

AZ ALKOHOLOS MÁJCIRRHOZIS ÉS EGYÉB ALKOHOLOS EREDETŰ MÁJBETEGSÉGEK

Lapis Károly

az MTA rendes tagja; klapis@korbl.sote.hu

A Morava professzor e számban megjelent cikkében közölt adatok drámai módon világítanak rá arra a szomorú és többé-kevésbé közismert tényre, hogy hazánkban immár évtizedek óta valóságos alkoholos eredetű májcirrhosis-, májzsugor-epidémia dúl.

A májzsugor okozta halálozás gyakoriságát tekintve – mint oly sok más negatív egészségügyi mutató vonatkozásában – az első helyet értük el. Ily módon népünk önpusztító életvitelével újabb és lesújtóan sikeres fegyvertényt hajtottunk végre. Gondolom, hogy e többé-kevésbé köztudott ténynek a *Magyar Tudományban* történő megvilágítása kapcsán számosan lesznek olyanok az olvasók körében, akik az alkoholos szervkárosodások formáiról, azok kialakulás-módjáról s következményeiről szívesen bővítenék ismereteiket. Jelen közleménnyel ezt szeretném szolgálni.

Az, hogy a mértéktelen és tartós alkohol-fogyasztás májkárosodással jár együtt évezredek óta ismert, az indiai, *Ayur Veda* néven ismert orvosi feljegyzésekben már szerepel, s azt, hogy a rendszeresen nagy mennyiségű alkoholt fogyasztók, vagyis a krónikus alkoholisták körében „cirrhosis” azaz heges zsugormáj gyakran fordul elő, Thomas Heberden angol klinikus 300 évvel ezelőtt leírta. Az alkoholfogyasztás és májzsugor közötti összefüggést azonban Vesalius már régebben felismerte.

Az alkoholizmus és a krónikus alkoholista fogalomkörének pontos definíciója meg-

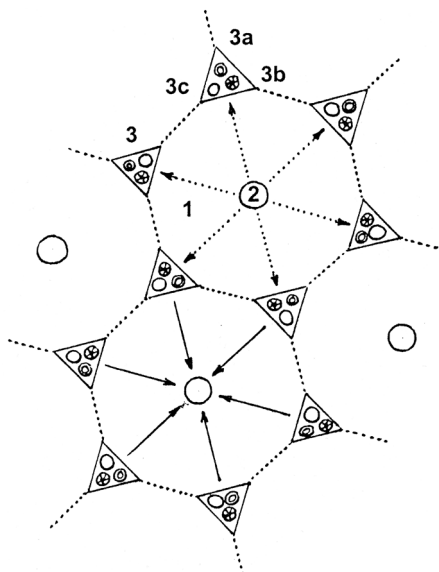
hetősen nehéz, kultúrkörök és szerzők szerint is meglehetősen eltérő. Egyetértés van viszont abban, hogy olyan mennyiségű alkohol rendszeres fogyasztása, mely elegendő ahhoz, hogy az érintett személyt pszichológiai, társadalmilag, nem utolsósorban pedig fizikailag és egészségileg tönkretegye, illetve mindezzel a következménnyel jár, krónikus alkoholizmusnak minősül. Orvosi szempontból szervkárosodásokhoz vezető krónikus alkoholizmusnak minősül férfiak esetében napi 80-120 g, nőknél pedig napi 40-60 g alkoholt tartalmazó szeszessel 5 éven át tartó fogyasztása.

Az alkoholos májcirrhosis (zsugormáj) az alkoholos eredetű májkárosodások leg súlyosabb formája, irreverzibilis végstádiuma, melyre a máj normális, lebenykés szerkezetének elvesztése, a szerkezet teljes átépülése és a máj funkcionális alkalmazkodó képességének nagyfokú beszűkülése jellemző. A cirrhotikus májban, vagy zsugormájban a kötőszövet mennyisége nagymértékben megnő, és az hegesedő, kötőszöveti sővények, szeptumok formájában övezi, öleli körül, mintegy fojtogatja a károsodott májban fellépő – a szerkezethelyreállítás és funkciópótlás tekintetében azonban sikertelen – májregeneráció során keletkező, újdonszerűsödött májsejthalmazokat, az ún. regeneratív csomókat, noduluszokat. Ugyanakkor hasonló kötőszöveti szeptumok szigetekre tagolják az eredeti májállomány még fellelhető maradványait is. A nagyfokú szerkezet-átalakulást funkcionális zavarok kísérik.

