

## ARTYKUŁ POGLĄDOWY

**Małgorzata Monika Palka**

Zakład Medycyny Rodzinnej, Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii, Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński, Kraków

# Choroby wątroby i dróg żółciowych w gabinecie lekarza POZ

## Liver and bile duct diseases in General Practice

**Streszczenie**

Schorzenia dróg żółciowych i wątroby, takie jak: kamica pęcherzyka żółciowego, stłuszczenie wątroby, alkoholowe zapalenie wątroby, uszkodzenia polekowe, są częstym i narastającym problemem w gabinecie lekarza POZ. Nieprawidłowe wyniki parametrów wątrobowych są nierzadko pierwszym sygnałem sugerującym nieprawidłowości pracy wątroby. Panel wątrobowy oraz obraz USG często pozwalają lekarzom POZ postawić wstępną diagnozę i rozpocząć leczenie najczęstszych schorzeń wątroby i dróg żółciowych. Niestety wczesne diagnozowanie nowotworów wątroby i dróg żółciowych nadal jest problemem w POZ. W wielu schorzeniach wątroby jak najwcześniejsze rozpoczęcie leczenia jest kluczowe, aby zapobiegać apoptozie hepatocytów i rozwojowi choroby. Kwas ursodeoksycholowy (UDCA) ma udowodnione zastosowanie w wielu schorzeniach wątroby i dróg żółciowych na wczesnych etapach ich diagnozowania i leczenia.

**Słowa kluczowe**

choroby wątroby, choroby dróg żółciowych, kamica pęcherzyka, próby wątrobowe, podstawowa opieka zdrowotna, lekarz POZ

**Abstract**

Liver and bile duct diseases such as gallstone, liver steatosis, alcoholic liver disease, and drug-induced liver injury are common and increasing problem in General Practice. Abnormal liver blood results are the first symptoms that may suggest dysfunction or damage of liver. Early detection of malignant liver diseases is still a problem, whereas the key factor is the prevention of hepatocyte apoptosis and further development of liver diseases. Nowadays, many of liver diseases can be treated by the administration of UDCA.

**Key words**

liver diseases, bile duct diseases, gallstones, liver tests, primary care, family doctor

## Nieprawidłowe parametry wątrobowe spotykane w gabinecie lekarza POZ

W gabinecie lekarza POZ zbadanie aktywności enzymów wątrobowych jest najczęściej pierwszym etapem diagnostyki chorób wątroby. Do czynników ryzyka uszkodzenia wątroby zalicza się: nadmierne spożywanie alkoholu, nieprawidłową dietę z nadwagą i otyłością, zakażenia wirusami hepatotropowymi, zażywanie leków uszkodzających miąższ wątroby oraz zatrucie toksynami i metalami ciężkimi. Wstępna diagnostyka ma na celu wykluczenie lub wykazanie cholestazy i zaburzeń integralności hepatocytów. Służą do tego określone wskaźniki (tab. 1). Należy pamiętać, że nawet niewielkie uszkodzenie komórek wątroby powoduje zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AIAT) i aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) we krwi pacjenta. Nieprawidłowe wyniki badań wątrobowych w połączeniu z badaniami obrazowymi pozwalają na wstępne zdiagnozowanie większości chorób wątroby w gabinecie lekarza POZ. Istnieje wiele wskaźników,

którymi można się posługiwać w diagnozie chorób wątroby. Jednym z nich jest wskaźnik de Ritisa, wyrażający stosunek AspAT/AIAT (tab. 2).

Podwyższone parametry gamma-glutamylotranspeptydazy (GGTP) wraz z we wzrostem poziomu fosfatazy zasadowej (AP) świadczą o wątrobowej etiologii tego wzrostu i często występują w zespołach cholestatycznych. Podwyższone wyniki GGTP oraz AP mają najwyższy wskaźnik czułości w schorzeniach nowotworowych wątroby i dróg żółciowych, GGTP – OR: 4,23, 95% CI: 2,72–6,59, AP – OR: 3,43, 95% CI: 2,31–5,10. Izolowany wzrost GGTP może być jednak spowodowany pierwotną żółciową marskością wątroby lub występować w fazie tworzenia blizny u pacjentów z zawałem serca [1]. Parametrem, który można również oznaczyć w warunkach gabinetu POZ, jest bilirubina. Wzrost stężenia bilirubiny powoduje żółtaczkę, jednak dopiero przy poziomach > 3 mg% możliwe jest stwierdzenie żółtaczki białek oczu i skóry. W obecnych warunkach jest to objaw alarmujący i wymaga szybkiej diagnostyki. Stężenie bilirubiny > 30 mg% zwykle

