PROTIALKOHOLICKÝ OBZOR

24, 1989, 3, s. 163 – 173

ALKOHOL A PEČEŇ I. ČASŤ

V. ŠOŠOVEC

Interné oddelenie NsP Rožňava
primár: MUDr. V. Šošovec, CSc.

Poškodenie pečene podmienené alkoholom

Alkohol vo forme vína pozná ľudstvo viac než 8000 rokov. Správu o tom podáva Gilgamešský epos napísaný v 3. alebo 4. tisícročí pred naším letopočtom. V r. 2000 p. n. l. napísal istý sumerský lekár recept na liečivé víno, ktorý sa zachoval a donedávna sa pokladal za prvú lekársko-historickú správu o používaní alkoholu (Kuntz, 1980). Od r. 1250 sa v latinskom označení alkohol nazýva „aqua vitae".

Dnešný negatívny vplyv alkoholu na ľudstvo spočíva na dvoch skutočnostiach, ktoré sa dotýkajú človeka na jednej strane a sociálno-ekonomických vzťahov na strane druhej, čo zanechali predchádzajúce generácie ako hypotéku:

1. Abúzus alkoholu bol, je a bude aj v budúcnosti drogou číslo 1. (Preto niektoré náboženstvá ho obmedzujú, alebo prísne zakazujú.)
2. Chronické užívanie alkoholu, resp. jeho zneužívanie javí sa doteraz ako masovo založený experiment ľudstva, najmä pokiaľ ide o jeho toxické pôsobenie na pečeň, lebo takmer 40 % pečeňových ochorení spôsobuje účinok alkoholu.

Na celom svete vzrastá spotreba alkoholických nápojov, a to najmä v krajinách s vysokou životnou úrovňou (Čaran, 1973; Forsander, 1974; Koelsch, 1977; Kuntz, 1980). Sledovanie spotreby alkoholu a výdavkov na alkoholické nápoje v rôznych krajinách ukazuje, že vrchol spotreby sa dosiaľ nedosiahol. Tak napr. spotreba alkoholu na hlavu v NSR stúpla z 3,27 l na hlavu v r. 1950 na 7 l v r. 1960, 11 l v r. 1970 a 12,4 l v r. 1975. Pritom vzrástol konzum piva z 28,1 l v r. 1950 na 148,7 l v r. 1977; konzum vína bol v r. 1950 5,1 l, v roku 1975 25,7 l – čo je viac ako štvornásobok.

Finančný zisk, ktorý plynie do štátnej pokladnice z predaja alkoholických nápojov, je podľa súčasných poznatkov problematický. Škody, ktoré vznikajú spoločnosti z následkov alkoholizmu, obvykle prevyšujú príjmy. V ČSSR sa odhaduje na 1 Kčs príjmu za alkohol asi 2 Kčs výdavkov na zdravotnícke a spoločenské škody, v Poľsku je relácia podobná v zlotých, vo Francúzsku na 1 frank príjmu pripadá 12 frankov výdajov, v USA a Kanade na 1 dolár príjmu 3,5 dolára na odstraňovanie škôd (Mareš, 1974). V NSR sa v r. 1977 vydalo za alkohol 36,7 miliardy DM, ale práve toľko stáli len náklady na odvykaciu liečbu 1,5 milióna občanov závislých od alkoholu za 1 rok (Kuntz, 1980).

Popri dlho známych spoločenských dôsledkoch alkoholizmu sa v poslednej dobe zisťujú stále častejšie škody na zdraví aj pri nemanifestnom alkoholizme, resp. latentnom alkoholizme (Riesel, 1976; Weinberg, 1976). Manifestní i latentní alkoholici môžu, ale

vôbec nemusia byť závislí od alkoholu (Vavroš, 1979). Napriek trvalému vzrastu spotreby alkoholu nerastie počet sociálne izolovaných a deprivovaných alkoholikov (Lelbach, 1972). Predtým boli prevažne postihnuté sociálne slabé vrstvy obyvateľstva, dnes sa rozdiely zmazali (Kuntz, 1980).

Na stúpajúcej spotrebe alkoholických nápojov sa v poslednej dobe podieľajú vo zvýšenej miere ženy a mládež. Napr. v NSR vzrástla alkoholová závislosť u žien takto: V r. 1968 bol pomer medzi mužmi a ženami 10 : 1, v r. 1971 5 : 1 a v r. 1975 dosiahol 3 : 1. Veľká dostupnosť alkoholických nápojov a všeobecne rozšírený zvyk podávať alkoholické nápoje pri najrôznejších spoločenských akciách, udalostiach a obradoch vťahuje mnoho ľudí do kolobehu častého a nadmerného pitia. Sú jedinci, ktorí v dôsledku účasti na mnohých spoločenských akciách v priebehu dňa či týždňa konzumujú veľké množstvá alkoholu. Bývajú obyčajne triezvi, ale konzumácia alkoholu môže dosiahnuť u nich takú intenzitu, že skôr alebo neskôr môže narušiť ich zdravotný stav.

Následkom značného rozšírenia tzv. „spoločenského alkoholizmu" (Lelbach, 1972) presúva sa konzumácia alkoholických nápojov z hostincov a reštaurácií do uzavretých spoločností, neobchádzajúc pracoviština a domácnosti. Pitia v rodinách sa často pasívne zúčastňujú i deti, a tak alkohol a rituály s ním spojené sa môžu dostávať do detského vedomia už v útlom veku (Riesel, 1976). Tým sa dá vysvetliť snaha niektorých mladistvých prejsť príliš skoro z „detskej kultúry abstinencie" na „kultúru pitia dospelých" (Harford, 1976).

