



# Alkoholowe zapalenie wątroby

**W** USA nadmierne spożycie alkoholu jest trzecią co do częstości występowania przyczyną zgonów, których można unikać.<sup>1,2</sup> Wskaźniki umieralności związanej ze spożyciem alkoholu są wyjątkowo wysokie w grupie osób młodych. Zgon związany ze spożywaniem alkoholu skraca życie o blisko 30 lat, natomiast łączna liczba tych straconych lat wyniosła w 2001 r. w USA 2,3 mln.<sup>1</sup> Nadmierne spożycie alkoholu wiąże się zarówno z ostrym, jak i przewlekłym uszkodzeniem wątroby, a także z różnymi postaciami raka wątroby, urazami tego narządu podczas wypadków komunikacyjnych i wypadków w pracy. Jest też przyczyną przemocy w rodzinie i w miejscu zamieszkania oraz skutkuje rozbijaniem małżeństw czy też niszczeniem więzi rodzinnych i społecznych.<sup>3</sup>

Związek pomiędzy spożywaniem alkoholu a rozwojem alkoholowej choroby wątroby został dobrze udokumentowany, choć alkoholową marskość wątroby stwierdza się u stosunkowo niewielu chorych stale nadużywających alkoholu.<sup>4</sup> Ryzyko rozwoju marskości wątroby wzrasta proporcjonalnie do ilości wypijanego dziennie alkoholu (>30 g), największe ryzyko występuje u osób spożywających >120 g alkoholu dziennie.<sup>4</sup> Osobnicze ryzyko wynosi ok. 1% u osób spożywających 30-60 g alkoholu dziennie i aż 5,7% u osób spożywających >120 g alkoholu dziennie. Zakłada się, że inne czynniki, takie jak płeć,<sup>4,5</sup> konstytucja genetyczna<sup>6</sup> oraz czynniki środowiskowe (w tym przewlekłe zakażenia wirusowe wątroby),<sup>7</sup> również odgrywają rolę w patogenezie alkoholowej choroby wątroby.

Przewlekłe spożywanie alkoholu może być przyczyną wielu różnych typów uszkodzeń wą-

troby. 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. Alkoholowe stłuszczenie wątroby może ustępować w efekcie abstynencji, jednak w przypadku niezaprzerwania picia alkoholu choroba ta predysponuje do wystąpienia zwłóknienia oraz marskości wątroby.<sup>8</sup> Niniejszy artykuł jest poświęcony głównie alkoholowemu zapaleniu wątroby – uleczalnej postaci 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 niezmiernie ważne.

## Kliniczne objawy alkoholowego zapalenia wątroby

Mianem alkoholowego zapalenia wątroby określa się uszkodzenie wątroby z żółtaczką, które pojawia się po wielu latach spożywania znacznych ilości alkoholu (średnie spożycie: ok. 100 g dziennie).<sup>9</sup> Nierzadko chorzy zaprzestają picia alkoholu na kilka tygodni przed wystąpieniem objawów. Choroba ujawnia się zwykle między 40. a 60. r.ż. Płeć żeńska jest niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia alkoholowego zapalenia wątroby, jednak z uwagi na to, że alkoholu nadużywa więcej mężczyzn, choroba częściej występuje u nich niż u kobiet.<sup>9</sup> Jak się wydaje, rodzaj spożywanego alkoholu nie wpływa na ryzyko wystąpienia alkoholowego zapalenia wątroby. Zapadalność na tę chorobę nie jest znana, natomiast w grupie 1604

Michael R. Lucey,<sup>1</sup> MD,  
Philippe Mathurin,<sup>2</sup> MD, PhD,  
Timothy R. Morgan,<sup>3</sup> MD

<sup>1</sup> Section of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, University of Wisconsin School of Medicine and Public Health, Madison, USA  
<sup>2</sup> Service des Maladies de l'Appareil Digestif, Hôpital Claude Huriez, INSERM Unité 795, Université Lille 2, Lille, Francja  
<sup>3</sup> Gastroenterology Section, Veterans Affairs Long Beach Healthcare System, Long Beach, and the Division of Gastroenterology, University of California, Irvine, USA

Alcoholic Hepatitis  
N Engl J Med 2009;360:2758-69

Tłum. lek. Paweł Lesiak

Tabela 1. Parametry systemów rokowniczych służących do określania rokowania w alkoholowym zapaleniu wątroby\*

System rokowniczy	Parametry									
	Bilirubina	Czas protrombinowy lub INR	Kreatynina	Wiek	Liczba białych krwinek	Azot mocznikowy	Albuminy	Zmiana stężenia bilirubiny między dniem 1. a 7.		
Wskaźnik rokowniczy Maddreya†	Tak	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie		
Skala MELD‡	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie		
Skala Glasgow§	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie		
Wskaźnik Lille¶	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie	Tak	Tak		

\* Wskaźnik rokowniczy Maddreya, skalę MELD (Model for End-Stage Liver Disease) oraz skalę Glasgow ciężkości alkoholowego zapalenia wątroby stosuje się przy podejmowaniu decyzji o ew. rozpoczęciu terapii kortykosteroidami, podczas gdy wskaźnik Lille pomaga podjąć decyzję, czy zakończyć podawanie kortykosteroidów po 7 dniach leczenia, czy też zakończyć kurs terapii, który wynosi 28 dni. INR (*international normalized ratio*) – międzynarodowy współczynnik znormalizowany.

† Wskaźnik rokowniczy Maddreya wylicza się ze wzoru  $[4,6 \times (\text{czas protrombinowy chorego} - \text{prawidłowy czas protrombinowy (w s)}) + \text{stężenie bilirubiny (w mg/dl)}]$ . Wartość  $>32$  wskazuje na ciężkie alkoholowe zapalenie wątroby i stanowi wartość progową, powyżej której włącza się leczenie kortykosteroidami.

‡ Wynik w skali MELD wylicza się ze wzoru  $9,57 \times \log \text{stężenie kreatyniny w mg/dl} + 3,78 \times \log \text{stężenie bilirubiny w mg/dl} + 11,2 \times \log \text{INR} + 6,43$ . Kalkulator znajduje się na stronie internetowej [www.mayoclinic.org/meld/mayomodel7.html](http://www.mayoclinic.org/meld/mayomodel7.html). Im wyższe wartości, tym gorsze rokowanie.

§ Skala Glasgow ciężkości alkoholowego zapalenia wątroby obejmuje wartości od 5 do 12. Za następujące parametry przyznaje się odpowiednio: wiek 1 – jeśli osoba ma  $<50$  lat, 2 – jeśli  $>50$  lat; leukocytoza 1 –  $<15 \times 10^9/l$ , 2 –  $>15 \times 10^9/l$ ; azot mocznikowy –  $<5$  mmol/l (1,4 mg/dl), 2 –  $>5$  mmol/l; stosunek wskaźnika czasu protrombinowego chorego do wartości prawidłowej 1 –  $>1,5$ , 2 –  $1,5-2,0$ , 3 –  $>2,0$ ; stężenie bilirubiny 1 –  $<125 \mu\text{mol/l}$  (7,3 mg/dl), 2 –  $125-250 \mu\text{mol/l}$  (7,3-14,6 mg/dl), 3 –  $>250 \mu\text{mol/l}$  (14,6 mg/dl). Im wyższe wartości, tym gorsze rokowanie.

¶ Zmiana wartości stężenia bilirubiny w modelu Lille jest definiowana jako różnica tego stężenia między 1. a 7. dniem od rozpoczęcia leczenia kortykosteroidami. Wskaźnik Lille wylicza się następująco:  $3,19 - 0,101 \times \text{wiek w latach} + 0,147 \times \text{stężenie albumin w dniu 1. w g/l} + 0,0165 \times \text{różnica stężenia bilirubiny w } \mu\text{mol/l} - 0,206 \times \text{niewydolność nerek (0 - gdy nie występuje, 1 - gdy występuje, 2 - gdy nie występuje, 3 - gdy występuje)}$  – 0,0065 x stężenie bilirubiny w dniu 0 w  $\mu\text{mol/l}$  – 0,0096 x czas protrombinowy w s. U chorych, którym przetaczano albuminy, należy zastosować ostatni dostępny wynik sprzed wlewu. Wskaźnik Lille wynosi od 0 do 1, gdy używa się wzoru Exp (-R) (1+Exp (-R)). Kalkulator znajduje się na stronie internetowej [www.lillemodel.com](http://www.lillemodel.com). Wskaźnik Lille  $>0,45$  wskazuje na brak reakcji na leczenie kortykosteroidami.

alkoholików, których poddano biopsji wątroby, częstość jej występowania wyniosła prawie 20%.<sup>9</sup>

Głównym objawem alkoholowego zapalenia wątroby jest nagłe wystąpienie żółtaczki, 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 charakterystyczne jest zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej – przynajmniej dwukrotne w stosunku do górnej granicy normy, choć rzadko wartość ta przekracza 300 j.m./ml, przy czym aktywność aminotransferazy alaninowej jest zazwyczaj niższa. Stosunek aktywności aminotransferazy asparaginianowej do aktywności aminotransferazy alaninowej wynosi zwykle  $\geq 2$ , jednak w tym przypadku wskaźnik ten nie charakteryzuje się swoistością ani czułością.<sup>10</sup> Do zwiększenia powyższego wskaźnika dochodzi prawdopodobnie na skutek redukcji aktywności wątrobowej aminotransferazy alaninowej, a także powodowanego przez alkohol zmniejszenia wątrobowych zasobów fosforanu pirydoksalu oraz podwyższenia aktywności mitochondrialnej formy aminotransferazy asparaginianowej.<sup>11-13</sup> Liczba krwinek białych i granulocytów obojętnochnonnych we krwi, stężenie bilirubiny w surowicy oraz międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR – *international normalized ratio*; stosunek czasu protrombinowego stwierdzanego u pacjenta do prawidłowego czasu protrombinowego) są podwyższone. Stwierdzenie zwiększonego stężenia kreatyniny w surowicy jest złym czynnikiem prognostycznym, ponieważ zwykle zwiastuje ono zespół wątrobowo-nerkowy i zgon.<sup>14</sup>

Badanie mikroskopowe wątroby chorych na alkoholowe zapalenie wątroby ujawnia uszkodzenie hepatocytów – są one obrzęknięte i zwykle zawierają bezpostaciowe kwasochłonne wtręty cytoplazmatyczne – ciała Mallory'ego (zwane również alkoholowymi ciałkami szklistymi) otoczone przez granulocyty obojętnochnonne (ryc 1).<sup>15</sup> Obecność dużych kropli tłuszczu w hepatocytach – zjawisko określane mianem stłuszczenia

wątroby – u chorych na alkoholowe zapalenie wątroby występuje powszechnie. Włóknienie okołozatokowe (czyli włóknienie stwierdzone w przestrzeni pomiędzy komórkami śródbłonka a hepatocytami) jest charakterystyczne dla alkoholowego zapalenia wątroby. Poza tym w badaniu histopatologicznym stwierdza się obecność włóknienia okołozylowego i okołowrotnego oraz marskość, które składają się na typowy obraz alkoholowego zwłóknienia wątroby często współistniejącego ze zmianami charakterystycznymi dla alkoholowego zapalenia wątroby. Inne zmiany związane z alkoholowym zapaleniem wątroby to zwyrodnienie piankowe hepatocytów oraz ostra martwica hepatocytów.