Májcirrhosis azonban a krónikus alkoholistáknak csupán mintegy 12-15 %-ában alakul ki. Az alkoholos májkárosodásnak a cirrhosison kívül több más formája is van, az alkoholos májkárosodások spektruma igen széles. Ide tartoznak: a máj elzsírosodása, (az alkoholos zsírmáj, szteatozis) az alkoholos májgyulladás (alkoholos hepatitis), a májfibrózis és a májcirrhosis. Ide sorolhatjuk azonban még a májrákot is bizonyos értelemben, mivel az alkoholos májcirrhosis talaján az esetek 16-28 %-ában végül májrák is kialakul.

A máj szerkezete és funkciói

Mielőtt azonban rátérnénk az alkoholos májbetegségek tárgyalására, ismerkedjünk meg májunkt felépítésével, a májsejtek szerkezetével és a máj fontosabb funkcióival. A máj az ember legnagyobb szerve. Felnőttben súlya 1300-1500 g. A máj a hasüregben, a rekesz alatt, jobb oldalt helyezkedik el. A máj 1-2 mm átmérőjű egységekből, ún. lebenykékből épül fel, a lebenykék pedig egy központi véna körül sugárirányban elrendezett májsejtgerendákból állnak. A májlebenykék között pedig a portális mezők találhatók (1. és 2. ábra). Ezek kötőszövetes alapállományában futnak a portális véna és az arteria hepatica ágai, és itt futnak a lebenykékből az epét elvezető kis epeutak, májon belüli epe-csatornák is. A májsejtgerendák között lukacsos endotél sejtekkel határolt, vérrel telt csatornák (szinuszoidok) vannak. A vérrel telt csatornák és májsejtek felszíne között keskeny rés, ún. Disse tér található. A májsejtek egymás felé tekintő oldalán pedig a májsejtek által termelt epe elvezetésére szolgáló epe-csatornácskák, kapillárisok helyezkednek el, melyek falát maguk a májsejtek alkotják (3. ábra). A hajszálvékony epekapillárisok összefolyásából azután nagyobb, önálló fallal rendelkező epeutak alakulnak ki a májon belül, amelyek az epét a májon kívüli nagyobb epevezetékbe és az epehólyagba szállítják, amelyből viszont az epe a bélbe



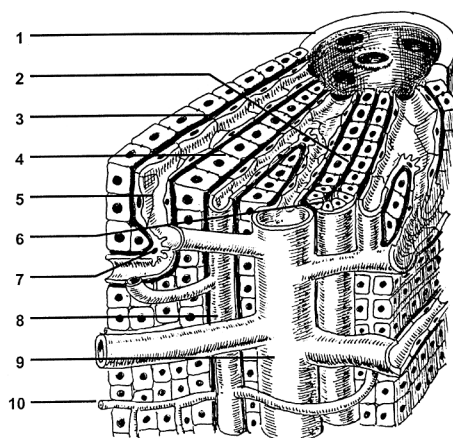
1. ábra • A máj lebenykés szerkezetének sémás rajza.

1 = májlebenyke; 2 = centralis véna; 3 = portális mező, mely három, benne futó képlet harántmet-szetét tartalmazza: 3a = májhoz vezető arteria kis ága hepaticus arteriola; 3b = epevezeték; 3c = a gyomor-bél vénás vérét a májhoz vezető, a májba a májkapun át belépő, ezért kapu-vénának (v. portae) nevezett nagyvéna lebenykékhez futó kis ága.