Tabela 1. Wskaźniki wątrobowe

Wskaźnik uszkodzenia miąższu	Wskaźnik cholestazy	Wskaźnik zaburzeń zdolności syntezujących hepatocytów	Inne
<ul style="list-style-type: none"> <li>AspAT</li> <li>AIAT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>GGTP</li> <li>AP</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>INR</li> <li>albumina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>bilirubina</li> <li>markery wirusowe</li> <li>ferrytyna</li> <li>AMA/ANA</li> </ul>

AspAT – aminotransferaza asparaginianowa, AIAT – aminotransferaza alaninowa, GGTP – gamma-glutamylotranspeptydaza, AP – fosfataza zasadowa, INR – międzynarodowy współczynnik znormalizowany, AMA/ANA – antimitochondrial autoantibodies/anti-nuclear antibodies

Tabela 2. Wskaźnik de Ritisa a najczęstsze choroby wątroby

AspAT/AlaT < 1	AspAT/AIAT > 1
<ul style="list-style-type: none"> <li>ostre wirusowe zapalenie wątroby</li> <li>przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby</li> <li>autoimmunologiczne zapalenie wątroby</li> <li>niealkoholowe stłuszczenie wątroby</li> <li>uszkodzenie polekowe i toksyczne</li> <li>hemochromatoza</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>choroby wątroby spowodowane przez alkohol</li> <li>marskość wątroby</li> <li>stłuszczenie wątroby</li> </ul>

AspAT – aminotransferaza asparaginianowa, AIAT – aminotransferaza alaninowa

Tabela 3. Podział chorób wątroby w zależności od uszkodzeń wątroby

Choroby cholestatyczne	Choroby miąższowe
<ul style="list-style-type: none"> <li>polekowe uszkodzenie wątroby (DILI)</li> <li>alkoholowa choroba wątroby (ALD)</li> <li>kamica żółciowa</li> <li>pierwotna żółciowa marskość wątroby (PBC)</li> <li>pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (PSC)</li> <li>autoimmunologiczne zapalenie wątroby (AIH)</li> <li>cholestaza ciężarnych</li> <li>nowotwory dróg żółciowych</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>polekowe uszkodzenie wątroby (DILI)</li> <li>stłuszczenie wątroby (NAFLD/NASH)</li> <li>choroba Wilsona</li> <li>hemochromatoza</li> <li>nowotwory, gruczolaki</li> <li>marskość (poalkoholowa, wirusowa)</li> <li>zespół Budda-Chiariego</li> <li>wirusowe zapalenie wątroby</li> </ul>

występuje w uszkodzeniach hepatocelularnych [2]. Niższe stężenia bilirubiny stwierdza się w żółtaczkach cholestatycznych w chorobach wątroby i dróg żółciowych z żółtaczką.

W zależności od rodzaju uszkodzeń wątroby wyróżnia się choroby cholestatyczne i choroby miąższowe (tab. 3).

### Najczęstsze choroby wątroby

Wątroba jest narządem nieunerwionym, ale może dawać o sobie znać poprzez nacisk na torebkę wątrobową (uczucie rozpierania, ból w prawym podżebrzu). Częstym, choć nieswoistym objawem chorób wątroby jest zmęczenie. Nieco inaczej jest w przebiegu chorób dróg żółciowych, takich jak kamica żółciowa, gdyż prędzej czy później pojawia się ból i/lub cholestaza. Do najczęściej spotykanych chorób wątroby i dróg żółciowych zalicza się: kamicy dróg żółciowych, stłuszczenie wątroby, polekowe toksyczne uszkodzenie wątroby (*drug-induced liver injury* – DILI), alkoholową chorobę wątroby (*alcoholic liver disease* – ALD), ostre i przewlekłe zapalenia wątroby WZW B i WZW C.

### Kamica i powikłania kamicze

Kamica pęcherzyka żółciowego jest jedną z najczęstszych chorób. Występuje u 15–18% populacji osób dorosłych, a kobiety chorują 2–3 razy częściej niż mężczyźni. Szacuje się, że kamica pęcherzyka żółciowego dotyczy 30% kobiet > 60. roku życia. Postępowaniem w objawowej kamicy pęcherzyka jest cholecystektomia, a w bezobjawowej – doustna litoliza za pomocą kwasu ursodeoksycholowego (UDCA). U pacjentów z kamicy objawową, którzy mają przeciwwskazania do zabiegu bądź nie wyrażają na niego zgody, alternatywą jest stosowanie UDCA [3].