Je známou skutočnosťou, že so stúpaním spotreby alkoholu stúpa i chorobnosť a úmrtnosť na pečeňovú cirhózu (Mareš, 1974). Pritom si treba uvedomiť dôležitú okolnosť, že alkoholická cirhóza vzniká priemerne po 5 až 15 rokoch chronického abúzu alkoholu, a preto následky súčasného používania alkoholu sa ešte len prejavia. V USA zaujíma úmrtnosť na pečeňovú cirhózu u mužov nad 40 rokov 4. miesto medzi príčinami smrti (Resnick, 1975). V ČSSR je mortalita na pečeňovú cirhózu 16 na 100 tisíc obyvateľov, celosvetový priemer je 6 na 100 tis. obyv. (Vavroš, 1979). Vo výskyte ochorenia orgánov následkom dlhodobého abúzu alkoholu je poškodenie pečene na 1. mieste. Medzi alkoholické hepatopatie počítame dnes okrem cirhózy a steatózy (Addison, 1936) alkoholickú hepatitídu (Cachera a spol., 1950), akútnu alkoholickú cholestázu (Glover a spol., 1977) a Zieveho syndróm (Zieve, 1958).

Internista sa stretáva u týchto chorých aj s chorobami iných orgánov (alkoholická gastritída, pankreatitída, kardiomyopatia, myopatia, periférna polyneuritída, postihnutie krvotvorných orgánov a pod.) s nejasnou symptomatológiou pripomínajúcou mozgovú sklerózu, a nie zriedka s abstinenčnými príznakmi, ktoré sa môžu stupňovať v priebehu základného interného ochorenia (napr. bronchopneumónia) pri hospitalizácii až k deliriu tremens, a to obvykle v spojení s epileptiformnými kŕčmi (Koelsch, 1977). Odhaduje sa, že každý desiaty chorý má ťažkosti, na ktorých má účasť chronický abúzus alkoholu (Koelsch, 1977). Lesesne (1973) z USA uvádza, že 25 % všetkých chorých prijatých do nemocnice sa lieči na komplikácie, ktoré vznikli v dôsledku abúzu alkoholu. Pri zisťovaní anamnézy malo by sa preto aktívne pátrať po požívaní alkoholických nápojov, aj keď je známe, že značná časť pijanov svoj abúzus bagatelizuje a nezriedka aj popiera. V podozrivých prípadoch mal by sa alkoholizmus overovať za pomoci rodinných príslušníkov, spolupracovníkov alebo blízkych známych.

Internista obvykle vidí už neškoré prejavy chorôb vyvolaných alkoholom. Často aj závažné orgánové poruchy nesprávne hodnotí, alebo dokonca prehliadne, najmä keď sa mu nepodarí získať adekvátnu anamnézu. Táto skutočnosť spolu s uvedenými faktmi

je podnetom pre analýzu našich skúseností a jej konfrontáciu so súčasnými poznatkami.

Patofyziologické poznámky

Alkohol sa rýchlo a úplne resorbuje z hornej časti zažívacieho traktu, odkiaľ cez v. portae sa privádza najprv do pečene a potom sa rozdeľuje do telesných tekutín celého organizmu. Pri stavoch po resekcii žalúdka dochádza k podstatne rýchlejšej resorpcii alkoholu, z čoho rezultuje silnejší hepatotoxický účinok. Tiež pri súčasnej prítomnosti CO_2 je treba očakávať rýchlejšie vstrebávanie alkoholu do krvi. Okolo 90 % alkoholu sa odbúrava v pečeňovej bunke. V asi 8 až 10 % sa alkohol vylučuje nezmenený obličkami, pľúcami a kožou. Množstvo alkoholu metabolizovaného v pečeni za jednotu času je pomerne konštantné a predstavuje u muža 0,10 g x kg^{-1} x $hod.^{-1}$ a u ženy 0,085 x kg^{-1} x $hod.^{-1}$ podľa Widmarka (1932). Z toho sa dá vyrátať priemerná kapacita pečeňového odbúravania u muža na 168 g za 24 hod. a pre ženu 143 g pri rovnakej hmotnosti 70 kg.

1. stupeň odbúravania alkoholu je katalyzovaný enzýmom alkoholdehydrogenáza, pričom oxidáciou za spoluúčasti NAD vzniká acetaldehyd. Limitujúci faktor pre reakciu nepredstavuje množstvo ponúkaného alkoholu alebo aktivita dehydrogenázy, ale skutočnosť, ako sa pri tejto odbúravacej reakcii vznikajúci NADH opäť reoxiduje.

V 2. stupni sa acetaldehyd pomocou enzýmu aldehyddehydrogenázy s opätovnou spoluúčasťou NAD oxiduje na kyselinu octovú. Asi 80 % pečeňou metabolizovaného alkoholu sa vo forme kyseliny octovej dostáva do obehu (svalstva, obličiek), aktivuje sa na acetyl-koenzým A a vpravuje sa do cyklu kyseliny citrónovej. Teda kyselina octová je najvlastnejší konečný produkt intrahepatického odbúravania alkoholu.