A sinusoidok vért kétfelől, a vena portae-ből és az arteria hepaticából kapnak. A sinusoidokból a vér a lebenyke centrumában lévő centralis vénába ömlik, amelyből azután a májvénaiba (v. hepatici) jut, amelyek a vért a test alsó feléből a szívhez vezető nagy vénába (vena caudalisba) vezetik.

Az ábrán a folytonos nyilak a májlebenyken belül a véráramlás irányát, míg a szaggatott nyilak az ezzel ellentétes irányú epeáramlás irányát jelzik.

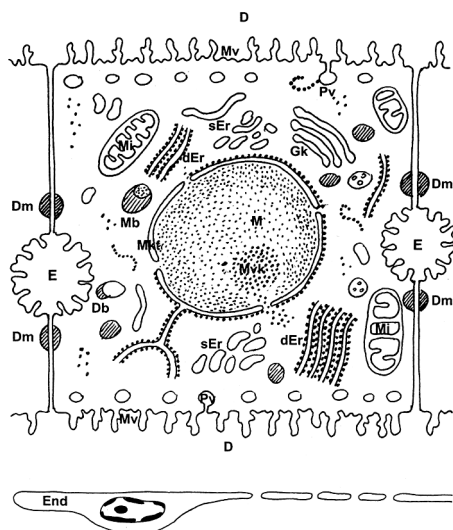
ömlik. A májon belüli epeutaknak hengerded alakú sejtekből álló hámsajtélése van. A mintegy másfél kilós májunkt sok tízmillió ilyen kis egységből, lebenykéből épül fel. A májsejteken és epeút-hámsajtélteken kívül elszórtan sok egyéb sejtfeleség is található még a májban. Közülük itt csak kettőt említek: a Kupffer sejteket (2. ábra), melyek májban tanyázó makrofágok, ezeknek a belek felől a májba érkező vér mikrobáktól és más idegen anyagoktól való megtisztításában van



2. ábra • A májlebenye felépítésének sémás rajza, mely a vér- és epeelfolyás útjait is ábrázolja.

1 = centrális véna; 2 = epe-csatornácska; 3 = Disse-tér; 4 = májsejt gerendák; 5 = sinusoidok, melyek a centrális vénába vezetik a vért; 6 = kis-epevezeték (ductulus); 7 = Kupffer sejt (májban megtelepedett falósejt (macrophag)); 8 = arteria hepatica ág; 9 = portalis vena-ág; 10 = májon belüli epevezeték.

szerepük, tehát mintegy szűrő, filter szerepet töltenek be a májban. Ilyen makrofág nagyon sok van, azok együtt a máj tömegének mintegy 5 %-át teszik ki. A másik érdekes sejtfeleséget az első leírójuk után elnevezett Itő-sejtek képezik. Ezeket lipocitáknak vagy újabban – alakjukra utalva csillag-alakú (stellate) sejteknek is hívják. Ezeknek – mint látni fogjuk – a májfibrozis és májcirrhotosis kialakulásában van fontos szerepük. Májunk egyébként két lebenyből, egy nagyobb jobb és egy kisebb bal lebenyből áll. A máj életfontos szervünk, amely rendkívül sokféle funkcióval rendelkezik. A májban termelődnek a vérfehérjék, a májsejtekben történik az epe-kiválasztás, emellett a szervezet anyagcseréjében is rendkívül fontos szerepet játszik. A májnak a zsír-, szénhidrát- és fehérje-anyagcserében egyaránt fontos szerepe van, ezenkívül a szervezetünkbe jutott mérgező anyagok, vegyszerek, gyógyszerek méregtelenítésében is fontos szerepet játszik.



3. ábra • Májsejt elektronmikroszkóppal látható szerkezetének sémás ábrázolása.

S = sinusoid; End = endothel sejtek; D = Disse tér; Mv = mikrovilluszok (sejtfelszíni mikrobolyhok); PV = pinocytosis vakuolumok; Dm = Desmoszoma (sejtkapcsoló struktúra); Db = epecsatornácska körüli denz testecske; Mi = mitokondrium; Mb = microtestes (peroxisoma); GK = Golgi-készülék; sEr = sima felszínű endoplazmas reticulum (alkoholisták májsejtjeiben erősen felszaporodik); Mvk = magvacska (nucleolus); M = sejtmag (nucleus); dEr = durva felszínű endoplazmas reticulum; Mkt = mag körüli (perinuclearis) tér.