Należy pamiętać, że pacjenci po zabiegu cholecystektomii również mogą mieć wskazania do stosowania UDCA. Dotyczy to sytuacji, kiedy rozpoznaje się zespół po cholecystektomii. Na ten zespół składa się szereg dolegliwości dyspeptycznych, takich jak: bóle brzucha, wzdęcia, nudności, wymioty, odbijanie, gorzki posmak w ustach. U części pacjentów może również dojść do zapalenia błony śluzowej żołądka spowodowanego zarzucaniem żółci. U takich pacjentów można zastosować UDCA w dawce 250 mg (1 kapsułka) na dobę wieczorem. Czas leczenia wynosi ok. 2 tygodnie. Pomocne mogą się też okazać leki prokinetyczne (itopryd), które przyspieszą opróżnianie żołądka z zalegającej treści.

U ok. 5–20% osób po cholecystektomii występuje kamica przewodowa. Wynika to z genetycznie

uwarunkowanej litogenności żółci. Groźnym powikłaniem zarówno kamicy pęcherzyka, jak i kamicy przewodowej jest ostre zapalenie trzustki (OZT). Dlatego też niezwykle ważna jest profilaktyka OZT. Według najnowszych zaleceń Polskiego Klubu Trzustkowego alternatywną metodą zapobiegania nawrotom OZT przy podejrzeniu mikrokamicy, szczególnie u pacjentów z przeciwwskazaniami do zabiegu chirurgicznego, może być zastosowanie UDCA [4].

### Stłuszczenie wątroby

Stłuszczenie wątroby (SW) jest procesem patologicznym spowodowanym nadmiernym nagromadzeniem tłuszczu w komórkach wątrobowych w odpowiedzi na działanie czynnika uszkodzającego [5]. Do najczęstszych przyczyn wywołujących stłuszczenie wątroby zalicza się: zespół metaboliczny, cukrzycę typu 2, nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemię, nadwagę i otyłość.

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (*nonalcoholic fatty liver disease* – NAFLD) obejmuje trzy jednostki chorobowe:

- proste SW,
- SW powikłane procesem zapalnym, określane jako niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (*nonalcoholic steatohepatitis* – NASH),
- marskość towarzyszącą [6].

Obraz kliniczny i patologiczny NAFLD przypomina alkoholowe stłuszczenie wątroby, z tą różnicą, że NAFLD rozpoznaje się u osoby, która nie nadużywa alkoholu.

Obecnie do rozpoznania NASH można zastosować następujące kryteria [5]:

- nienadużywanie alkoholu w wywiadzie (kobiety < 20 g/dobę, mężczyźni < 40 g/dobę),
- nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych: ALAT i AspAT (wskaźnik de Ritisa < 1),
- nieprawidłowy wynik badania obrazowego: cechy stłuszczenia w badaniu ultrasonograficznym (USG) [rzadziej tomografii komputerowej (TK) czy rezonansie magnetycznym (RM)],
- wykluczenie innych przyczyn stłuszczenia wątroby i NASH (np. WZW B lub WZW C, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, choroba Wilsona, hemochromatoza).

Z powodu nie do końca poznanej patogenezы tej choroby nie ustalono rekomendacji dotyczących terapii NAFLD i NASH. Zakłada się, że kluczową rolę w rozwoju tych chorób odgrywają dwa czynniki – insulinooporność i stres oksydacyjny z peroksydacją lipidów [5]. Leczenie NASH jest kompleksowe [7].

Powinno uwzględniać przede wszystkim zmniejszenie masy ciała, kontrolowanie takich chorób, jak cukrzyca typu 2, oraz różnego rodzaju równoległe leczenie farmakologiczne. Niemniej lista leków, których stosowanie nie przynosi optymalnych wyników, jest długa (rosiglitazon, pioglitazon, N-acetylocysteina itd.).

Najlepiej udokumentowane w leczeniu NASH jest stosowanie witaminy E, która jest silnym antyoksydantem, w połączeniu z UDCA. Kwas ursodeoksycholowy wykazuje działanie cytoprotekcyjne, antyapoptotyczne i antyoksydacyjne, a co najważniejsze – zmniejsza insulinooporność i stężenie TNF- $\alpha$ . W badaniu, w którym zastosowano politerapię witaminą E z UDCA, udało się uzyskać poprawę parametrów wątrobowych (AlAT, AspAT, GGTP). Co ważne, badanie to trwało 11 lat i wykazało bardzo dobrą tolerancję takiego skojarzonego leczenia [8].

### Polekowe uszkodzenie wątroby

Do czynników wywołujących uszkodzenie mięszu należą m.in. niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), paracetamol, statyny, tetracykliny. Wśród czynników, które powodują cholestazę, wymienia się najczęściej amoksycylinę z kwasem klawulanowym, leki antykoncepcyjne oraz trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne.