Kataláza je ďalším enzymom, ktorý sa zúčastňuje na metabolizme alkoholu v pečeňovej bunke. Oxidácia alkoholu prostredníctvom katalázy na acetaldehyd závisí od pridania H_2O_2, spúšťa sa však pri vyšších (toxických) koncentráciách alkoholu.

Ako 3. možnosť odbúravania alkoholu ponúka sa enzymový systém v endoplazmatickom retikule, ktorý obsahuje cytochróm P_{450}. Tento mikrozomálny etanol-oxidujúci systém (MEOS) hrá účinnú úlohu pri odbúravaní alkoholu.

Pri odbúravaní alkoholu vzniká veľké množstvo redukujúcich substancií, ktoré na celkový redukujúci potenciál „redoxpotenciál" pečeňových buniek účinkujú negatívne. Vznikajúce metabolity alkoholu obsadzujú dýchací reťazec, v ktorom sa NADH reoxiduje. To môže obmedzovať odbúravanie alkoholu o 40 až 60 %. Mimoriadny význam má pri tom fakt, že tieto rôzne mechanizmy odbúravania alkoholu v pečeňovej bunke predstavujú jej 90 % spotrebu O_2, ktorá sa normálne využíva na ostatné pochody látkovej výmeny. V pečeňovej bunke odbúravajúcej alkohol vzniká tak interkurentná hypoxia.

Biochemické účinky alkoholu. Redukcia NAD v pečeňových bunkách, resp. redukujúceho potenciálu v priebehu častého, prípadne dlhodobého odbúravania alkoholu zapríčiňuje nasledujúce metabolické poruchy:

1. alkoholickú hypoglykéniu;
2. alkoholickú hyperlipidémiu;
3. alkoholickú hyperurikémiu;

4. alkoholickú laktatémiu;
5. alkoholickú hypomagneziémiu;
6. avitaminózu B1 a B6;
7. poruchy metabolizmu animokyselín:
   - vzostup kyseliny glutaminovej a prolínu;
   - nedostatok cholínu, methonínu a i.;
8. poruchy galaktózového metabolizmu;
9. nedostatok androgénov;
10. vzostup amoniaku a fenolov v sére.

Patogenéza alkoholického poškodenia. Individuálne prejavy biochemického alebo morfologického poškodenia pri abúze alkoholu sú tak mnohoraké, že túto pestrosť môžu ozrejmiť len rozdielne vzájomné súvislosti rôznych exogénnych a endogénnych patogénnych faktorov.

K exogénnym faktorom sa dá rátať: denná dávka alkoholu, doba užívania alkoholu a jeho kontinuita, výživné faktory (pomer „čistých alebo prázdnych" alkoholických kalórií k ich celkovej spotrebe), nedostatok bielkovín, minerálií, chemické prímesy v alkoholických nápojoch (aromatické látky, oleje, formaldehyd, histamín, síra, fenoly, insekticídy, zvyšky čistiacich prostriedkov a koexistujúce hepatotoxíny a lieky).

Aj endogénne faktory pôsobia individuálne rozdielne. K nim rátame: predchádzajúce poškodenie pečene (stav po infekčnej žltačke), telesná hmotnosť, koexistujúce ochorenie (diabetes mellitus, obličková nedostatočnosť, hyperurikémia, hyperlipidémia, endokrinné poruchy), ako aj imunologické defekty a genetické faktory.

Interreakcia medzi metabolizmom etanolu a farmák. Možnosť vzájomného ovplyvnenia účinku alkoholu a rôznych farmák je dobre známa (Forney a Hughes, 1968). Ich metabolizmu stimuluje pečeňovú bunku k produkcii väčšieho počtu potrebných mikrozomálnych enzymatických systémov, ktorých aktivita sa dá merať podľa množstva prítomného cytochrómu P450. Zvýšenie mikrozomálnej aktivity (enzymatickej) sa dá pozorovať aj v elektrónovom mikroskope podľa proliferácie hladkého endoplazmatického retikula, ktoré je miestom biotransformácie (Schaffner, 1974).

Osoby v miernom stave alkoholovej intoxikácie sú obvykle citlivejšie na účinok liekov (Soering, Schüppel, 1966). Je známy aj „koktailový" účinok malej dávky alkoholu pri súčasnom požití liečiva (napr. meprobamatu) (Mayerson, 1973). Až do nedávna sa tieto účinky pripisovali synergnému pôsobeniu alkoholu a rôznych farmák na CNS (Lieber, 1976). Objav mikrozomálnych enzymatických systémov poskytol však nový pohľad na možnosti vzájomnej interreakcie alkoholu a liekov. Dokázalo sa, že alkohol in vivo tlmí odbúravanie značného počtu farmák (Vavroš, 1979), ale aj naopak, súčasne požité lieky a alkohol výrazne znižujú elimináciu alkoholu. Presný mechanizmus účinkov nie je celkom podrobne známy (Sutterland a spol., 1960).

Účinky metabolitov alkoholu – acetaldehydu a acetátu. Samotný acetaldehyd môže pôsobiť toxicky napr. znížením aktivity transportných systémov prenášajúcich redukované ekvivalenty cez membránu mitochondrií (Cederbaum a spol., 1973). Alkohol a acetaldehyd znižujú odbúravanie biogénnych amínov (noradrenalínu, sérotonínu, tryptamínu, dopamínu), z ktorých niektoré majú funkciu mediátorov v CNS v prenose nervových vzruchov. Narušenie ich rovnováhy v CNS by mohlo byť jedným z faktorov, ktoré vedú k zmene správania pokusných zvierat i ľudí po požití väčšej dávky alkoholu

(Kamarýt, 1975). Interferencia acetaldehydu s proteinosyntézou v myokarde môže sa uplatniť pri známom toxickom účinku etanolu na myokard (Perman, 1958).