Készült: H. Thaler: Leberkrankheiten. Springer Verlag Berlin Heidelberg New York etc 1987. Abb7. alapján.

Az alkoholos májbetegségek kialakulásmódja, patogenezise.

Az alkoholos májbetegségek kialakulásmódjának, patogenezisének megértéséhez szükséges, hogy nagy vonalakban megismerkedjünk az elfogyasztott alkohol szervezetbeli sorsával, az alkohol anyagcseréjével, metabolizmusával.

Miután az alkohol (etanol) vízben és zsírokban egyaránt oldódó kis molekula, a gyomor-béltraktusból gyorsan felszívódik, és a vérkeringéssel szervezetünk minden részébe eljut. Fenti tulajdonságai miatt minden szövetünket átjárja, és számos vitális funkci-

ónkat befolyásolja. A felvett alkohol kis hányada (8-10 %) a gyomor-béltraktus nyálkahártya-sejtjeiben lévő *alkohol dehidrogenáz* enzim közreműködésével már helyben metabolizálódik. A felszívódott alkohol 2-10 % a pedig a vesék közreműködésével a vizelettel, ill. a tüdőkből kilélegzett levegővel változatlanul távozik szervezetünkől.

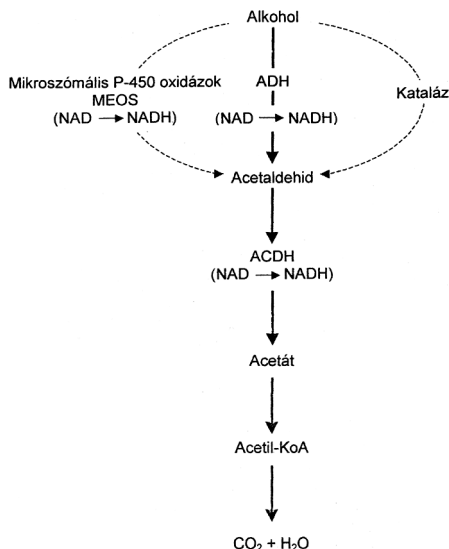
A felvett és felszívódott alkohol legnagyobb hányadának anyagcserebeli feldolgozása, metabolizálása a májban történik. Éppen ezért a máj a krónikus alkoholistáknál a legkorábban és leggyakrabban károsodott szerv.

A májsejtekben az etanol metabolizálódása három különböző enzimrendszer közreműködésével történik, melyek mindegyike a sejt három elkülönült részében, más-más sejtorganelumban fejt ki tevékenységét (4. ábra).

Az etanol metabolizálásában döntő szerepet játszó *alkohol-dehidrogenáz* enzim a sejt plazma szolubilis frakciójában a citoszolban található. A másik, az alkohol metabolizálásában fontos szerepet játszó enzimrendszer a mikroszomális etanol oxidáló enzimrendszer (MEOS) az endoplazmás retikulum nevű sejtorganelumhoz kötött (3. ábra). A harmadik, a legkisebb szerepet játszó kataláz enzim pedig a peroxizsoma nevű sejtorganelumban fejt ki tevékenységét. Mindhárom enzim hatására, a sejtekre közvetlenül is toxikus etanol oxidációja révén egy sokkalta toxikusabb sejtmeleg: *acetaldehid* keletkezik.

Fenti enzimek közreműködésével egy átlagos termetű és testsúlyú egyén óránként 7-10 gramm alkoholt metabolizál, eliminál a szervezetből. Krónikus alkoholistáknál mindaddig, míg nem alakul ki náluk aktív májbetegség, az alkohol metabolizálása ennél lényegesen nagyobb sebességgel történik.