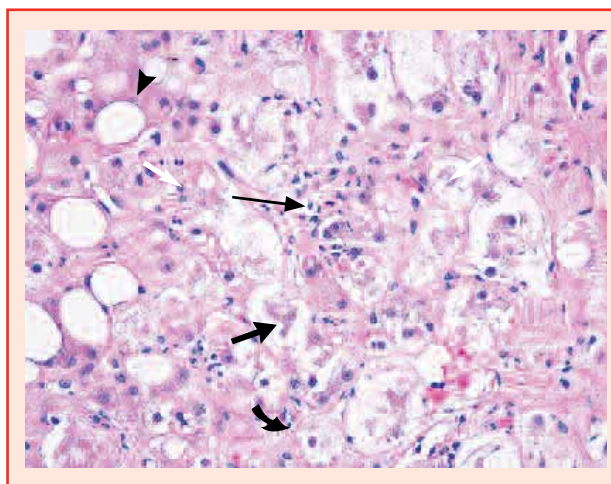
Niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby, choroba związana z otyłością i insulinoopornością, wykazuje liczne podobieństwa w obrazie mikroskopowym do alkoholowego zapalenia wątroby, takie jak obrzęk hepatocytów, stłuszczenie, obecność ciałek Mallory’ego, stan zapalny, okołozatokowe odkładanie się kolagenu bądź włóknienie czy wreszcie zmiany marskie. Nasilenie wymienionych zmian zwykle jest jednak większe w przypadkach alkoholowego zapalenia wątroby, żółtaczka zaś, będąca częstym objawem alkoholowego zapalenia wątroby, nie występuje u chorych z niealkoholowym stłuszczeniowym zapaleniem wątroby. Zmiany obserwowane w biopsjach wątroby nie pozwalają na wyjaśnienie pierwotnej przyczyny stłuszczenia, obecności ciałek Mallory’ego czy włóknienia u otyłych pacjentów nadużywających alkoholu.

Szansę na wyzdrowienie mają ci chorzy z alkoholowym zapaleniem wątroby, u których objawy są łagodne i którzy zaprzestali spożywać alkohol oraz zostali poddani odpowiedniej terapii. Po kilku tygodniach abstynencji żółtaczka i gorączka zazwyczaj ustępują,<sup>16</sup> jednak wodobrzusze i encefalopatia wątrobowa mogą się utrzymywać przez miesiące, a nawet lata. Przedłużająca się żółtaczka oraz wystąpienie niewydolności nerek wiążą się ze złym rokowaniem.<sup>14,17</sup> Niestety, nawet jeśli chory stosuje się do wszystkich zaleceń postępowania leczniczego, wyzdrowienie nie jest pewne.<sup>18</sup>

### Ustalenie rozpoznania alkoholowego zapalenia wątroby

Podwyższenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (jednak  $< 300$  j.m./ml) oraz stosunek aminotransferazy asparaginianowej do aminotransferazy alaninowej wynoszący  $\geq 2$ , całkowite stężenie bilirubiny w surowicy  $> 5$  mg/dl ( $86 \mu\text{mol/l}$ ), zwiększenie INR i neutrofilia u chorych z wodobrzuszem i pozytywnym wywiadem w kierunku nadużywania alkoholu pozwalają na rozpoznanie alkoholowego zapalenia wątroby, jeśli nie ustalono innego potwierdzonego rozpoznania. W niektórych przypadkach należy zebrać wywiad od członków rodziny bądź współpracowników, aby potwierdzić nadużywanie przez chorego alkoholu.<sup>19,20</sup>

W diagnostyce różnicowej alkoholowego zapalenia wątroby należy brać pod uwagę niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby, ostre bądź przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby, polekowe uszkodzenie wątroby, chorobę Wilsona o piorunującym przebiegu, autoimmunologiczną chorobę wątroby, niedobór  $\alpha_1$ -antytrypsyny, ropień wątroby, wstępujące zapalenie dróg żółciowych oraz dekomensację w przebiegu raka wątroby.



**Rycina 1. Zmiany histopatologiczne w materiale z biopsji wątroby chorego na alkoholowe zapalenie wątroby**

Obraz mikroskopowy alkoholowego zapalenia wątroby charakteryzuje się uszkodzeniem komórek wątroby (balonowate zwyrodnienie hepatocytów) (strzałka zakrzywiona). Niektóre hepatocyty zawierają krople tłuszczu (stłuszczenie) (grot), podczas gdy inne mogą zawierać wewnątrzkomórkowe amorficzne wtręty kwasochłonne zwane ciałkami Mallory’ego (krótka strzałka), które bardzo często są otoczone przez granulocyty obojętnochłonne (długa strzałka) (barwienie hematoksyliną i eozyną). Zdjęcie opublikowane dzięki uprzejmości dr Rashmi Agni.

Zmiany stwierdzone w biopsji wątroby mogą potwierdzić rozpoznanie i wykluczyć inne przyczyny uszkodzenia wątroby, jednak wykonanie tego badania nie jest konieczne do ustalenia rozpoznania. Ryzyko krwawienia zarówno w trakcie biopsji, jak i po jej zakończeniu można zmniejszyć, pobierając materiał do badania drogą przez żyłę szyjną. Nie zaleca się wykonywania biopsji wątroby w celu potwierdzenia bądź wykluczenia abstynencji alkoholowej, ponieważ trudno ocenić szybkość progresji zmian histopatologicznych.<sup>21</sup>

Chorych należy poddać badaniom w kierunku zakażeń bakteryjnych, takich jak zapalenie płuc, samoistne bakteryjne zapalenie otrzewnej, zakażenie układu moczowego, które obejmują wykonanie posiewów krwi i moczu, a także płynu puchlinowego (w wypadku wodobrzusza), morfologię krwi obwodowej z rozmazem oraz zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej. Badanie ultrasonograficzne wątroby jest przydatne w rozpoznawaniu ropni wątroby, niemeo klinicznie raka wątroby, zwężeń dróg żółciowych, które mogą imitować alkoholowe zapalenie wątroby. Badanie to można połączyć z aspiracją płynu z jamy otrzewnej. Badanie ultrasonograficzne metodą Dopplera może pomóc w ustaleniu rozpoznania, wykazując zwiększoną szczytową prędkość skurczową oraz poszerzenie średnicy tętnicy wątrobowej.<sup>22</sup>

### Ocena ciężkości alkoholowego zapalenia wątroby

Do oceny ciężkości alkoholowego zapalenia wątroby i planowania leczenia stosowano różne systemy punktowe (tab. 1). Wskaźnik rokowniczy Maddreya, skala Glasgow i punktacja w skali MELD (Model for End-Stage Liver Disease) służą lekarzom do decydo-

wania o włączeniu do terapii kortykosteroidów, podczas gdy model Lille opracowano, by pomóc im w podejmowaniu decyzji o zaprzestaniu podawania leków tej grupy po pierwszym tygodniu leczenia.<sup>23-26</sup> Powyższe skale zawierają wspólne elementy, np. stężenie bilirubiny w surowicy czy czas protrombinowy (bądź INR) (tab. 1). Wskaźnik rokowniczy Maddreya jest stosowany najdłużej, jednak jego wykorzystanie może być utrudnione, jeśli dysponujemy jedynie wartością INR, a nie czasu protrombinowego (rzeczywistego i kontrolnego). Skala Glasgow, jak wykazali autorzy jednego z badań, ułatwia identyfikację pacjentów z wysokim wskaźnikiem Maddreya, którzy mogą odnieść największe korzyści z leczenia kortykosteroidami.<sup>27</sup> Skala MELD jest łatwa do zastosowania (zobacz [www.mayoclinic.org/meld/mayomodel7.html](http://www.mayoclinic.org/meld/mayomodel7.html); im wyższa liczba punktów, tym gorsze rokowanie), a na jej przydatność w ocenie ciężkości alkoholowego zapalenia wątroby wskazywano w badaniach retrospektywnych.<sup>28</sup> Wiarygodność skali Glasgow i modelu Lille należy jeszcze potwierdzić w populacjach poza krajami, z których pochodzą te systemy.

Wskaźnik rokowniczy Maddreya jest wyliczany według wzoru:  $[4,6 \times (\text{czas protrombinowy chorego} - \text{kontrolny czas protrombinowy (w sekundach)})] + \text{stężenie bilirubiny w surowicy (w mg/dl)}$ . Wartości  $>32$  wskazują na ciężkie alkoholowe zapalenie wątroby. Jednocześnie jest to wartość progowa, powyżej której należy wdrożyć leczenie kortykosteroidami.<sup>23</sup> W 2005 r. badacze z Glasgow<sup>24</sup> opublikowali wyniki analizy wykonanej metodą regresji krokowej postępującej. Badanie objęło dużą grupę chorych, zidentyfikowano w nim zmienne związane z długością czasu przeżycia wynoszącą 28 i 84 dni od przyjęcia do szpitala. Na podstawie uzyskanych wyników opracowano nowy system rokowniczy zwany skalą Glasgow ciężkości alkoholowego zapalenia wątroby (nie mylić ze skalą Glasgow oceny zaburzeń świadomości). System ten, na podstawie wieku pacjenta, liczby krwinek białych we krwi obwodowej, stężenia azotu mocznikowego i bilirubiny oraz czasu protrombinowego (lub INR), pozwala na identyfikację chorych z grupy największego ryzyka zgonu w przypadku braku leczenia. Dzięki temu można wskazać pacjentów, u których leczenie kortykosteroidami będzie skuteczne. W jednym z badań wzięli udział chorzy, u których wskaźnik rokowniczy Maddreya wynosił  $\geq 32$ , a uzyskany w skali Glasgow wynik  $\geq 9$ . Wśród chorych leczonych kortykosteroidami odsetek 84-dniowego przeżycia wyniósł 59%, podczas gdy w grupie pacjentów nieotrzymujących leków tej grupy – zaledwie 38%.<sup>27</sup>

Niektórzy pacjenci z alkoholowym zapaleniem wątroby są kandydatami do przeszczepienia wątroby. Skala MELD, oparta na systemie punktowym, pozwala przewidywać ryzyko zgonu u poszczególnych chorych oczekujących na przeszczepienie narządu. W punktacji uwzględnia się stężenie kreatyniny i bilirubiny w surowicy oraz INR. W dwóch badaniach retrospektywnych wykazano, że za pomocą skali MELD można równie dobrze, jeśli nie lepiej niż przy użyciu wskaźnika Maddreya przewidywać krótkoterminową umieralność chorych na alkoholowe zapalenie wątroby.<sup>25,28</sup> Wynik  $\geq 21$  w skali MELD wiązał się z 20% odsetkiem zgonów w ciągu 90 dni. Dunn i wsp.<sup>23</sup> sugerują, że wynik 21 sta-

nowi odpowiednią wartością progową i chorzy, którzy uzyskali wynik  $>21$ , powinni zostać uczestnikami badań eksperymentalnych nad zastosowaniem „nowych środków leczniczych”.