Adaptačné zmeny metabolizmu pri chronickom abúze alkoholu.

Chronické požívanie alkoholu vedie u pijanov k zvyšovaniu alkoholovej tolerancie. Tento jav sa prv vysvetľoval adaptáciou centrálneho nervového systému alkoholikov. V súčasnosti sa nahromadili dostatočne presvedčivé dôkazy o tzv. metabolickej adaptácii pri chronickom abúze alkoholu (Lieber, 1976). U chronických etylikov sa zistilo:

1. zvýšené odbúravanie etanolu;
2. zvýšená eliminácia farmák z krvi;
3. zvýšené sekrécie lipoproteínov z pečene do krvi;
4. plytvanie energiou (Lieber, 1976).

Funkčné zmeny opísané pri metabolickej adaptácii majú svoj príslušný morfologický i funkčný – biochemický podklad. V r. 1966 dokázala Lieberova pracovná skupina (Zajacová, 1974), že chronické kŕmenie pokusných zvierat alkoholovou, zvlášť upravenou tekutou diétou vedie k proliferácii hladkých membrán endoplazmatického retikula pečeňovej bunky. Biochemickým korelátom tejto morfologickej zmeny je dôkazný nález zvýšenej koncentrácie fosfolipidov i celkových bielkovín v hladkých membránach endoplazmatického retikula (Lieber, 1976). Metabolickú adaptáciu umožňuje funkcia MEOS (Vavroš, 1979). Proliferácia hladkého endoplazmatického retikula hepatocytov, indukovaná chronickým abúzom alkoholu, má funkčnú odozvu vo zvýšenej aktivite mnohých mikrozomálnych systémov detoxikujúcich liečivá i drogy a biochemickú odozvu vo zvýšení obsahu cytochrómu P-450 a NADHP-cytochróm-P-450-reduktázy (Rubin a spol., 1968; Joly a spol., 1973). Cytochrómový systém zaisťuje hydroxyláciu rôznych farmák a metabolitov nerozpustných vo vode. Nežiadúcim účinkom metabolickej adaptácie pri abúze alkoholu je výrazný vzostup citlivosti etylikov na hepatotoxické látky.

Alkoholická steatóza pečene

Predstavuje relatívne najbenígnejšie a po abstinencii reverzibilné poškodenie, avšak za určitých okolností môže byť predstupňom ireverzibilnej pečeňovej cirhózy (Pelikán, 1973). Alkoholická steatóza sa vyskytuje u etylikov mimoriadne často. Pri bioptickom vyšetrení pečene ju zisťoval Lorenz (1978) v 40 % u mužov do 4. decénia, podľa Edmonsa (1967) sa vyskytuje u 90 % a podľa Lesesneho (1973) u 90 – 100 % etylikov. Za stukovatenie pečene sa považuje ukladanie rôzne veľkých tukových kvapiek neutrálneho tuku do cytoplazmy hepatocytov (Vavroš, 1979). Alkoholická steatóza sa môže vyvinúť v priebehu niekoľkých týždňov, ale tiež môže pri úplnej abstinencii úplne ustúpiť (Katz, 1980). Táto sa dá porovnať s Kalkovou (1965) prvostupňovou steatózou, označovanou tiež ako degeneratívne poškodenie pečeňovej bunky – hepatóza.

Klinický obraz alkoholickej steatózy je necharakteristický a symptómovo chudobný. Prevažná väčšina chorých s nekomplikovanou steatózou popiera subjektívne ťažkosti. Len pri intenzívnom pátraní, zvlášť pri pokročilých steatózach sa podarí objaviť necharakteristické ťažkosti, ako pocit plnosti, grganie, nechutenstvo, tlak pod pravým rebrovým oblúkom, nauzea, ranné zvracanie, únavnosť, neznášanlivosť niektorých jedál, príp. občasné kolikovité bolesti v bruchu (Katz, 1980). Objektívne sa často nájde zväčšená pečeň s oblým okrajom, hladká 2. st. tvrdosti podľa Naegeliho, biochemicky

býva často nález nevýrazný, alebo aj celkom negatívny. Exaktná diagnóza sa preto môže oprieť len o bioptické vyšetrenie pečene, ktoré prináša 100 % diagnostickú výťažnosť (Vavroš, 1979; Katz, 1980).

Vzhľadom na rastúce zdravotnícke škody, vyplývajúce zo stále sa zvyšujúcej spotreby alkoholu a prognostickej závažnosti alkoholického poškodenia pečene, rozhodli sme sa venovať tejto otázke pozornosť a pokúsiť sa o jej včasnejšiu diagnózu a účinnejšiu prevenciu.

Materiál a metodika

Od apríla 1974 do decembra 1981, t.j. za 93 mesiacov, sme na internom oddelení NsP Rožňava hospitalizovali spolu 549 chorých s neinfekčným ochorením pečene. Alkoholických hepatopatií bolo 307, t.j. 55 %. Diagnózu alkoholickej hepatopatie sme určili podľa kritérií Vavroša (1976):

1. Overením dlhodobého abúzu alkoholu v anamnéze;
2. zistením charakteristických príznakov a nálezov pri laboratórnom a fyzikálnom vyšetrení;
3. histologickým vyšetrením bioptickej vzorky pečene, ktoré je rozhodujúce pre bližšie určenie formy alkoholickej hepatopatie.