Maga az alkohol direkt hat a sejtintegritás megőrzésében fontos szerepet játszó sejtmembránokra, megváltoztatja azok lipid-



ADH = Májbeli alkohol dehidrogenáz
 ACDH = Májbeli acetaldehid dehidrogenáz
 MEOS = Mikroszomális etilalkohol oxidáz
 (a citokróom P-450 oxidázok egyik tagja)
 NAD = Nikotinamid-adenin dinukleotid
 NADH = Redukált nikotinamid-adenin dinukleotid

4. ábra • Az alkohol májsejtbeli metabolizációja útjainak sémás ábrázolása.

Készült P. Chandrosoma és Cl. R Taylor: Concise Pathology (First Edition) a LANGE medical book. Appleton & Lange. Norwalk, Connecticut/ San Mateo, California 1991. Fig 9-5 alapján .

összetételét és fizikai állapotát, és a sejteket sérülékenyebbé teszi. A keletkezett acetaldehid pedig sokféle és erős citotoxikus hatással rendelkezik: kovalensen kötődik a sejtfehérjékhez, gátolja a fehérje-szintézist és szekréciót, és a zsírnemű anyagok (lipidek) peroxidációját eredményezi.

Az acetaldehid fehérjékkel való kovalens kötődése közvetlenül károsítja a májsejteket csakúgy, mint a lipidperoxidáció során keletkező szabad gyökök. Emellett *acetaldehid-protein adduct* képződés is bekövetkezik, mely immunválasz-reakció létrejöttét váltja ki. Ily módon az alkohol és acetaldehid direkt sejtkárosító hatásaihoz immunmechaniz-

musok közreműködésével keletkező sejt-károsodás is csatlakozhat.

Az adduct-képződés májsejtellenes anti-test-képződés beindítása mellett enzim inaktiválást, a DNS szintézis során keletkező hibák kijavításának csökkenését (repair-károsodást) eredményez, emellett jelentősen károsítja a máj oxigénhasznosító képességét. Csökkenti a májsejtek, különösen azok mitokondriumainak redukált glutation tartalmát, melynek pedig a sejtkárosító szabadgyökök semlegesítésében oly fontos szerepe van. Fokozza továbbá a lipidperoxidációt és a májsejtek, különösen azok mitokondriumainak vasfelvételét. Ez a magyarázata annak, hogy a májsejtek energiaháztartásában oly fontos szerepet játszó mitokondriumok különösen érzékenyek az alkohol okozta károsodások iránt. A vas felvétel ugyanis tovább fokozza a lipidperoxidációs folyamatokat, ami nemcsak az elszennvedett sejt- és szövetkárosodást tükrözi, hanem maga is patogén tényező: további sejtorganellum-károsodásokat, főként mitokondrium károsodásokat okoz, és előmozdítja a károsodott májban a fokozott kollagen-képződést, amelyről a májkárosodások tárgyalása során később még szó esik.

Az etanol acetaldehiddé történő oxidációja során a májsejtek redukáló képessége ún. redox-potenciálja erősen lecsökken, következményesen a májsejtekben a zsírsavak csökkent oxidációja, fokozott zsírsavszintézis, csökkent glukagon-képződés megy végbe, melyhez a sejtorganellumok, különösen a mitokondriumok és endoplasmás reticulum károsodása miatt további anyagcsere-változások: fokozott lipidperoxidáció és idegen anyagok, különösen a gyógyszerek fel-fokozott és felgyorsult metabolizálása, biotranszformációja csatlakoznak. A májsejtek metabolizáló tevékenységében bekövetkező ezen változások éppen a májnak az egész szervezet anyagcsere-folyamataiban játszott centrális szerepe miatt, az egész szervezet anyagcsere-folyamatait érintő változásokkal

ill. következményekkel járnak. A keringő vérben a zsírmemű anyagok szintjének megemelkedése (hiperlipémia), laktat acidózis, (magas tejsavszint a vérben) és hiperurikémia (emelkedett vérhúgysavszint) jön létre, valamint aminosav és protein-anyagcsere változások is kialakulnak. Más szóval az egész szervezet zsír-, szénhidrát-, aminosav- és protein-anyagcseréjében mélyre ható változások keletkeznek.