Model Lille, oparty na wynikach badań poprzedzających rozpoczęcie leczenia uzupełnionych o zmianę stężenia bilirubiny po 7-dniowej terapii kortykosteroidami, można wykorzystać przy podejmowaniu decyzji o dalszym stosowaniu leków tej grupy lub jego przerwaniu z powodu braku reakcji na leczenie.

## Mechanizmy uszkodzeń wątroby związanych ze spożyciem alkoholu

Alkohol etylowy jest metabolizowany w hepatocytach na drodze utleniania do aldehydu octowego, a następnie do kwasu octowego. Utlenianie alkoholu prowadzi do powstania nadmiaru zredukowanych koenzymów, przede wszystkim w postaci zredukowanego dinukleotydu nikotynamidoadeninowego (NADH). Zmiana potencjału oksydoredukcyjnego układu NADH–NAD<sup>+</sup> w hepatocytach hamuje zarówno reakcje utleniania kwasów tłuszczowych, jak i cykl kwasów trójkarboksylowych, może natomiast nasilać lipogenezę.<sup>29</sup> Etanol dodatkowo nasila metabolizm lipidów na drodze blokowania receptorów aktywowanych proliferatorami peroksysomów typu  $\alpha$  (PPAR- $\alpha$ ) i kinazy AMP oraz stymulacji białka wiążącego element regulujący sterole (SREBP1), czynnika transkrypcyjnego związanego z błoną komórkową.<sup>30-32</sup> Wszystkie powyższe mechanizmy łącznie modelują metabolizm wątrobowy lipidów, powodując ich odkładanie (ryc. 2). Mimo odkrycia powyższych zależności nie wyjaśniono dokładnie związku między metabolizmem alkoholu a patogenezą alkoholowej choroby wątroby.

Ostatnie postępy w wyjaśnianiu patogenezы indukowanego alkoholem uszkodzenia wątroby, a także rozwój nowych metod leczenia tej choroby są efektem badań na zwierzętach. Najczęściej przeprowadza się je, podając alkohol i tłuszcze bezpośrednio do żołądków szczurów i myszy,<sup>33</sup> co powoduje powstanie uszkodzeń wątroby przypominających łagodne alkoholowe zapalenie wątroby u ludzi, aczkolwiek stwierdza się też nieznacznie nasilone włóknienia.<sup>34</sup> Endotoksyny, których aktywność biologiczna związana jest z obecnością lipopolisacharydu (LPS), składnika ścian komórkowych bakterii Gram-ujemnych, wydają się kluczowym elementem w inicjowaniu procesu zapalnego w modelu eksperymentalnym. Przepuszczalność ściany jelita, będąca wypadkową działania mechanizmów nasilających i hamujących translokację bakteryjną bądź transfer endotoksyn bakteryjnych ze światła jelita do krwi wrotnej,<sup>35</sup> wydaje się zaburzona w przypadkach długotrwałej ekspozycji na alkohol (ryc. 2A). Wstępne leczenie przeciwbakteryjne prowadzące do redukcji populacji bakterii jelitowych bądź podawanie szczepów *Lactobacillus* w celu zmiany składu flory jelitowej może zapobiegać wzrostowi stężenia endotoksyny LPS we krwi występującemu w trakcie podawania alkoholu oraz tłuszczów i w efekcie hamować rozwój alkoholowego uszkodzenia wątroby.<sup>34,36,37</sup> Również u ludzi obserwuje się zjawisko wzrostu przepuszczalności ściany jelita oraz zwiększenia stężenia endotoksyny LPS w krążeniu u pacjentów z alkoholowym uszkodzeniem wątroby.<sup>38,39</sup>

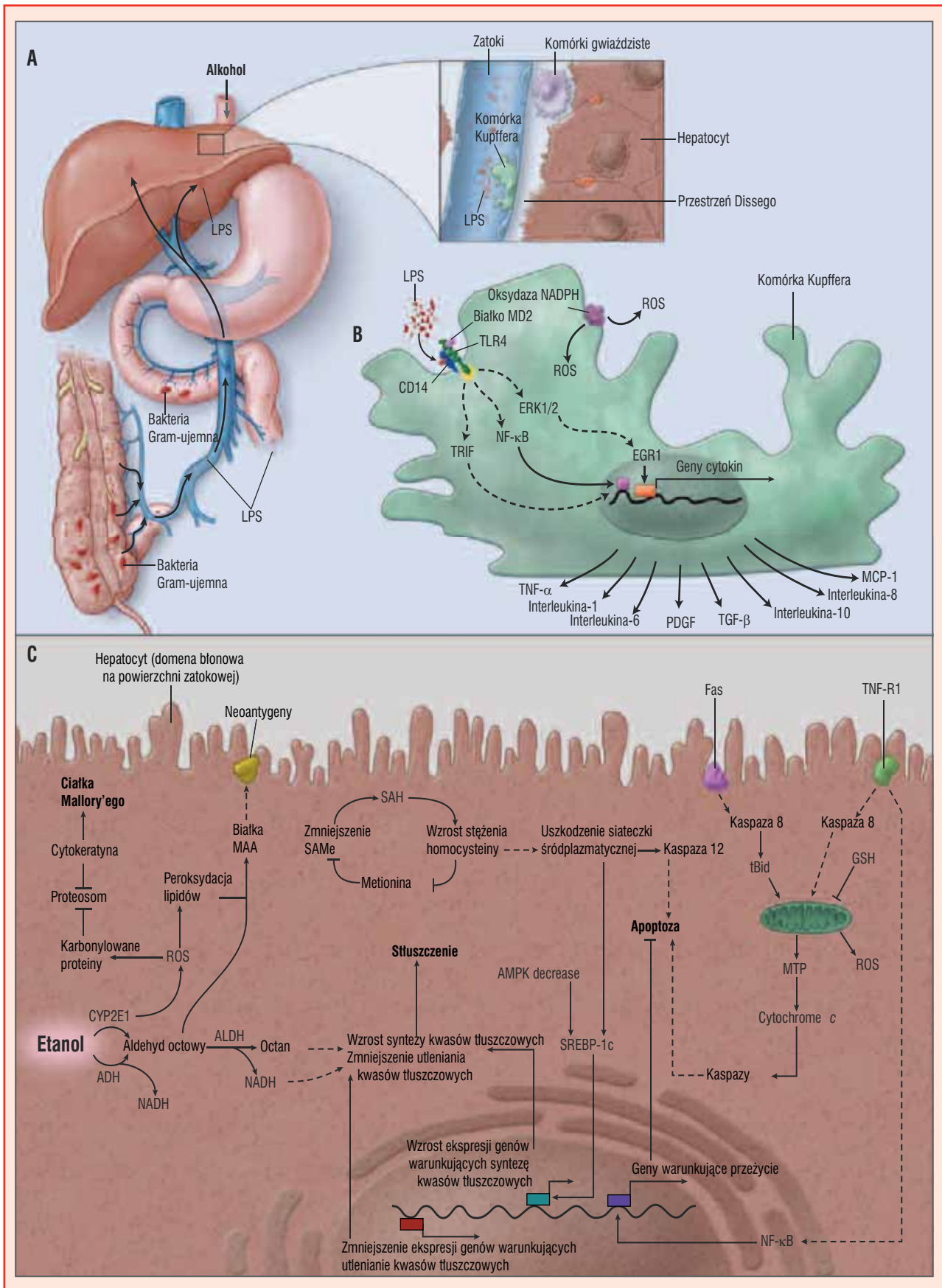
**Tabela 2. Leczenie alkoholowego zapalenia wątroby\***

Metoda leczenia	Cel leczenia	Dawka	Uwagi
Psychoterapia	Zachowanie abstynencji	Nie określono optymalnej metody i częstotliwości	Brak danych dotyczących korzyści u chorych z alkoholową chorobą wątroby, nie przeprowadzono badań z udziałem chorych na alkoholowe zapalenie wątroby <sup>65</sup>
Kortykosteroidy	Zmniejszenie nasilenia procesu zapalnego	Prednizolon doustnie w dawce jednorazowej 40 mg/24h przez 28 dni	U wybranych chorych z ciężkim alkoholowym zapaleniem wątroby zmniejsza krótkoterminową śmiertelność <sup>17,18,66-70</sup>
Pentoksyfilina	Oslabienie działania TNF- $\alpha$ , podtrzymanie funkcji nerek i inne działania	400 mg doustnie trzy razy dziennie	Zwiększa odsetek przeżyć szpitalnych u chorych z ciężkim alkoholowym zapaleniem wątroby; w grupach pacjentów otrzymujących pentoksyfilinę odnotowano mniejszą liczbę przypadków zespołu wątrobowo-nerkowego <sup>71</sup>
Infliksymbab	Zmniejsza działanie TNF- $\alpha$	Optymalna dawka nie została ustalona	Może zwiększać ryzyko powikłań infekcyjnych i zgonu <sup>72</sup>
Etanercept	Zmniejsza działanie TNF- $\alpha$	Optymalna dawka nie została ustalona	Może zwiększać ryzyko powikłań infekcyjnych i zgonu <sup>73</sup>
Leczenie żywieniowe	Wyrównanie stanu niedożywienia	35-40 kcal /kg m.c./24h (w tym 1,2-1,5 g protein/kg/24h)	Poprawia stan odżywienia, ale nie wpływa na wzrost odsetka przeżyć krótkoterminowych u chorych z ciężkim alkoholowym zapaleniem wątroby <sup>74-76</sup>
Oksandrolon	Wzrost masy mięśniowej	Optymalna dawka nie została określona	Nie poprawia odsetka przeżyć krótkoterminowych u chorych z ciężkim alkoholowym zapaleniem wątroby <sup>77</sup>
Witamina E	Ma zmniejszać uszkodzenie wątroby związane ze stresem oksydacyjnym	Optymalna dawka nie została określona	Nie poprawia odsetka przeżyć u chorych z ciężkim alkoholowym zapaleniem wątroby <sup>78</sup>
Sylimaryna (wyciąg z ostropestu plamistego)	Ma zmniejszać uszkodzenie wątroby związane ze stresem oksydacyjnym	Optymalna dawka nie została określona	Nie poprawia odsetka przeżyć u chorych z ciężkim alkoholowym zapaleniem wątroby <sup>79</sup>