Z 307 alkoholických hepatopatií 187 sa podrobilo bioptickému vyšetreniu pečene. U 84 chorých sa histologicky zistila steatóza pečene. Týchto 84 chorých podrobujeme ďalej analýze veku, indikačnej skupiny pre pečeňovú biopsiu, pijanskej anamnézy, subjektívnych ťažkostí, pridružených ochorení, výsledkov pomocných vyšetrení, a to: protrombínového času, aktivity SGPT a SGOT, príp. AP a GGTP v sére, bilirubínu, cholesterolu, pomeru albumínov – gamaglobulínom v ELFO na papieri, výsledkom cholecystografie a rtg žalúdka, izotopovému vyšetreniu pečeňovej funkcie pomocou bengálskej červene značenej J_{131} a konečne výsledkom histologického vyšetrenia.

Indikačnú skupinu pre biopsiu pečene sme určovali nasledovne:

1. Hepatomegália bez biochemických znakov pečeňového poškodenia.
2. Hepatomegália s biochemickými znakmi pečeňového poškodenia.
3. Biochemické znaky pečeňového poškodenia bez hepatomegálie.

Pijanskú anamnézu sme bližšie rozdeľovali takto:

1. Priznáva denný konzum alkoholu najmenej 80 g etylu;
2. pije príležitostne;
3. konzum alkoholu popiera.

Subjektívne ťažkosti sme hodnotili takto:

a) nechutenstvo a slabosť;
b) tlaková bolesť pod pravým rebrovým oblúkom;
c) nauzea, nevoľnosť;
d) ranné zvracanie;
e) kolikovité bolesti brucha.

Laboratórnu metodiku pomocných vyšetrení sme bližšie uviedli v predchádzajúcej práci (Šošovec, 1981) a enzymatické aktivity, BSP ako aj hladinu bilirubínu sme hodnotili nasledovne:

1. mierne zvýšenie do dvojnásobku normálnych hodnôt;
2. zvýšenie od dvojnásobku do päťnásobku normálov;
3. výrazné zvýšenie od päťnásobku normálov nahor.

Bioptické vyšetrenie sa robilo Menghiniho ihlou, ako aj ním opísaným postupom. Histologické vyšetrenia vykonali Ústav patologickej anatómie LF UPJŠ v Košiciach (vedúci: doc. MUDr. P. Bilčík, CSc.) a Patologicko-anatomické oddelenie KÚNZ B. Bystrica (primár: MUDr. J. Fukal). Obidvom pracoviskám ďakujeme za spoluprácu.

Výsledky

Z 84 chorých boli 4 ženy priemerného veku 35,7 roka, v rozmedzí 23 až 54 rokov. Priemerný vek 80 mužov bol 46,5 roka, v rozmedzí 17 až 63 rokov. Denný konzum etylu viac než 80 g priznalo 38 chorých, príležitostný konzum priznalo taktiež 38 chorých a 8 chorých konzum etylu popieralo. Usvedčili ich histologické obrazy, ako aj údaje známych. Priemerná ošetrovacia doba bola 18 dní. Podľa indikačných skupín biopsie malo 22 chorých hepatomegáliu bez biochemických znakov poškodenia pečene, 42 chorých malo hepatomegáliu s biochemickými znakmi pečeňového poškodenia, 15 chorých malo znaky poškodenia pečene bez hepatomegálie a 5 chorým sme vykonali biopsiu pečene z posudkových dôvodov, keď nemali hepatomegáliu ani biochemické poškodenie.

Subjektívne ťažkosti:		
1. Nechutenstvo a slabosť udalo	29, t.j.	35 % chorých;
2. tlakovú bolesť v pravom podrebrí	27	32 % chorých;
3. nauzeu a nevoľnosť	19	22 % chorých;
4. ranné zvracanie	11	15 % chorých;
5. kolikovité bolesti brucha	7	8 % chorých.
Klinické fyzikálne znaky sme našli nasledovné:		
Hepatomegáliu u	64, t.j.	80 % chorých;
palmárny alebo plantárny erytém u	17	30 % chorých;
pavúčkovité angiómky u	8	10 % chorých;
alkoholický tras – tremor u	5	6 % chorých.

HBsAg metódou radiálnej imunodifúzie a protismernej elektroforézy bol u všetkých chorých negatívny (KHES Košice).

Biochemické hodnoty:	bilirubín,	SGPT,	SGOT,	BSP,	GGTP
V normálnych medziach	59	31	40	9	7
1 mierne zvýšenie	18	31	32	19	24
2 zvýšené	5	17	12	8	18
3 výrazne zvýšené	2	5	–	6	8

Protrombínový čas metódou podľa Quicka bol v rozmedzí 39 – 100 %, priemerne 65,4 %. Priemerný pomer alb. /G glob. 52,4/ 21,6.

Hladina sérového cholesterolu bola v rozmedzí 3,9 až 14,7 mmol/l, priemerne 5,6 mmol/l.

Rádioizotopové vyšetrenie pečeňovej funkcie pomocou J_{131} značenej bengálskej červene u 18 chorých ukázalo poruchu exkrécie u 13 a poruchu vychytávania aj exkrécie u 6 chorých, t.j. poruchu funkcie u všetkých vyšetrených.