Nem kevésbé fontos és a laikusok körében kevésbé ismert következmény az is, hogy az alkohol metabolizálását végző mikroszomalis enzim, a már említett a MEOS (P450IIE1), – mely a májsejtek sokféle anyag metabolizálását végző citokrom P450-enzimrendszerének a tagja – szintje megemelkedik. A krónikus alkoholizálás kapcsán nem csak a MEOS, hanem a citokrom-P450 enzimrendszerhez tartozó valamennyi enzim, de különösen a gyógyszer-metabolizáló enzimek szintje is jelentősen megemelkedik. Ez a gyógyszer-metabolizálás felgyorsulását eredményezi. A felgyorsult metabolizmus miatt a gyógyszerek szervezetbeli koncentrációja gyorsan csökken (ill. esetleg a metabolizáció során keletkező toxikus metabolitok szintje gyorsabban emelkedik), a gyógyszerek ún. fél-élet ideje jó ideig még az absztinenssé vált krónikus alkoholistáknál is 50%-kal rövidebb, mint a nem italozóknál. Mindez azt eredményezheti, hogy az alkoholistáknál a gyógyszerek, a környezetből szervezetükbe kerülő vegyi anyagok fokozottan toxikussá válhatnak a májsejtekre, a metabolizálást végző citokrom-P450 enzimrendszer fennálló fokozott aktivitása miatt. A krónikus alkoholisták májsejtjei fokozottan érzékenyek, ezért több gyógyszer, főként anesztetikumok, de még az olyan egyszerű fájdalomcsillapítók toxikus hatása iránt is, mint az acetaminofén és fenilbutazon tartalmú fájdalomcsillapító tabletták. Alkoholistáknál éppen ezért az acetaminofén szokásos terápiás dózisa is súlyos májkárosodást okozhatnak.

A krónikus alkoholistáknál a gyógyszer-metabolizmusban bekövetkező változásokat ill. annak veszélyeit illetően másik példát is említhetünk. Ismert, hogy krónikus alkoholistáknál – normál táplálkozás mellett is – bizonyos vitaminok (thiamin, Folsav, pyridoxin, A-vitamin), valamint a sejtek szabadgyök károsodással szembeni védelmét szolgáló legfontosabb antioxidáns az alfatokoferol (E-vitamin hatású, aktivitású anyag) tekintetében hiányállapot alakul ki. Egyeseknek a pótlása sem egyszerű és nem veszélytelen, alkoholistáknál pl. az A-vitamin hiány, A vitamin vagy előanyagának, a béta-karoténnek bevitelével történő pótlása még orvosi ellenőrzés mellett is rendkívüli óvatossággal történhet, mert náluk a túrt dózistartomány rendkívül szűk, ezen anyagok túladagolása pedig a máj védelme helyett éppen ellenkezőleg, annak toxikus károsodását és az alkoholos májbetegség súlyosbodását eredményezi.

Az előzőekben leírtak alapján napjainkra egyértelműen bizonyítottá vált, hogy az alkoholnak és metabolitjainak direkt-májsejt-károsító, hepatoxikus hatásuk van. Az is egyértelműen bizonyított, hogy direkt összefüggés van az alkoholfogyasztás mértéke és az alkoholos májbetegségek kialakulása, valamint az azok végstádiumát képező májcirrhosis okozta halálozás gyakorisága között. Az is bizonyított, hogy az alkoholos májbetegség kialakulását illetően a naponta elfogyasztott alkoholmennyiségnek és az alkoholizálás időtartamának van meghatározó szerepe. Többé-kevésbé általánosan elfogadott vélemény szerint férfiaknál napi 40 g, nőknél napi 20 g alkohol 10-15 éven át tartó rendszeres fogyasztása vezethet májcirrhosis, májsugor kialakulásához. Döntő tehát az alkoholmennyiség és az alkoholfogyasztás időtartama. Annak, hogy a szóban forgó alkohol mennyiséget milyen ital (sör, bor, likőr, pálinka, whiskey, stb.) formájában fogyasztjuk, csekély, vagy legalábbis kisebb jelentősége van.