TNF- $\alpha$  – czynnik martwicy nowotworu  $\alpha$

Gdy endotoksyna LPS dostaje się do krążenia wrotnego, łączy się z białkiem wiążącym LPS – jest to konieczny etap do zapoczątkowania reakcji zapalnej i zmian histopatologicznych będących efektem ekspozycji na alkohol w modelach eksperymentalnych.<sup>40</sup> Kompleks LPS–białko wiążące LPS łączy się następnie z receptorem CD14 na powierzchni błony komórkowej komórek Kupffera

w wątrobie (ryc. 2B). Komórki Kupffera są kluczowym elementem w eksperymentalnym modelu rozwoju alkoholowego zapalenia wątroby.<sup>41</sup> Ich aktywacja przez endotoksynę LPS wymaga obecności trzech białek komórkowych: CD14 (znane również jako antygen różnicowania monocytów), receptora Toll-like 4 (TLR4) oraz białka zwanego MD2, które łączy się z TLR4, aby



## □ Rycina 2. Niektóre aspekty patofizjologii indukowanego alkoholem uszkodzenia wątroby

Etanol nasila translokację lipopolisacharydu (LPS) ze światła jelita cienkiego i grubego do krwi wrotnej, z którą LPS płynie do wątroby (rysunek A). Prawidłowo zbudowana wątroba zawiera zatoki wyścielone komórkami śródbłonka. Komórki Kupffera znajdują się wewnątrz zatok, podczas gdy wątrobowe komórki gwiaździste zlokalizowane są pomiędzy komórkami śródbłonka i hepatocytami (rysunek B). Lipopolisacharyd łączy się z receptorem CD14 na powierzchni komórek Kupffera, który po połączeniu z receptorem Toll-like TLR4 silnie aktywuje geny dla licznych cytokin. Oksydacja NADPH uwalnia reaktywne formy tlenu (ROS – *reactive oxygen species*), które aktywują geny dla cytokin wewnątrz komórek Kupffera i mają wpływ na hepatocyty i komórki gwiaździste. Cytokiny takie jak TNF- $\alpha$  wykazują zarówno działanie miejscowe (parakryne) na hepatocyty, jak i systemowe, które przejawia się gorączką, jądłowstrętem i utratą masy ciała. Interleukina 8 i białko chemotaksji monocytów 1 (MCP-1) powodują migrację neutrofilów i makrofagów. Płytkopochodny czynnik wzrostu (PDGF) i transformujący czynnik wzrostu  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) biorą udział w aktywacji, migracji i proliferacji wątrobowych komórek gwiaździstych, nasilając proces włóknienia w wątrobie. W hepatocytach etanol jest przekształcany do aldehydu octowego przez obecny w cytozolu enzym – dehydrogenazę alkoholową (ADH) – oraz enzymy mikrosomalne cytochromu P-450 2E1 (CYP2E1) (rysunek C). Aldehyd octowy jest następnie przekształcany do octanu. Produktem tych reakcji jest NADH, ponadto hamują one procesy utleniania triglicerydów i kwasów tłuszczowych. Reaktywne formy tlenu uwalniane przez CYP2E1 i mitochondria powodują peroksydację lipidów i powstawanie karbonylowanych protein. Produkty peroksydacji lipidów mogą łączyć się z aldehydem octowym i proteinami, tworząc teozogeny, które stymulują reakcje autoimmunologiczne. Hamowanie proteasomu zmniejsza katabolizm uszkodzonych białek, powodując akumulację cytokera-  
tyny i powstawanie ciałek Mallory'ego. Zmniejszenie aktywności enzymów konwertujących homocysteinę do metioniny prowadzi do wzrostu stężenia homocysteinę i uszkodzenia siateczki śródplazmatycznej. Białko wiążące element regulujący sterole 1c (SREBP-1c) jest uwalniane z siateczki śródplazmatycznej w wyniku jej uszkodzenia i może inicjować transkrypcję genów istotnych dla procesów syntezy triglicerydów i kwasów tłuszczowych. Zmniejszenie wiązania receptorów aktywowanych przez proliferatory peroksyosomów  $\alpha$  (PPAR- $\alpha$ ) z DNA redukuje ekspresję genów biorących udział w utlenianiu kwasów tłuszczowych. Zmniejszeniu ulega transport glutationu z cytozolu do mitochondriów. Aktywacja receptora Fas i receptora TNF-1 (TNF-R1) pobudza kaspazę 8, prowadząc do uszkodzenia mitochondrium i otwarcia kanałów mitochondrialnych MTP, uwalniania cytochromów c oraz aktywacji kaspaz, a w rezultacie do apoptozy. Aktywacja TNF-R1 powoduje z kolei stymulację czynnika jądrowego  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) i ekspresję genów warunkujących przeżycie komórki. Na rysunkach B i C linie ciągłe oznaczają potwierdzone ścieżki sygnałowe, natomiast linie przerywane – ścieżki poznane tylko częściowo bądź prawdopodobnie. ALDH – dehydrogenaza aldehydowa, AMPK – kinaza białkowa aktywowana przez AMP, EGR1 – białko odpowiedzi wczesnego wzrostu, ERK – kinaza regulowana przez sygnały zewnątrzkomórkowe, FA – kwasy tłuszczowe, GSH – glutation, MAA – addukt aldehydu dwumalonowego i aldehydu octowego, SAH – S-adenozylhomocysteina, SAME – S-adenozyl-L-metionina, TRIF – białko zawierające domenę TIR indukujące interferon  $\beta$ , MCP-1 – białko chemotaksji monocytów 1.

możliwe było przyłączenie kompleksu LPS–białko wiążące LPS.<sup>34,42,43</sup> Do ścieżek sygnałowych TLR4 zaliczamy aktywację białka odpowiedzi wczesnego wzrostu (EGR1) – czynnika transkrypcyjnego zawierającego tzw. palce cynkowe, czynnika jądrowego  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) oraz cząsteczki adaptorowej TLR4 zwanej białkiem zawierającym domenę TIR (*Toll-interleukin-1-receptor*) indukującym interferon  $\beta$  (TRIF).<sup>44,45</sup> EGR1 odgrywa ważną rolę w stymulowanej przez LPS produkcji czynnika martwicy nowotworu  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ); u myszy brak tego białka zapobiega powstawaniu indukowanego przez alkohol uszkodzenia wątroby. Ścieżki sygnałowe zależne od TRIF (oprócz szlaku zależnego od białka różnicowania szlaku białokrwinkowego [MyD88]) pośredniczą w rozwoju indukowanego alkoholem uszkodzenia wątroby za pomocą TLR4.<sup>46</sup> Białko MyD88 jest cząstką adaptorową pośredniczącą w wielu ścieżkach sygnałowych TLR-zależnych.

Spożycie alkoholu zwiększa wydzielanie markerów stresu oksydacyjnego u człowieka, najwyższe ich stężenia stwierdza się u osób z alkoholowym zapaleniem wątroby.<sup>47</sup> Badania na myszach i szczurach pokazują, że aktywowane komórki Kupffera i hepatocyty są źródłem wolnych rodników (szczególnie reaktywnych form tlenu) produkowanych w reakcji na krótko- bądź długoterminową ekspozycję na alkohol.<sup>48,49</sup> Stres oksydacyjny przynajmniej w części – w wyniku działania cytochromu P-450 2E1<sup>50,51</sup> prowadzącego do niszczenia mitochondriów, aktywacji apoptozy indukowanej uszkodzeniem siateczki śródplazmatycznej oraz nasilenia syntezy lipidów – jest odpowiedzialny za indukowane alkoholem uszkodzenie wątroby.<sup>52,53</sup>

TNF- $\alpha$  produkowany przez komórki Kupffera wydaje się odgrywać pierwszoplanową rolę w patogenezie alkoholowego zapalenia wątroby. Stężenie krążącego TNF- $\alpha$  jest wyższe u chorych z alkoholowym zapaleniem wątroby niż u osób stale nadużywających alkoholu z nieaktywną marskością wątroby oraz bez chorób wątroby, a także u osób niepijących i bez choroby wątroby.<sup>54</sup> Wysokie stężenie TNF- $\alpha$  jest ściśle związane ze śmiertelnością wśród chorych na alkoholowe zapalenie wątroby.<sup>54</sup> W jednym z badań wykazano wyższą ekspresję genu TNF- $\alpha$  u pacjentów z ciężkim alkoholowym zapaleniem wątroby.<sup>55</sup> Uszkodzenie wątroby było znacznie mniejsze, gdy po podaniu alkoholu i tłuszczu myszom i szczurom z wyłączonym genem receptora TNF-R1 stosowano u nich związki o działaniu anty-TNF- $\alpha$  bądź talidomid (zmniejsza on produkcję TNF- $\alpha$ ).<sup>56-58</sup>

Efekt hepatotoksyczny zależny od TNF- $\alpha$  jest wywierany za pośrednictwem receptora TNF-R1 (ryc. 2C).<sup>56</sup> Zdolność peroksydacyjna TNF- $\alpha$  jest ograniczona do mitochondriów i nasila się w stanach zmniejszenia puli mitochondrialnego glutationu będącego skutkiem spożycia alkoholu, co może świadczyć o tym, że punktem docelowym działania TNF- $\alpha$  są właśnie mitochondria.<sup>59,60</sup> Długotrwała ekspozycja na alkohol zaburza stosunek poziomu S-adenozylometioniny do S-adenozylhomocysteiny wewnątrz komórek wątroby.<sup>61,62</sup> Zmniejszenie tego stosunku może prowadzić do alkoholowego uszkodzenia wątroby, ponieważ S-adenozylhomocysteina nasila hepatotoksyczność TNF- $\alpha$ , podczas gdy S-adenozylometionina ją zmniejsza.