Pri cholecystografii sa u 5 chorých žlčník nenaplnil ani po opakovanej i.v. náplni, 2 chorí boli po cholecystektómii, u 2 bol obraz podozrivý z litiázy, u ostatných chorých bol žlčník bez pozoruhodností.

Rtg vyšetrenie žalúdka a duodéna objavilo u 7 chorých vredovú chorobu dvanástnika, 6 poresekčných stavov, u 1 ezofageálne varixy.

Z pridružených ochorení malo 10 chorých diabetes mellitus, u 5 chorých sa zistil anemický syndróm ako ekvivalent Zieveho syndrómu, hematemézu a melénu mali 2 chorí pred prijatím, 5 malo znaky kardiomyopatie, 5 znaky encefalopatie a periférnej etylickej polyneuritídy, u 3 bola sprievodná chronická pankreatitída, u 2 pneumonický syndróm a u 3 hypertonická choroba, u 1 M. Bechterew, tiež jedna tyreotoxikóza, 5 chorí boli obézni.

V histologickom obraze u chorých s alkoholickou steatózou sa našli tieto zmeny:

Steatóza	84, t.j.	100 %
Sideróza	4	5 %
Alkoholický hyalín	1	1 %
Fibróza	11	14 %
Celulizácia v port. poliach	13	15 %

Diskusia

Naše výsledky sa v podstate zhodujú s literárnymi údajmi (Vavroš, 1979), avšak niektoré si zaslúžia zvláštny komentár. Zvýraznený klinický, biochemický i histologický obraz sme v súlade s Vavrošom nachádzali pri prijatí chorých po alkoholických excesoch. Pri abstinencii v priebehu hospitalizácie a liečby vitamínmi sa zväčšená pečeň zo dňa na deň zmenšovala, biochemické znaky sa upravovali a subjektívne ťažkosti taktiež v prevažnej väčšine prípadov. Legalon ani iné drahé hepatoprotektíva sme nepoužívali.

Zmienku si zaslúži niektorými autormi zdôrazňovaný zvýšený pomer GOT/GPT (Kuntz, 1980), ktorý sa u našich chorých nepotvrdil. Citlivejšia ako transaminása pre detekciu poškodenia sa ukázala BSP, ale tiež aktivita GGTP, ale najmä izotopové vyšetrenie značenou bengálskou červeňou.

Všeobecne vzniká steatóza pečene buď pri nadmernom prívode tukov do pečene, alebo pri prekážke jeho uvoľňovania a transportu z pečene. Tuk, ktorý sa hromadí v pečeni, pochádza z troch hlavných zdrojov:

a) Z potravy – do pečene sa privádza portálnou krvou prúdom v podobe chilomikrónov z oblasti čreva;
b) z periférnych tukových tkanív a tukových zásobární organizmu sa privádza do pečene krvou vo forme mastných kyselín;
c) z vlastnej syntézy lipidov, ktorá je jednou z funkcií pečeňovej bunky.

Hlavné mechanizmy, ktoré vedú k zvýšenému hromadeniu mastných kyselín v pečeni následkom metabolických porúch, sú (Forsander, 1974; Seidel, 1975):

1. Zvýšená mobilizácia tuku a jeho zvýšené odbúravanie v periférnych tkanivách a zásobárňach organizmu;
2. znížená produkcia lipoproteínov v pečeni;
3. znížená oxidácia lipidov v pečeni;
4. vzostup lipogenézy v pečeni.

Pri vzniku alkoholickej steatózy sa uplatňujú temer všetky uvedené mechanizmy (Baumgartner, 1977; Phlippen, 1975; Schlamps, 1974). Alkohol sa temer výhradne metabolizuje v pečeni, vytesňuje z metabolizmu v mitochondriách hepatocytov mastné kyseliny, ktoré sú za normálnych okolností zdrojom energie. Oxidácia lipidov v pečeni sa znižuje a mastné kyseliny v hepatocytoch sa kumulujú. Zároveň sa zvyšuje syntéza lipidov v pečeni, lebo takto má pečeňová bunka možnosť zbaviť sa nadbytočných vodíkových iontov, ktoré vznikajú pri oxidácii alkoholu (Lieber, 1976).

Syntéza lipidov v pečeni stúpa už v ranom štádiu alkoholickej intoxikácie, zatiaľ čo mastné kyseliny, pochádzajúce z periférnych tukových tkanív a zásobární sa hromadia v pečeni až po požití značne veľkých kvánt alkoholických nápojov (Lieber, 1976). Produkcia pečeňových lipoproteínov, predstavujúcich transportnú formu tukov sa na začiatku tiež zvyšuje, neskôr klesá, takže obmedzený transport nestačí zabrániť hromadeniu triglyceridov v pečeni, ba ho podporuje (Lieber, 1976).

Z patofyziologického pohľadu je steatóza pečene „bilančným problémom" medzi urýchlenou alebo zmnoženou tvorbou triglyceridov z voľných mastných kyselín v pečeňovej bunke a rozsiahlou syntézou lipoproteínov, ako aj nadmernej sekrécie lipoproteínových triglyceridov do krvného riečišťa.

Oba metabolické procesy – odbúravanie aj stavba tukov prebiehajú súčasne, ale nezávisle od seba v pečeni. Oxidatívne odbúravanie mastných kyselín po väzbe na koenzým A prebieha v mitochondriách, pretože tu sú k dispozícii dýchacie reťazce. Pri tomto energiu spotrebujúcom odbúravaní mastných kyselín sa tvorí aktivovaná kyselina octová (Katz, 1980).