Az alkoholos zsírmáj

Az alkoholos májkárosodásnak, mint korábban ismertettük, számos formája van. Legenyhébb az alkoholos zsírmáj, mely még éveken át tartó fennállás esetén is reverzibilis az alkoholfogyasztás elhagyása esetén, és a máj megnagyobbodásán kívül többnyire csak kevés és enyhe funkcionális károsodásokkal, változásokkal jár.

Zsírfelhalmozódás a májsejtekben átmenetileg már egyszeri, komolyabb alkoholfogyasztás esetén is bekövetkezik. Krónikus alkoholisták túlnyomó többségénél ez a felhalmozódás, a májsejtek elzsírosodása, szteatozisa tartósan fennáll, de, mint utaltam rá, még hosszú ideig reverzibilis marad. A zsír májsejtekben való felhalmozódását az alkohol többféle mechanizmus révén idézi elő.

A tápanyaggal felvett zsírok a gyomorból traktusból ún. chilomikronok és szabad zsírsavak formájában a vérről a májba szállítódnak, ahol azokat a májsejtek veszik fel. A májsejtekbe jutott trigliceridek is előbb szabad zsírsavakká hidrolizálódnak, majd a májsejtek szabad zsírsavakból – akár a belekből felszívódó, akár szervezetünk zsírpóiból mobilizált zsírsavak legyenek azok – elsősorban triglicerideket, továbbá koleszterint és foszfolipideket szintetizálnak, melyeket sajátos fehérjékhez kötve belőlük lipoproteineket képeznek. Ezek azután a sejtekből a vérplazmába jutnak, a trigliceridek egy része pedig a májsejtekben tárolódik. A vérbe jutó lipoproteinek jelentős részét ún. nagyon alacsony denzitású (very low density) lipoprotein képezi, mely energiaforrásként szolgáló zsírt, triacylglycerolt szállít szövetek, sejtek számára.

Az alkohol a májsejtekben: 1. fokozza a zsírsavszintézist, 2. csökkenti a zsírsavak mitokondriális oxidációját, 3. fokozza a triglicerid-szintézist, 4. károsítja a lipoproteinek májsejtekből való kiválasztását. Mindezek következményeként a májsejtekben zsírfel-

halmozódás történik, vagyis zsírmáj, szteatozis alakul ki. A májban felhalmozódó zsír tehát zömében a táplálékkal felvett zsírokból származik, de az alkohol a szervezet zsírpóiból is mozgósítani tudja a zsírokat, és az etanol okozta lipolízis kapcsán felszabaduló zsírsavak a májba jutnak. A kialakult zsírmáj megnagyobbodott, súlya a normális májsúly-nak (1500 g) háromszorosára is növekedhet, mert a zsírfelhalmozódás mellett a máj víz- és fehérjetartalma is megnő. A zsírtárolás kapcsán a máj színe is megváltozik, sárgás lesz, a hízott libamájéhoz válik hasonlóvá. A zsírtárolás eleinte csak a májlebernyek centrumában lévő májsejteket érinti, majd a lebernyekét alkotó összes májsejtre kiterjed. Normál májban a lipidek a rendes májsúly kb. 5 %-át teszik ki, míg alkoholos vagy egyéb eredetű májelzsírosodás esetén akár annak 50 %-át képezhetik. A májsejtekben a zsírlerakódás morfológiailag két formában: nagyecseppes vagy kiscseppes formában mutatkozik, de kevert forma is előfordul. A gyakoribb nagyecseppes formában egyetlen nagy zsírcsepp tölti ki a májsejtet, szélre tolva a sejt magját, míg a kiscseppes forma esetén sok apró zsírcsepp halmozódik fel a májsejt citoplazmájában. A májsejtek elzsírosodása, zsírmáj kialakulása alkohol abúzus esetén előre megmondhatóan biztosan bekövetkezik. Egyébként nem alkoholizáló önkéntesekben jelentős mennyiségű alkohol megittatása májelzsírosodáshoz vezetett. A zsírfelhalmozódás többnyire nem jár sejtelhalással, mitokondrium-károsodás azonban mutatkozik a zsírtároló sejtekben. Az epekiválasztás esetenként károsodott lehet, epepangás (kolesztázis) alakulhat ki.