Podawanie alkoholu powoduje uwalnianie mitochondrialnych cytochromów c oraz ekspresję ligandu Fas, prowadząc do apopto-

zy hepatocytów na drodze zależnej od aktywacji kaspazy 3.<sup>63</sup> Dodatkowo równoczesna aktywacja sygnałów apoptotycznych TNF- $\alpha$  i Fas-zależnych może prowadzić do zwiększenia wrażliwości hepatocytów na uszkodzenie w wyniku zwiększenia liczby aktywowanych komórek NK w wątrobie.<sup>64</sup>

## Leczenie alkoholowego zapalenia wątroby

Terapia alkoholowego zapalenia wątroby obejmuje typowe monitorowanie stanu chorego ze zdekompensowaną niewydolnością wątroby, a także wykonywanie badań ukierunkowanych na konkretną przyczynę tego powikłania (tab. 2). Postępowanie lecznicze obejmuje leczenie wodobrzusza (ograniczenie podaży soli, stosowanie leków moczopędnych) oraz encefalopatii wątrobowej (laktuloza, leki przeciwbakteryjne podawane w celu ograniczania liczby bakterii jelitowych). Leki przeciwbakteryjne do terapii zakażeń należy wybierać na podstawie wyników badań antybiotykowrażliwości wyizolowanych szczepów bakteryjnych. Może być konieczne wprowadzenie żywienia dojelitowego, ponieważ pacjenci często chorują też na anoreksję. Zaleca się dzienną podaż białka w ilości 1,5 g/kg m.c, nawet u chorych z encefalopatią wątrobową. Tiaminę i inne witaminy należy podawać zgodnie z normami Dietary Reference Intakes [rekomendacje dotyczące żywienia opracowane przez Institute of Medicine amerykańskiej National Academy of Sciences, stosowane w USA i Kanadzie – przyp. red.].<sup>80</sup> W leczeniu delirium tremens i ostrego zespołu abstynencyjnego stosuje się krótkodziałające benzodiazepiny (mimo ich potencjalnego efektu nasilającego encefalopatię).<sup>81</sup> W zespole wątrobowo-nerkowym należy stosować albuminy i leki o działaniu kurczącym naczynia krwionośne (np. terlipresyna, midodryna, oktreatyd, noradrenalina).<sup>82-84</sup>

## Abstynencja alkoholowa

Natychmiastowe, dożywnie odstawienie alkoholu jest niezwykle istotne w zapobieganiu rozwojowi alkoholowego zapalenia wątroby. Aby zaplanować indywidualne wsparcie psychologiczne i socjalne dla każdego pacjenta z alkoholowym zapaleniem wątroby, który zaprzestaje pić alkohol, konsultujemy się ze specjalistami w dziedzinie leczenia uzależnień.<sup>65</sup> Jak dotąd nie przeprowadzono badań oceniających skuteczność leków zmniejszających chęć picia alkoholu u chorych z alkoholowym zapaleniem wątroby, jednak w świetle ostatnich doniesień baklofen (agonista receptorów GABA B) ułatwia zachowanie krótkoterminowej abstynencji u aktywnych alkoholików z alkoholową marskością wątroby.<sup>85</sup> Charakteryzuje się on również korzystnym profilem bezpieczeństwa. Bezpieczeństwo stosowania akamprozatu i naltreksonu u chorych z alkoholowym uszkodzeniem wątroby nie zostało jak dotąd potwierdzone.

## Kortykosteroidy

Kortykosteroidy ograniczają proces zapalny, częściowo dzięki zdolności hamowania działania czynników transkrypcyjnych, takich jak białko AP-1 czy NF- $\kappa$ B.<sup>86</sup> W alkoholowym zapaleniu wątroby skutkiem tego procesu jest redukcja stężenia krążących

cytokin prozapalnych – IL-8 i TNF- $\alpha$  – oraz rozpuszczalnych cząsteczek adhezji międzykomórkowej I w naczyniach żylnych wątroby, a także zmniejszenie ekspresji cząsteczek adhezji międzykomórkowej I na błonie hepatocytów.<sup>87,88</sup>

Stosowanie kortykosteroidów w leczeniu alkoholowego zapalenia wątroby budzi kontrowersje z powodu rozbieżnych wyników poszczególnych badań klinicznych i metaanaliz.<sup>66-69</sup> W najnowszej metaanalizie nie potwierdzono korzystnego efektu stosowania kortykosteroidów, chociaż sami autorzy zauważają, że analizowane dowody są niepełnowartościowe ze względu na występujące w badaniach klinicznych różnice i duże ryzyko stronniczości.<sup>69</sup> Mimo to w omawianej metaanalizie wykazano, że w badaniach, do których kwalifikowano chorych na podstawie wartości wskaźnika rokowniczego Maddreya ( $\geq 32$ ) i obecności encefalopatii wątrobowej, a także w badaniach zaprojektowanych w sposób wykluczający stronniczość stosowanie kortykosteroidów znacząco zmniejszało umieralność. W powtórnej analizie połączonych wyników trzech przeprowadzonych ostatnio badań, w których chorych leczono za pomocą kortykosteroidów przez 28 dni, wykazano, że odsetek 1-miesięcznych przeżyć u chorych z ciężkim alkoholowym zapaleniem wątroby (wskaźnik rokowniczy Maddreya  $\geq 32$ ) wyniósł 85% w grupie stosujących kortykosteroidy i 65% w grupie kontrolnej ( $p=0,001$ ).<sup>18</sup> U chorych z alkoholowym zapaleniem wątroby najczęściej stosuje się prednizolon w dawce 40 mg/24h przez 28 dni. Następnie lek można odstawić całkowicie<sup>17</sup> lub zmniejszać jego dawkę stopniowo przez 3 tygodnie<sup>66</sup> Wskazania do terapii kortykosteroidami obejmują wartość wskaźnika rokowniczego Maddreya  $\geq 32$  (lub wynik w skali MELD  $\geq 21$ ) po wykluczeniu sepsy i zespołu wątrobowo-nerkowego, przewlekłego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B oraz krwawienia do przewodu pokarmowego. Na pięciu pacjentów leczonych kortykosteroidami w jednym przypadku udaje się zapobiec zgonowi chorego.<sup>70</sup>

Według niektórych danych decyzję o tym, czy przerwać leczenie prednizolonom z powodu braku skuteczności takiego postępowania, można podjąć na podstawie wyniku uzyskanego po 7 dniach leczenia w modelu Lille ([www.lillemodel.com](http://www.lillemodel.com)). Wskaźnik Lille  $>0,45$  wskazuje na brak reakcji na leczenie kortykosteroidami i oznacza, że odsetek 6-miesięcznego przeżycia wynosi  $<25\%$ .

Niestety, u prawie 40% chorych na alkoholowe zapalenie wątroby terapia kortykosteroidami jest nieskuteczna. W tej grupie chorych nieskuteczne są żadne inne leki, łącznie z pentoksyfiliną (patrz poniżej).<sup>89</sup>

Dopóki nie zostaną opracowane inne metody identyfikacji chorych obciążonych wysokim ryzykiem zgonu w krótkim czasie, u chorych ze wskaźnikiem rokowniczym Maddreya  $< 32$  lub wynikiem w skali MELD  $< 21$  nie należy stosować kortykosteroidów.

## Pentoksyfilina

W kontrolowanym badaniu klinicznym przeprowadzonym z randomizacją wykazano, że pentoksyfilina, inhibitor fosfodiesterazy o wielokierunkowym działaniu (m.in. modulacja transkrypcji genu TNF- $\alpha$ ), zmniejsza krótkoterminową umieralność chorych



z alkoholowym zapaleniem wątroby. W badaniu tym 101 pacjentów ze wskaźnikiem rokowniczym Maddreya wynoszącym  $\geq 32$  przydzielono do grupy otrzymującej placebo lub 400 mg pentoksyfiliny trzy razy dziennie przez 28 dni.<sup>71</sup> Żaden chory nie stosował kortykosteroidów. 12 spośród 49 (24%) chorych leczonych pentoksyfiliną oraz 24 spośród 52 (46%) pacjentów z grupy otrzymującej placebo zmarło w początkowej fazie leczenia ( $p < 0,01$ ). Zespół wątrobowo-nerkowy był przyczyną zgonu 6 z 12 (50%) chorych w grupie otrzymującej pentoksyfilinę i 22 spośród 24 (92%) osób w grupie kontrolnej. Co ciekawe, wielokrotnie oznaczane stężenie TNF- $\alpha$  nie różniło się istotnie pomiędzy grupami, co sugerowałoby, że działanie pentoksyfiliny w alkoholowym zapaleniu wątroby jest niezależne od TNF- $\alpha$ . Według nas stosowanie kortykosteroidów hamuje proces zapalny w wątrobie, podczas gdy korzystny efekt działania pentoksyfiliny polega raczej na zapobieganiu wystąpieniu zespołu wątrobowo-nerkowego. Mimo braku dalszych badań, które potwierdziłyby skuteczność pentoksyfiliny, u wybranych pacjentów warto rozważyć stosowanie tego leku.

### Terapia anty-TNF- $\alpha$

Ostatnio poddano badaniom dwa leki hamujące prozapalną aktywność czynnika martwicy nowotworu – infliksymab i etanercept – w celu stwierdzenia ich skuteczności w leczeniu chorych na alkoholowe zapalenie wątroby. Trzy niewielkie, wstępne badania nad infliksymabem (dwa przeprowadzone bez randomizacji i jedno z randomizacją) przyniosły zachęcające wyniki, wskazując na konieczność przeprowadzenia większego badania oceniającego skuteczność tego leku.<sup>90-92</sup> Przeprowadzono więc kontrolowane badanie z randomizacją, w którym chorym na ciężkie alkoholowe zapalenie wątroby (wskaźnik Maddreya  $\geq 32$ ) podawano dożylnie infliksymab z prednizolonem bądź placebo w skojarzeniu z prednizolonem.<sup>72</sup> Na skutek pojawienia się niezależnych danych badanie to zostało jednak przerwane we wczesnej fazie przez komisję nadzorującą bezpieczeństwo z uwagi na znaczącą liczbę ciężkich powikłań infekcyjnych i nieznaczny wzrost umieralności w grupie stosującej infliksymab. Zastosowaną dawkę leku (wlew dożylny, 10 mg/kg m.c. trzy razy dziennie w 1., 14. i 28. dniu leczenia) jednoznacznie oceniono jako zbyt dużą w porównaniu z podawaną w innych badaniach jednorazową dawką 5 mg/kg m.c.

Etanercept, jak wykazano w niewielkim badaniu pilotażowym,<sup>93</sup> zwiększał krótkoterminowe przeżycie chorych na alkoholowe zapalenie wątroby, jednak w kolejnym randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo, które przeprowadzili ci sami autorzy, wykazano mniejszy odsetek 6-miesięcznych przeżyć w grupie leczonych etanerceptem niż w grupie kontrolnej.<sup>73</sup> Uważamy, że z wyjątkiem badań klinicznych nie należy stosować leków o działaniu anty-TNF- $\alpha$  w leczeniu chorych na alkoholowe zapalenie wątroby.