Keďže pečeňovú bunku voľné mastné kyseliny, pochádzajúce či už z čreva alebo tukových depotov, nepretržite zaplavujú, môže sa jej kapacita vzhľadom na oxidatívne odbúravanie, syntézu fosfolipidov a cholesterolu, ale predovšetkým na väzbu triglyceridov na lipoproteíny vyčerpať, a to zvlášť vtedy, keď je lipoproteínová syntéza v pečeňovej bunke noxami narušená, ako sa to stáva po prívode alkoholu.

Vystupňovaná syntéza cholesterolu môže spôsobiť tiež útlm fosfolipidovej syntézy. Fosfolipidy významne ovplyvňujú oxidáciu mastných kyselín. Následkom takto podmieneného pretučnenia pečene sa ďalej znižuje bunečná pečeňová cytochrómoxidáza, čím sa opäť zvýrazní stupeň pečeňového stukovania. Z týchto patogenetických faktorov vždy rezultuje rovnaký „circulus vitiosus" – pretučnenie, resp. steatóza pečene.

Alkoholická steatóza sa biopticky dokázala u dobrovoľníkov i na plne vyváženej racionálnej diéte pri konzumácii veľkých kvánt alkoholických nápojov, keď z celkového množstva konzumovaných kalórií predstavoval alkohol 36 – 46 %, a to tak u etylikov, ako aj u neetylikov. Rovnaké nálezy sa opísali aj u pokusných zvierat. Priame meranie lipidov v bioptických vzorkách ukázalo 25-krát vyššiu koncentráciu triglyceridov u indivíduí s alkoholom v diéte (Lieber, 1968). Elektrooptickým vyšetrením bioptických vzorkov pečene sa zistilo, že chronický abúzus alkoholu spôsobuje popri tukovej infiltrácii pečene aj ultraštrukturálne zmeny v hepatocytoch, a to v mitochondriách a drsnom endoplazmatickom retikule. Fázový prechod alkoholickej steatózy do štádia alkoholickej hepatitídy sa nedal jednoznačne dokázať, ale nedá sa ani vylúčiť (Rubin, 1967).

Pri výrazných adipozitách dá sa rátať asi s 25 % výskytom steatózy pečene. Pri predpoklade cukrovky, tiež latentnej, sa výskyt zvyšuje na 50 % a pri súčasnej poruche tukového metabolizmu môže sa zvýšiť na 60 a 70 %. Súčasné používanie alkoholu môže zapríčiniť výskyt na 100 %, t.j. u všetkých abonentov. Tu sa ukazuje, že význam má

nielen množstvo alkoholu a kontinuita pitia, ale tiež koexistentné faktory poškodzujúce pečeň (Katz, 1980).
Etiopatogenetické faktory steatóy:
1. Abúzus alkoholu 30 – 50 %;
2. diabetes mellitus 15 – 30 %;
3. diétne chyby (zvýšené ponuky uhľohydrátov, tukov, cysteínu), nedostatok esenciálnych aminokyselín a lipotropných substrancií;
4. anoxia pečeňovej bunky podmienená kardiálne, respiračne, anémiou, toxicky;
5. chronické infekcie;
6. endokrinné poruchy;
7. chemické noxy;
8. exokrinná pankreatická insuficiencia;
9. sumačné poškodenia.

K pokrytiu dennej kalorickej potreby stačí alkoholikovi obvykle omnoho menšia spotreba bežných živín v potrave. Značnú časť svojej potreby (1/3 až 1/2) hradí alkoholom. Spálením 1 g alkoholu vzniká približne 7 „prázdnych" kalórií. Táto skutočnosť vedie skoro k významnému nedostatku vitamínov, minerálií a iných esenciálnych zložiek potravy. Chronický abúzus alkoholu vedie ďalej k rôznym zažívacím ťažkostiam a narušeniu procesu trávenia a absorpcie. Preto môžu vznikať u alkoholika relatívne skoro prejavy maloabsorpčného alebo malnutričného syndrómu (Carter, 1973; Halstedt, 1973; Perlow, 1975).

V priebehu ťažkej alkoholickej steatózy treba rátať s nasledujúcimi komplikáciami: intrahepatálnou cholestázou, chronickou alkoholickou hepatitídou (Fettleberhepatitis), tukovou embóliou, portálnym pretlakom a Zieveho syndrómom (Katz, 1980).

Mechanizmus vzniku intrahepatálnej cholestázy pri steatóze mal by sa hľadať jednak v mechanickej prekážke žlčových kapilár a jednak v poškodení organel toxickým pôsobením alkoholu s poruchou žlčovej sekrécie. Histologicky sa nájdu uloženiny žlčového farbiva v hepatocytoch a príležitostne tiež nepatrné zápalové infiltráty a žlčové cylindre. Laboratórne môže intrahepatálna cholestáza prebiehať s ikterom, alebo bez ikteru so zvýšením AP, LAP, GGTP, transaminázy bývajú len nepatrne zvýšené.