Objawy chorobowe, takie jak osłabienie i jadłowstręt, a czasem dyskomfort lub ból nadbrzusza, pojawiają się po kilku tygodniach, rzadziej miesiącach od rozpoczęcia stosowania leku. W przypadku niektórych leków objawy mogą występować do 2–3 tygodni po odstawieniu (np. amoksycylina z kwasem klawulanowym, penicyliny izoksazolilowe) [9, 10].

Zgodnie z ustaleniami Amerykańskiego Urzędu ds. Żywności i Leków (FDA) i Amerykańskiego Towarzystwa do Badań nad Chorobami Wątroby toksyczne uszkodzenie wątroby należy rozpoznawać w przypadku co najmniej 3-krotnego podwyższenia aktywności AlAT oraz co najmniej 2-krotnego podwyższenia stężenia bilirubiny w surowicy u chorego, u którego wykluczono inne schorzenia tego narządu. Podstawą leczenia DILI jest odstawienie podejrzanego leku. Niekiedy wobec nasilonych objawów cholestazy należy podjąć decyzję o zastosowaniu UDCA, a nawet glikokortykosteroidów [11].

### Podsumowanie

Styl życia pacjenta odpowiada aż za 53% wszystkich czynników wpływających na nasze zdrowie [12]. Otyłości, która jest epidemią XXI wieku, często towarzyszą choroby wątroby. Rozpoczęcie leczenia,

polegające na usunięciu szkodliwych czynników, jest kluczowe w zapobieganiu dalszemu uszkodzeniu tego narządu. Często jednak potrzebne jest leczenie wspomagające ochronę i regenerację hepatocytów. Lekiem, który znalazł zastosowanie w chorobach dróg żółciowych i wątroby, jest niewątpliwie UDCA.

Lekarz POZ w wielu stanach chorobowych przebiegających z uszkodzeniem wątroby może rozpocząć leczenie już na wczesnych etapach i równoległe prowadzić dalszą diagnostykę. Ocena kliniczna pacjenta często nie jest bowiem możliwa podczas jednorazowej wizyty lekarskiej. Wielu pacjentów wymaga dalszych badań i konsultacji specjalistycznych (lekarzy hepatologów, gastroenterologów, lekarzy chorób zakaźnych i chirurgów).

### Piśmiennictwo

1. Gonciarz M, Gonciarz Z. Niewirusowe zapalenia i niewyrównana marskość wątroby w praktyce klinicznej. Termedia, Poznań 2016.
2. Modha K. Clinical Approach to Patients With Obstructive Jaundice. *Tech Vasc Interv Radiol* 2015; 18: 197-200.
3. Górczewska M, Jankowska I. Proponowany standard postępowania w kamicy pęcherzyka żółciowego u dzieci. *Standardy Medyczne Pediatria* 2011; 8: 3-9.
4. Rosołowski M, Lipiński M, Dobosz M i wsp. Management of acute pancreatitis (AP) – Polish Pancreatic Club recommendations. *Gastroenterology Rev* 2016; 11: 65-72.
5. Mach T. Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby. *Prz Gastroenterol* 2007; 2: 101-105.
6. Reid AE. Nonalcoholic fatty liver disease. W: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ (red.). Saunders, Philadelphia 2006; 1793-1805.
7. Juszczyk J. Kwas ursodeoksycholowy w chorobach wątroby. *Prz Gastroenterol* 2012; 7: 138-142.
8. Pietu F, Guillaud O, Walter T i wsp. Ursodeoxycholic acid with vitamin E in patients with nonalcoholic steatohepatitis: long-term results. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012; 36: 146-155.
9. Sgro C, Clinard F, Ouazir K i wsp. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. *Hepatology* 2002; 36: 451-455.
10. Hautekeete M, Brenard R, Horsmans Y i wsp. Liver injury related to amoxicillin-clavulanic acid: interlobular bile-duct lesions and extrahepatic manifestations. *J Hepatol* 1995; 22: 71-77.
11. Erlinger S. Drug-induced cholestasis. *J Hepatol* 1997; 26: S1-S4.
12. Macavei B, Baban A, Dumitrascu DL. Psychological factors associated with NAFLD/NASH: a systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016; 20: 5081-5097.

### Adres do korespondencji:

dr med. Małgorzata Monika Palka  
Zakład Medycyny Rodzinnej  
Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii  
*Collegium Medicum* Uniwersytet Jagielloński  
ul. Bocheńska 4, 31-061 Kraków  
e-mail: mmpalka@cyf-kr.edu.pl