### Leczenie żywieniowe

Wszyscy chorzy na alkoholowe zapalenie wątroby są niedożywieni<sup>74</sup> i ryzyko zgonu jest u nich silnie związane ze stopniem tego stanu.<sup>75</sup> Żywnienie pozajelitowe i dojelitowe poprawia stan odżywienia

chorych, jednak nie wpływa na zwiększenie odsetka długoterminowych przeżyć.<sup>76</sup> W badaniu przeprowadzonym z randomizacją, kontrolowanym placebo porównywano efekt leczniczy żywienia dojelitowego przez sondę (2000 kcal/24h) z terapią prednizolonem (40 mg/24h) przez 28 dni w grupie 71 chorych na ciężkie alkoholowe zapalenie wątroby. Odsetek przeżyć w obydwu grupach zarówno po zakończeniu badania, jak i po roku był podobny, co sugeruje, że u wybranych pacjentów leczenie żywieniowe jest równie skuteczne jak terapia kortykosteroidami.<sup>94</sup>

### Inne leki

Steroidy anaboliczne o działaniu androgennym, zwiększające masę mięśniową u zdrowych osób, nie wydłużają czasu przeżycia u chorych na alkoholowe zapalenie wątroby.<sup>77</sup> Choć alkoholowa choroba wątroby jest związana z nasilonym stresem oksydacyjnym, badania nad zastosowaniem antyoksydantów, takich jak witamina E czy sylimaryna (aktywny składnik mlecza ostropestu plamistego), nie wykazały ich korzystnego wpływu na przeżycie chorych na alkoholowe zapalenie wątroby ani pacjentów z alkoholową marskością wątroby.<sup>78,79</sup> U pacjentów z alkoholowym zapaleniem wątroby nieskuteczne okazało się zarówno leczenie kolchicyną i propylotiouracylem (formy doustne), jak i połączone podania dożylnie insuliny i glukagonu.

### Przeszczepianie wątroby

Uważa się, że alkoholowe zapalenie wątroby jest bezwzględny przeciwwskazaniem do przeszczepienia tego narządu.<sup>95,96</sup> Zwykle dotyczy bowiem chorych pijących bezpośrednio przed przyjęciem do szpitala, a u wielu z nich abstynencja wpływa na cofanie się zmian. W USA w wielu programach transplantologicznych wymagany jest 6-miesięczny okres abstynencji przed ewentualnym zakwalifikowaniem chorego na alkoholowe zapalenie wątroby do przeszczepienia.<sup>97</sup> Niestety, wielu chorych umiera w trakcie tego półroczia, a tych, u których następuje zdrowienie wskutek intensywnego leczenia zachowawczego, można zidentyfikować na długo przed upływem 6 miesięcy. Veldt i wsp. sugerują, że u chorych z uszkodzeniem wątroby na skutek alkoholowej choroby wątroby, których stan nie ulega poprawie po 3 miesiącach abstynencji, rokowanie dotyczące przeżycia jest złe.<sup>98</sup> Ośrodki transplantologiczne stają więc często przed dylematem, jak postępować w przypadkach alkoholików z ciężkim alkoholowym zapaleniem wątroby, których stan mimo abstynencji, terapii za pomocą kortykosteroidów, leczenia żywieniowego i stosowania innych metod leczenia się pogarsza. Możliwy powrót chorych do aktywnego alkoholizmu po zabiegu przeszczepienia wątroby również stanowi problem.

### Wnioski

Rozpoznanie alkoholowego zapalenia wątroby ustala się na podstawie stwierdzenia w wywiadzie spożywania dużych ilości alkoholu, obecności żółtaczki i braku innych prawdopodobnych przyczyn zapalenia wątroby. Biopsja wątroby jest wartościowym badaniem diagnostycznym, jednak nie trzeba jej wykonywać ani

w celu określenia rokowania, ani ustalenia długości poprzedzającego chorobę okresu picia lub abstynencji. Odstawienie alkoholu jest podstawowym warunkiem zdrowienia pacjentów. Chorzy niedożywieni winni otrzymywać odpowiednie leczenie żywieniowe uwzględniające zapotrzebowanie kaloryczne i konieczne ilości protein. Pacjenci z ciężkim alkoholowym zapaleniem wątroby (wskaźnik rokowniczy Maddreya  $\geq 32$  i wynik w skali MELD  $\geq 21$ ), u których nie rozwinęła się sepsa, powinni być leczeni prednizolonem w dawce 40 mg/24h przez 28 dni. Jeżeli po 7 dniach terapii chorzy w modelu Lille otrzymają wynik  $>0,45$ , można założyć, że leczenie steroidami będzie u nich nieskuteczne. W związku z tym należy u nich rozważyć zmianę prednizolonu na pentoksyfilinę. Jeśli z uwagi na sytuację kliniczną lekarz obawia się zastosowania kortykosteroidu, pentoksyfilina może się okazać przydatna w zapobieganiu wystąpienia zespołu wątrobowo-nerkowego, który może prowadzić do zgonu. Jak dotąd nie oceniono skuteczności skojarzenia w terapii kortykosteroidów i pentoksyfiliny, dlatego warto byłoby przeprowadzić kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją. Pacjentów z łagodniejszymi postaciami alkoholowego zapalenia wątroby, u których szanse krótkoterminowego przeżycia ocenia się na ponad 90%, nie należy leczyć

kortykosteroidami, ponieważ ryzyko wystąpienia ciężkich powikłań, takich jak infekcje układowe, przewyższa zdecydowanie spodziewane korzyści.<sup>18</sup> Dobrze byłoby ponadto przeprowadzić prawidłowo zaprojektowane badania oceniające możliwość przeszczepienia wątroby u starannie wyselekcjonowanych chorych z ciężkim alkoholowym zapaleniem wątroby, u których intensywne leczenie zachowawcze jest nieskuteczne.

#### Oświadczenie

Dr Lucey otrzymuje honoraria konsultanckie od firmy Astellas Pharma oraz granty od firm Bristol-Myers Squibb, Human Genom Sciences, Integrated Therapeutics, Salix, Vertex, Roche, Schering-Plough oraz Idenix; dr Mathurin otrzymuje honoraria konsultanckie od firm: Vertex, Sanofi-Aventis, Gilead, Roche, Schering-Plough, Bristol-Myers Squibb i Bayer HealthCare oraz honoraria za wykłady od firm Roche, Gilead, Schering-Plough, Bristol-Myers Squibb i Bayer HealthCare; dr Morgan otrzymuje honoraria konsultanckie od Gilead, Roche i Vertex oraz honoraria za wykłady od Roche, Schering-Plough i Vertex. Nie zgłoszono żadnego potencjalnego konfliktu interesów w związku z niniejszym artykułem.

Adres do korespondencji: dr Michael R. Lucey, Section of Gastroenterology and Hepatology, H6/516 CSC, University of Wisconsin Hospitals and Clinics, 600 Highland Ave, Madison, WI 53792, USA. E-mail: mrl@medicine.wisc.edu.

From The New England Journal of Medicine 2009;360:2758-69. Translated and reprinted in its entirety by permission of the Massachusetts Medical Society. Copyright 2010 © Massachusetts Medical Society. All Rights Reserved.

#### Piśmiennictwo:

1. Alcohol-attributable deaths and years of potential life lost – United States, 2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004;53:866-70.
2. Mokdad AH, Marks JS, Stroup DF, Gerberding JL. Actual causes of death in the United States, 2000. *JAMA* 2004;291:1238-45. [Erratum, *JAMA* 2005;293:293-4.]
3. Vaillant GE. The natural history of alcoholism revisited. Boston: Harvard University Press, 1995.
4. Bellentani S, Saccoccio G, Costa G, et al. Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. *Gut* 1997;41:845-50.
5. Becker U, Deis A, Sørensen TI, et al. Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex, and age: a prospective population study. *Hepatology* 1996;23:1025-9.
6. de Alwis W, Day CP. Genetics of alcoholic liver disease and nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 2007;27:44-54.
7. Nishiguchi S, Kuroki T, Yabusako T, et al. Detection of hepatitis C virus antibodies and hepatitis C virus RNA in patients with alcoholic liver disease. *Hepatology* 1991;14:985-9.
8. Tei 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.
9. Naveau S, Giraud V, Borotto E, Aubert A, Capron F, Chaput JC. Excess weight risk factor for alcoholic liver disease. *Hepatology* 1997;25:108-11.
10. Cohen JA, Kaplan MM. The SGOT/SGPT ratio — an indicator of alcoholic liver disease. *Dig Dis Sci* 1979;24:835-8.
11. Vech RL, Lumeng L, Li TK. Vitamin B6 metabolism in chronic alcohol abuse: the effect of ethanol oxidation on hepatic pyridoxal 5-phosphate metabolism. *J Clin Invest* 1975;55:1026-32.
12. Ludwig S, Kaplowitz N. Effect of pyridoxine deficiency on serum and liver transaminases in experimental liver injury in the rat. *Gastroenterology* 1980;79:545-9.
13. Matloff DS, Selinger MJ, Kaplan MM. Hepatic transaminase activity in alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 1980;78:1389-92.
14. Mutimer DJ, Burra P, Neuberger JM, et al. Managing severe alcoholic hepatitis complicated by renal failure. *Q J Med* 1993;86:649-56.
15. MacSween RN, Burt AD. Histologic spectrum of alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 1986;6:221-32.
16. Alexander JF, Lischner MW, Galambos JT. Natural history of alcoholic hepatitis. II. The long-term prognosis. *Am J Gastroenterol* 1971;56:515-25.
17. 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.
18. Mathurin P, Mendenhall CL, Carithers RL Jr, et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis (AH): individual data analysis of the last three randomized placebo controlled double blind trials of corticosteroids in severe AH. *J Hepatol* 2002;36:480-7.
19. Orrego H, Blake JE, Blendis LM, Kapur BM, Israel Y. Reliability of assessment of alcohol intake based on personal interview in a liver clinic. *Lancet* 1979;2:1354-6.
20. Lucey MR, Connor JT, Boyer T, Henderson JM, Rikkens L. Alcohol consumption by cirrhotic subjects: patterns of use and effects on liver function. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1698-706.
21. 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.
22. Han SH, Rice S, Cohen SM, Reynolds TB, Fong TL. Duplex Doppler ultrasound of the hepatic artery in patients with acute alcoholic hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2002;34:573-7.
23. Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, Weber FL Jr, Mezey E, White RI Jr. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1978;75:193-9.
24. Forrest EH, Evans CD, Stewart S, et al. Analysis of factors predictive of mortality in alcoholic hepatitis and derivation and validation of the Glasgow alcoholic hepatitis score. *Gut* 2005;54:1174-9.
25. Dunn W, Jamil LH, Brown LS, et al. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2005;41:353-8.
26. Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, et al. The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology* 2007;45:1348-54.
27. Forrest EH, Morris AJ, Stewart S, et al. The Glasgow alcoholic hepatitis score identifies patients who may benefit from corticosteroids. *Gut* 2007;56:1743-6.
28. Srikrishna W, Kyulo NL, Runyon BA, Hu KQ. MELD score is a better prognostic model than Child-Turcotte-Pugh score or Discriminant Function score in patients with alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2005;42:700-6.
29. You M, Crabb DW. Recent advances in alcoholic liver disease II. Minireview: molecular mechanisms of alcoholic fatty liver. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004;287:G1-6.
30. Fischer M, You M, Matsumoto M, Crabb DW. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha) agonist treatment reverses PPARalpha dysfunction and abnormalities in hepatic lipid metabolism in ethanol-fed mice. *J Biol Chem* 2003;278:27997-8004.
31. You M, Matsumoto M, Pacold CM, Cho WK, Crabb DW. The role of AMP-activated protein kinase in the action of ethanol in the liver. *Gastroenterology* 2004;127:1798-808.
32. Ji C, Chan C, Kaplowitz N. Predominant role of sterol response element binding proteins (SREBP) lipogenic pathways in hepatic steatosis in the murine intragastric ethanol feeding model. *J Hepatol* 2006;45:717-24.
33. Tsukamoto H, Reidelberger RD, French SW, Largman C. Long-term cannulation model for blood sampling and intragastric infusion in the rat. *Am J Physiol* 1984;247:R595-R599.
34. Uesugi T, Froh M, Arteel GE, Bradford BU, Thurman RG. Toll-like receptor 4 is involved in the mechanism of early alcohol-induced liver injury in mice. *Hepatology* 2001;34:101-8.
35. Wiest R, Garcia-Tsao G. Bacterial translocation (BT) in cirrhosis. *Hepatology* 2005;41:422-33.
36. Nanji AA, Khettry U, Sadrzadeh SM. Lactobacillus feeding reduces endotoxemia and severity of experimental alcoholic liver (disease). *Proc Soc Exp Biol Med* 1994;205:243-7.
37. Adachi Y, Moore LE, Bradford BU, Gao W, Thurman RG. Antibiotics prevent liver injury in rats following long-term exposure to ethanol. *Gastroenterology* 1995;108:218-24.