Pri masívnej pečeňovej steatóze treba myslieť na možnosť vzniku tukových embólií v pľúcach, mozgu a obličkách, čo predpokladal už Virchow (1886). Klinický význam pľúcnych embólií, ktorých základom je steatóza pečene, je ešte sporný. Mienky o nich sa v literatúre rozchádzajú, od bezvýznamného stupňa sprievodného postihnutia až k príčinám smrti. Predpokladá sa, že príčinou embólií zo steatózy sú intrahepatálne kolísania tlaku, ktoré podmieňujú fluktuáciu tukových cýst. Často vznikla tuková pľúcna embolizácia po traume steatotickej pečene alebo po toxicko-nekrotizujúcom poškodení. Vždy sa v priebehu tejto embólie zistilo zvýšenie triglyceridov a úbytok fosfolipidov.

V priebehu ťažkej steatózy sa môže vyvinúť aj portálny pretlak. Vysvetľuje sa kompresiou sínusoidov a pečeňových žíl uloženinami tukov. Odstránením steatózy aj portálny pretlak mizne.

V r. 1958 opísal Zieve symptómový trias – ikterus, hyperlipémia, hemolytická anémia – pri alkoholickej steatóze, príp. cirhóze pečene. Skoro vždy postihuje mužov, najčastejšie okolo 40. roku života. Syndrómu predchádza prodromálne štádium ktoré charakterizuje slabosť, odpadávanie, anorexia, nauzea, bolesti brucha a acholická, nezriedka hnačkovitá stolica. V určitých prípadoch dochádza k ťažkým abdominálnym

krízam, podobným kolikám, imitujúcim aj „akútne brucho", takže vzniká nebezpečie zle indikovaného chirurgického zásahu. Naproti tomu sú tzv. frustné formy oveľa častejšie a ich málo výrazné klinické obrazy sa často prehliadnu. Niektoré naše pozorovania uvedieme kazuisticky v prílohe.

Laboratórne sa nájde výrazne zvýšená SČK, leukocytóza, posun doľava v krvnom obraze, zvýšenie bilirubínu, LDH, Fe, lipémie a znaky cholestázového syndrómu so zvýšením AP, LAP, GGTP. Rýchlo sa vyvíjajúcu anémiu, zdanlivo podmienenú extraerytrocytárne, sprevádza retikulocytóza a súčasne skrátenie doby prežívania erytrocytov. V kostnej dreni sa nájde zvýšená erytropoéza, ako aj množenie lipoidmi napchatých retikulocytových buniek (tzv. penových – Schaumzellen, Katz, 1980). Patogenéza je ešte stále nejasná, diskutuje sa o obmedzení metabolizmu kyseliny listovej alebo hemolytickom účinku voľného lecitínu po vysýtení väzobnej kapacity sérových bielkovín. Výrazný ikterus nie je len prejavom hemolýzy, ale tiež toxicky podmienenej cholestázy.

Doteraz nie je jasné, prečo sa len u určitých jedincov s alkoholickou steatózou po alkoholickom excese, prípadne pri interkurentnej infekcii vyvinie Zieveho syndróm. Tento môže pri abstinencii alkoholu a pri normálnej výžive v priebehu niekoľkých týždňov úplne ustúpiť.

V prognostickom zmysle je veľmi dôležité vedieť, že na alkoholickú steatózu nasadajúca akútna hepatitída alebo iné pečeňové poškodenie podstatne sťažuje ich klinický priebeh a predlžuje ho. Pritom je zaujímavé, že pri akútnej vírusovej hepatitíde tukové uloženiny v pečeňových bunkách úplne ustúpia, aby sa za 8 až 12 týždňov, t.j. v neskoršom uzdravovacom štádiu opäť zjavili (podobne ako pri Dubin-Johnsonovom syndróme, pozn. autora). Keďže v súčasnosti treba rátať s výskytom steatózy u 25 až 30 % dospelých, treba perspektívne očakávať vo vyššom percente ťažké, prípadne komplikované priebehy rôznych pečeňových ochorení.

Súhrn

Rozobrali sme 84 vlastných pozorovaní alkoholickej steatózy pečene. Išlo o 80 mužov v priemernom veku 46,5 roka a 4 ženy priemerného veku 35,7 roka. Diagnózu sme postavili na základe anamnézy, klinických znakov, ale hlavne na výsledku bioptického vyšetrenia pečene. 8 chorí popierali abúzus alkoholu. Najčastejším klinickým znakom bola hepatomegália, ktorú sme našli u 80 % chorých. Najčastejšou subjektívnou ťažkosťou bolo nechutenstvo, ktoré udalo 32 % chorých. Celkom 35 % chorých nemalo žiadne biochemické znaky poškodenia pečene. Ako cenné vyšetrenie pri detekcii poškodenia pečene pri alkoholickej steatóze sa ukázalo funkčné vyšetrenie pečene pomocou J_{131} značenej bengálskej červene.

Diskutujeme o patofyziologických mechanizmoch vzniku steatózy pečene vôbec a alkoholickej steatózy zvlášť. Zdôrazňuje sa hypoxia hepatocytu, ako následok spotreby jeho redukujúceho potenciálu využitého na odbúravanie alkoholu, ako podstatný etiopatogenetický faktor pre vznik alkoholickej steatózy. Diskutujeme tiež o možných komplikáciách alkoholickej steatózy – intrahepatálnej cholestáze a Zieveho syndróme, ktorých kazuistiky tiež uvedieme.

(Pokračovanie vo 4. čísle Protialkoholického obzoru)

Do redakcie prišlo dňa: 14. 11. 1988
Adresa autora: MUDr. V. Šošovec, CSc., Záhradnícka 5, 048 01 Rožňava