 235-47.

7. Bell H, Jahnsen J, Kittang E i wsp. Long-term prognosis of patients with alcoholic liver cirrhosis: a 15-year follow-up study of 100 Norwegian patients admitted to one unit. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39: 858-63.
8. Takase S, Tsutsumi M, Kawahara H i wsp. The alcohol-altered liver membrane antibody and hepatitis C virus infection in the progression of alcoholic liver disease. *Hepatology* 1993; 17: 9-13.
9. Bellentani S, Saccoccio G, Costa G i wsp. Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. The Dionysos Study Group. *Gut* 1997; 41: 845-50.
10. Becker U, Gronbaek M, Johansen D i wsp. Lower risk for alcohol-induced cirrhosis in wine drinkers. *Hepatology* 2002; 35: 868-75.
11. Nakano M, Worner TM, Lieber CS. Perivenular fibrosis in alcoholic liver injury: ultrastructure and histologic progression. *Gastroenterology* 1982; 83: 777-85.
12. Jones A, Jonsson KA, Kechagias S. Effect of high-fat, high-protein, and high-carbohydrate meals on the pharmacokinetics of a small dose of ethanol. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44: 521-6.
13. Kamper-Jorgensen M, Gronbaek M, Tolstrup J i wsp. Alcohol and cirrhosis: dose-response or threshold effect. *J Hepatol* 2004; 41: 25-30.
14. Ikejima K, Enomoto N, Imuro Y i wsp. Estrogen increases sensitivity of hepatic Kupffer cells to endotoxin. *Am J Physiol* 1998; 274: G669-76.
15. Nakamura K, Iwahashi K, Ameno K i wsp. CYP2E1 and clinical features in alcoholics. *Neuropsychobiology* 2003; 47: 86-9.
16. Morgan TR, Brenner D, Everhart J i wsp. Hepatitis C and alcohol: fundamental and translational research directions. *Alcohol Clin Exp Res* 2003; 27: 726-31.
17. Plumlee CR, Lazaro CA, Fausto N i wsp. Effect of ethanol on innate antiviral pathways and HCV replication in human liver cells. *Virology* 2005; 2: 89.
18. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma and hepatitis C in the United States. *Hepatology* 2002; 36 (suppl. 1): S74-83.
19. Zilkens R, Puddey B. Alcohol and cardiovascular disease-more than one paradox to consider. Alcohol and type 2 diabetes – another paradox? *J Cardiovasc Risk* 2003; 10: 25-30.
20. Lai M, Hsieh M, Chiu Y i wsp. Type 2 diabetes and hepatocellular carcinoma: a cohort study in high prevalence area of hepatitis virus infection. *Hepatology* 2006; 43: 1295-302.
21. Wu D, Cederbaum AI. Alcohol, oxidative stress, and free radical damage. *Alcohol Res Health* 2003; 27: 277-84.
22. Ji C, Kaplowitz N. Hyperhomocysteinemia, endoplasmic reticulum stress, and alcoholic liver injury. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 1699-708.
23. Sharpe PC. Biochemical detection and monitoring of alcohol abuse and abstinence. *Ann Clin Biochem* 2001; 38: 652-64.
24. Javors M, Johnson B. Current status of carbohydrate deficient transferrin, total serum sialic acid, sialic acid index of apolipoprotein J and serum β -hexosaminidase as markers for alcohol consumption. *Addiction* 2003; 98 (suppl. 2): 45-50.
25. Conigrave K, Davies P, Haber P i wsp. Traditional markers of excessive alcohol use. *Addiction* 2003; 98 (suppl. 2): 31-43.
26. Peterson K. Biomarkers for alcohol use and abuse: a summary. *Alcohol Res Health* 2004; 28: 30-8.
27. Diehl AM, Potter J, Boitnott J i wsp. Relationship between pyridoxal-5'-phosphate deficiency and aminotransferase levels in alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1984; 86: 632-6.
28. Maruyama S, Hirayama C, Yamamoto S i wsp. Red blood cell status in alcoholic and non-alcoholic liver disease. *J Lab Clin Med* 2001; 138: 332-7.
29. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet* 1997; 349: 825-32.
30. Mendenhall CL, Tosch T, Weesner RE i wsp. VA cooperative study on alcoholic hepatitis. II: Prognostic significance of protein-calorie malnutrition. *Am J Clin Nutr* 1986; 43: 213-8.
31. Mathurin P, Mendenhall CL, Carithers RL i wsp. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis (AH): individual data analysis of randomized placebo double blind trials. *Falk Symposium*, October 14-15, 2000.
32. Mathurin P, Abdelnour M, Ramond MJ i wsp. Early change in bilirubin levels is an important prognostic factor in severe alcoholic hepatitis treated with prednisolone. *Hepatology* 2003; 38: 1363-9.
33. Noveau S, Chollet-Martin S, Dharancy S i wsp. A double-blind randomized controlled trial of infliximab associated with prednisolone in acute alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2004; 39: 1390-7.
34. Akriviadis E, Botla R, Briggs W i wsp. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000; 119: 1637-48.
35. Rongey C, Kaplowitz N. Current concepts and controversies in the treatment of alcoholic hepatitis. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 6909-21.
36. Shakil AO, Pinna A, Demetris J i wsp. Survival and quality of life after liver transplantation for acute alcoholic hepatitis. *Liver Transpl Surg* 1997; 3: 240-4.
37. Cuadrado A, Fabrega E, Casafont F i wsp. Alcohol recidivism impairs long-term patient survival after orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease. *Liver Transpl* 2005; 11: 420-6.
38. Hwang S, Lee SG, Kim KK i wsp. Efficacy of 6-month pretransplant abstinence for patients with alcoholic liver disease undergoing living donor liver transplantation. *Transplant Proc* 2006; 38: 2937-40.