38. Bjarnason I, Peters TJ, Wise RJ. The leaky gut of alcoholism: possible route of entry for toxic compounds. *Lancet* 1984;1:179-82.
39. Urbaschek R, McCuskey RS, Rudi V, et al. Endotoxin, endotoxin-neutralizing capacity, sCD14, sICAM-1, and cytokines in patients with various degrees of alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25:261-8.
40. Uesugi T, Froh M, Arteel GE, et al. Role of lipopolysaccharide-binding protein in early alcohol-induced liver injury in mice. *J Immunol* 2002;168:2963-9.
41. Adachi Y, Bradford BU, Gao W, Bojes HK, Thurman RG. Inactivation of Kupffer cells prevents early alcohol-induced liver injury. *Hepatology* 1994;20:453-60.
42. Akira S, Takeda K, Kaisho T. Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity. *Nat Immunol* 2001;2:675-80.
43. Yin M, Bradford BU, Wheeler MD, et al. Reduced early alcohol-induced liver injury in CD14-deficient mice. *J Immunol* 2001;166:4737-42.
44. McMullen MR, Pritchard MT, Wang Q, Millward CA, Croniger CM, Nagy LE. Early growth response-1 transcription factor is essential for ethanol-induced fatty liver injury in mice. *Gastroenterology* 2005;128:2066-76.
45. Zhao XJ, Dong Q, Bindas J, et al. TRIF and IRF-3 binding to the TNF promoter results in macrophage TNF dysregulation and steatosis induced by chronic ethanol. *J Immunol* 2008;181:3049-56.
46. Hritz I, Mandrekar P, Velayudham A, et al. The critical role of toll-like receptor (TLR) 4 in alcoholic liver disease is independent of the common TLR adapter MyD88. *Hepatology* 2008;48:1224-31.
47. Meagher EA, Barry OP, Burke A, et al. Alcohol-induced generation of lipid peroxidation products in humans. *J Clin Invest* 1999;104:805-13.
48. Bailey SM, Cunningham AC. Acute and chronic ethanol increases reactive oxygen species generation and decreases viability in fresh, isolated rat hepatocytes. *Hepatology* 1998;28:1318-28.
49. Kamimura S, Gaal K, Britton RS, Bacon BR, Triadafilopoulos G, Tsukamoto H. Increased 4-hydroxynonenal levels in experimental alcoholic liver disease: association of lipid peroxidation with liver fibrogenesis. *Hepatology* 1992;16:448-53.
50. Lu Y, Zhuge J, Wang X, Bai J, Cederbaum AI. Cytochrome P450 2E1 contributes to ethanol-induced fatty liver in mice. *Hepatology* 2008;47:1483-94.
51. Mansouri A, Gao W, De Kerguenec C, et al. An alcoholic binge causes massive degradation of hepatic mitochondrial DNA in mice. *Gastroenterology* 1999;117:181-90.
52. Ji C, Kaplowitz N. Biotaine decreases hyperhomocysteinemia, endoplasmic reticulum stress, and liver injury in alcohol-fed mice. *Gastroenterology* 2003;124:1488-99.
53. Yin M, Gäbele E, Wheeler MD, et al. Alcohol-induced free radicals in mice: direct toxicants or signaling molecules? *Hepatology* 2001;34:935-42.
54. 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.
55. Colmenero J, Bataller R, Sanchez-Bru P, et al. Hepatic expression of candidate genes in patients with alcoholic hepatitis: correlation with disease severity. *Gastroenterology* 2007;132:687-97.
56. Yin M, Wheeler MD, Kono H, et al. Essential role of tumor necrosis factor alpha in alcohol-induced liver injury in mice. *Gastroenterology* 1999;117:942-52.
57. Iimuro Y, Gallucci RM, Luster MI, Kono H, Thurman RG. Antibodies to tumor necrosis factor alpha attenuate hepatic necrosis and inflammation caused by chronic exposure to ethanol in the rat. *Hepatology* 1997;26:1530-7.
58. Enomoto N, Takei Y, Hirose M, et al. Thalidomide prevents alcoholic liver injury in rats through suppression of Kupffer cell sensitization and TNF-alpha production. *Gastroenterology* 2002;123:291-300.
59. Neuman MG, Shear NH, Bellentani S, Tiribelli C. Role of cytokines in ethanol-induced cytotoxicity in vitro in Hep G2 cells. *Gastroenterology* 1998;115:157-66.
60. Román J, Colell A, Blasco C, et al. Differential role of ethanol and acetaldehyde in the induction of oxidative stress in HEP G2 cells: effect on transcription factors AP-1 and NF-kappaB. *Hepatology* 1999;30:1473-80.
61. Lu SC, Huang ZZ, Yang H, Mato JM, Avila MA, Tsukamoto H. Changes in methionine adenosyltransferase and S-adenosylmethionine homeostasis in alcoholic rat liver. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000;279:G178-G185.
62. Song Z, Zhou Z, Uriarte S, et al. S-adenosylhomocysteine sensitizes to TNF-alpha hepatotoxicity in mice and liver cells: a possible etiological factor in alcoholic liver disease. *Hepatology* 2004;40:989-97.
63. Zhou Z, Sun X, Kang YJ. Ethanol-induced apoptosis in mouse liver: Fasand cytochrome c-mediated caspase-3 activation pathway. *Am J Pathol* 2001;159:329-38.
64. Minagawa M, Deng Q, Liu ZX, Tsukamoto H, Dennert G. Activated natural killer T cells induce liver injury by Fas and tumor necrosis factor-alpha during alcohol consumption. *Gastroenterology* 2004;126:1387-99.
65. 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.
66. Imperiale TF, McCullough AJ. Do corticosteroids reduce mortality from alcoholic hepatitis? A meta-analysis of the randomized trials. *Ann Intern Med* 1990;113:299-307.
67. Christensen E, Gluud C. Glucocorticosteroids are not effective in alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3065-6.
68. Imperiale TF, O'Connor JB, McCullough AJ. Corticosteroids are effective in patients with severe alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3066-8.
69. Rambaldi A, Saconato HH, Christensen E, Thorlund K, Wetterslev J, Gluud C. Systematic review: glucocorticosteroids for alcoholic hepatitis – a Cochrane Hepato-Biliary Group systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomized clinical trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:1167-78.
70. O'Shea R, McCullough AJ. Steroids or cocktails for alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2006;44:633-6.
71. 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.
72. Naveau S, Chollet-Martin S, Dharancy S, et al. A double-blind randomized controlled trial of infliximab associated with prednisolone in acute alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2004;39:1390-7.
73. Boetticher NC, Peine CJ, Kwo P, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of etanercept in the treatment of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 2008;135:1953-60.
74. Mendenhall CL, Anderson S, Weesner RE, Goldberg SJ, Croic KA. Protein-calorie malnutrition associated with alcoholic hepatitis. *Am J Med* 1984;76:211-22.
75. 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.
76. Stickef F, Hoehn B, Schuppan D, Seitz HK. Nutritional therapy in alcoholic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:357-73.
77. Mendenhall CL, Anderson S, Garcia-Pont P, et al. Short-term and long-term survival in patients with alcoholic hepatitis treated with oxandrolone and prednisolone. *N Engl J Med* 1984;311:1464-70.
78. Mezey E, Potter JJ, Rennie-Tankersley L, Caballeria J, Pares A. A randomized placebo controlled trial of vitamin E for alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2004;40:40-6.
79. Pares A, Planas R, Torres M, et al. Effects of silymarin in alcoholic patients with cirrhosis of the liver: results of a controlled, double-blind, randomized and multicenter trial. *J Hepatol* 1998;28:615-21.
80. Barr SI. Applications of Dietary Reference Intakes in dietary assessment and planning. *Appl Physiol Nutr Metab* 2006;31:66-73.
81. Kosten TR, O'Connor PG. Management of drug and alcohol withdrawal. *N Engl J Med* 2003;348:1786-95.
82. Sanyal AJ, Boyer T, Garcia-Tsao G, et al. A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome. *Gastroenterology* 2008;134:1360-8.
83. Lim JK, Groszmann RJ. Vasoconstrictor therapy for the hepatorenal syndrome. *Gastroenterology* 2008;134:1608-11.
84. Angeli P, Volpin R, Gerunda G, et al. Reversal of type 1 hepatorenal syndrome with the administration of midodrine and octreotide. *Hepatology* 1999;29:1690-7.
85. 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: randomized, double-blind controlled study. *Lancet* 2007;370:1915-22.
86. Barnes PJ, Karin M. Nuclear factor-kappaB: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N Engl J Med* 1997;336:1066-71.
87. Spahr L, Rubbia-Brandt L, Pugin J, et al. Rapid changes in alcoholic hepatitis histology under steroids: correlation with soluble intercellular adhesion molecule-1 in hepatic venous blood. *J Hepatol* 2001;35:582-9.
88. Tadeb J, Mathurin P, Elbim C, et al. Blood neutrophil functions and cytokine release in severe alcoholic hepatitis: effect of corticosteroids. *J Hepatol* 2000;32:579-86.
89. Louvet A, Diaz E, Dharancy S, et al. Early switch to pentoxifylline in patients with severe alcoholic hepatitis is inefficient in non-responders to corticosteroids. *J Hepatol* 2008;48:465-70.
90. Spahr L, Rubbia-Brandt L, Frossard JL, et al. Combination of steroids with infliximab or placebo in severe alcoholic hepatitis: a randomized controlled pilot study. *J Hepatol* 2002;37:448-55.
91. Mookerjee RP, Sen S, Davies NA, Hodges SJ, Williams R, Jalan R. Tumor necrosis factor alpha is an important mediator of portal and systemic haemodynamic derangements in alcoholic hepatitis. *Gut* 2003;52:1182-7.
92. Tilg H, Jalan R, Kaser A, et al. Antitumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody therapy in severe alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2003;38:419-25.
93. Menon KV, Stadherr L, Kamath PS, et al. A pilot study of the safety and tolerability of etanercept in patients with alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:255-60.
94. Cabré E, Rodríguez-Iglesias P, Caballería J, et al. Short- and long-term outcome of severe alcohol-induced hepatitis treated with steroids or enteral nutrition: a multicenter randomized trial. *Hepatology* 2000;32:36-42.
95. Lucey MR, Brown KA, Everson GT, et al. Minimal criteria for placement of adults on the liver transplant waiting list: a report of a national conference organized by the American Society of Transplant Physicians and the American Association for the Study of Liver Diseases. *Liver Transpl Surg* 1997;3:628-37.
96. Lucey MR. Liver transplantation for alcoholic liver disease: past, present, and future. *Liver Transpl* 2007;13:190-2.
97. Everhart JE, Beresford TP. Liver transplantation for alcoholic liver disease: a survey of transplantation programs in the United States. *Liver Transpl Surg* 1997;3:220-6.
98. Veldt BJ, Lainé F, Guillygomarc'h A, et al. Indication of liver transplantation in severe alcoholic liver cirrhosis: quantitative evaluation and optimal timing. *J Hepatol* 2002;36:93-8.



### **Komentarz:**

**prof. dr hab. med.**

**Piotr Zaborowski**

**Klinika Chorób Wewnętrznych,  
Gastroenterologii i Hepatologii  
Szpitala Uniwersyteckiego  
Uniwersytetu Warmińsko-  
-Mazurskiego, Olsztyn**

Przeglądowy artykuł „Alkoholowe zapalenie wątroby” został zamieszczony przez redakcję czasopisma „New England Journal of Medicine” w dziale „Postępy medycyny”. Jest poświęcony omówieniu jednego z ciekawszych zagadnień spotykanych w codziennej praktyce klinicznej – wpływowi alkoholu na główny narząd układu trawienego, wątrobę. Nie ulega wątpliwości, że picie alkoholu jest obyczajem mocno zakorzenionym w kulturze zachodniej. O tym, ile i czego się pije, decydują wielowiekowe tradycje i to, z czego w danym regionie wytwarzane są alkohole. Istnieje w związku z tym kultura wina, kultura piwa i kultura wódki. Ich wyróżnienie nie jest pozbawione sensu. Różne trunki zawierają różne stężenia alkoholu: od 5-9% w piwie, 8-20% w winach i porto, do 35-70% w winiakach, koniakach, whisky i wódkach czystych oraz gatunkowych (calvados, śliwowica itp.).

W statystykach towarzyszy ubezpieczeń na życie przyjmuje się, że „bezpieczną” ilością wypijanego alkoholu, która nie zwiększa ryzyka umieralności, jest 10-20 g czystego alkoholu etylowego na dobę. Odpowiada to mniej więcej jednej butelce niewzmocnionego piwa o pojemności 0,33 litra, 1/4 butelki wina i 50-mililitrowemu kieliszкови wódki. Jeśli wziąć pod uwagę statystyki spożycia alkoholu na jednego mieszkańca oraz zmiany wzorców picia, z bardzo dużym prawdopodobieństwem można przyjąć, że te „bezpieczne” ilości są nagminnie przekraczane, i to przez osoby w coraz młodszym wieku. Nie dziwi zatem pierwsza informacja z artykułu, że przeciętny zgon mający u swojego podłoża picie alkoholu oznacza utratę około 30 statystycznych lat życia, a skala problemu w Stanach Zjednoczonych jest liczona na ponad 2 miliony straconych lat życia. Dzieje się tak nie tylko z powodu ostrych i odległych skutków zdrowotnych, ale także z powodu wypadków i nagłych zdarzeń po nadużyciu alkoholu. Bardziej wieloznaczna jest informacja, że u ludzi stale nadużywających alkoholu (angielski termin *heavy drinker* nie ma precyzyjnego odpowiednika w polskiej terminologii medycznej) stosunkowo rzadko pojawia się marskość wątroby. Według wiarygodnych danych z lat 90. ubiegłego wieku nawet u osób pijących więcej niż 120 g czystego alkoholu dziennie odsetek ten nie przekracza 6%. Jeśli przyjąć,

że dodatkowymi czynnikami ryzyka są: wiek, płeć, otyłość i zaburzenia metaboliczne, wysoka częstota występowania zakażeń wirusami zapalenia wątroby w danej populacji oraz niektóre czynniki dziedziczne, to i tak widać wyraźnie, że tylko jedna na szesnaście osób pijących codziennie więcej niż ćwiartkę wódki lub trochę ponad jedną butelkę wina będzie miała marskość wątroby.

Podobnie rzecz ma się z występowaniem alkoholowego zapalenia wątroby. Pojawia się ono dopiero po dziesiątkach lat picia, ze szczytem między 40. a 60. r.ż. Zdarza się też nierzadko, że objawy kliniczne choroby z gwałtownym pojawieniem się żółtaczki, gorączki i cech niewydolności wątroby z wodobrzuszem oraz towarzyszącym obniżeniem masy mięśniowej występują nie w trakcie nasilonego picia, ale po kilku tygodniach od odstawienia alkoholu. Dlaczego? Odpowiedź leży nie tylko w patomechanizmach uszkodzenia wątroby przez alkohol opisanych w dalszej części artykułu. Często traktujemy jednostki nozologiczne jako „były niezależne”. Zapominamy, że alkohol wywołuje bezpośrednie i pośrednie zmiany w przewodzie pokarmowym w zależności od stężenia (rodzaj alkoholu), wypitej objętości oraz licznych okoliczności dodatkowych. Nie tylko wchłanianie, ale także metabolizm alkoholu są różne w zależności od tego, w jakich okolicznościach jest on wypijany, z jedzeniem czy bez, czy jest popijany płynami (i jakim) i w jakim stanie ogólnym jest osoba pijąca. Przy długotrwałym picciu dochodzi nie tylko do uszkodzenia błony śluzowej żołądka, ośrodkowego układu nerwowego, trzustki czy wątroby. Zmiany dotyczą także jakości wydzielania i aktywności enzymów trawiennych, zaburzeń sterowania motoryki, zmian we wchłanianiu jelitowym z całej powierzchni blisko 200-300 m<sup>2</sup>, ale także rzeczy tyleż znanej, ile nagminnie zapomianej – modyfikacji składu mikrobiontycznej flory jelitowej. Układ pokarmowy jest jednym z autonomicznych układów odpornościowych organizmu, a jego sprawność zależy w ogromnej mierze właśnie od biologicznej konkurencji pomiędzy florą własną a drobnoustrojami (niekiedy patogennymi) dostarczonymi z pożywieniem i wodą. W warunkach fizjologicznych wątroba jest nie tylko miejscem przemiany substancji odżywczych, unieczynniania toksyn i syntezy licznych białek oraz związków biologicznie czynnych, lecz także głównym filtrem, który zapobiega rozprzestrzenianiu się antygenów i haptenu powodujących uruchomienie ogólnoustrojowych reakcji odpornościowych. Warto sobie uświadomić, że spośród kilkudziesięciu gatunków drobnoustrojów składających się na florę mikrobiontyczną układu trawienego co najmniej kilkanaście wykazuje cechy patogenów oportunistycznych. To właśnie translokacja bakterii, grzybów i pierwotniaków oraz skutki oddziaływania aldehydu octowego są przyczynami opisanych w artykule zaburzeń metabolicznych i odpornościowych, które prowadzą do ciężkich powikłań, w tym zaburzeń czynności nerek z zespołem wątrobowo-nerkowym. Niewinne z pozoru pierwotniaki środowisko-

---

we mogą być zasiedlone patogennymi bakteriami oraz wirusami i prowadzić do nieoczekiwanych następstw ze strony niemal dowolnych układów organizmu. Z tego także powodu przebieg kliniczny alkoholowych zapaleń wątroby jest tak zmienny, a wyniki leczenia trudne do przewidzenia.

Warto dokładnie zapoznać się z omówionymi w artykule skalami prognostycznymi wykorzystywanymi do oceny rokowania przebiegu alkoholowego zapalenia wątroby. Ich stosowanie w praktyce nie jest ani łatwe, ani jednoznaczne, ale są one pomocne przynajmniej w ocenie stopnia ciężkości stanu poszczególnych chorych. Warto też poświęcić nieco czasu na ponow-

ne przeanalizowanie i zrozumienie mechanizmów opisanych i przedstawionych na rycinie 2. To wiedza stosunkowo nowa, ale już dobrze zweryfikowana teoretycznie oraz praktycznie i z tego powodu warta zapamiętania.

Mój mistrz, prof. Dymitr Aleksandrow, często żartował, że jeśli jakąś patologię leczy się zbyt wieloma metodami, oznacza to tylko, że nie bardzo wiemy, jak mamy postępować. Proszę przyrzeć się uważnie tabeli 2 w tekście pracy. To dowód, że miał rację. Chorych z alkoholowymi zapaleniami wątroby z pewnością powinno się leczyć w wyspecjalizowanych ośrodkach.

Przyjemnej lektury.