A zsírmáj kevés tünettel jár. A májfunkciós próbák is alig mutatnak elváltozást, a szérumamino-transferáz szint kissé emelkedhet, és epepangás esetén a bilirubin szintje is. Az elváltozás azonban reverzibilis, és jelentősebb sejtelhalás hiányában fokozott kollagen-képződés sem indul meg. A

zsírmáj, hacsak nem éri a májat májsejtelhaláshoz vezető egyéb, akár gyógyszer eredetű károsodás, az alkoholizálás abbahagyása esetén rendszerint megszűnik. A zsírmáját egészen napjainkig ártatlan elváltozásnak tartották. Azt ugyan már korábban is megfigyelték, hogy egyes esetekben a zsírmájban a lebernyek centrumában található terminális vagy centrális májvénák körül kötőszövet-szaporulat, ún. *perivenularis fibrosis* alakult ki, valószínűleg a vénák szomszédságában található myofibroblast-jellegű Ito-sejtek, acetaldehid és laktát által történő stimulációja által beindított, fokozott kollagenképzés következményeként. Azt is észlelték, hogy ezen ritka esetekben a szőben forgó fibrózissal járó folyamat következtében a zsírmájból - az alább ismertetendő alkoholos hepatitis közbejötté nélkül is - cirrhosis alakulhat ki. Újabban több adat utal arra, hogy a májelzsírosodás mégsem olyan ártatlan elváltozás, hanem tulajdonképpen az első lépés azon eseménysorban, mely az alkoholos hepatitis, fibrózis s végül a cirrhosis kialakulásához vezet. E két utóbbi az alkoholos zsírmájból esetenként alkoholos hepatitis közbejötté nélkül is kifejlődhet. Az elzsírosodás két formája között e tekintetben különbség van: a kiscseppes forma az, amely rosszabb prognózisú, s gyakrabban jár súlyosabb következményekkel.

Zsírmáj nemcsak alkohol hatására, hanem sok más okból (pl. cukorbetegség vagy tartós cortico-szteroid kezelés hatására) is kialakulhat.

Alkoholos hepatitis

Az alkoholos hepatitis az alkoholos eredetű májkárosodás, zsírmájnál lényegesen súlyosabb formája, mely különösebb előzmény nélkül, az alkoholizálási szokásban történő jelentősebb változás, a szokásosnál nagyobb mennyiségű szeszes ital fogyasztása nélkül is kialakulhat váratlanul és hirtelen, többnyire zsírmáj talaján. Felléptét rendszerint rossz

közérzet, étvágytalanság, láz, májtáji fájdalom, kisebb-nagyobb fokú sárgaság jelzi ill. kíséri, de esetenként akár tünetmentesen is lezajlik a folyamat. Általában azonban májmegnagyobbodással (hepatomegalia), emésztési zavarokkal jár, esetenként pedig a hasüregben több-kevesebb folyadékgyülem is kialakul (ascites). Laboratóriumi vizsgálattal a májfunkciós próbák kifejezett rosszabbodása, májsejtelhalásra utaló enzimemelkedés, fehérvérsejtszám-szaporulat (leukocitózis) mutatható ki. Diagnózisa biztonsággal csak a májból vastagtűvel nyert szövetszövetminta (tűbiopszia) mikroszkópos vizsgálatával állapítható meg. Az alkoholos hepatitis esetén még tünetmentes vagy csak enyhe, jellegtelen tünetekkel járó esetekben is szembetűnő és jellegzetes elváltozások figyelhetők meg a májban. Minden esetben megfigyelhető, főként a lebenykék centrumában kisebb-nagyobb kiterjedésű gócos májsejtelhalás (nekrózis) és májsejt-degeneráció.

Az elhalt, valamint a plazmájukban a sejtek vázát alkotó mikrofilamentumok összecsapzódása révén keletkező zárványokat (alkoholos hialin vagy Mallory-testek) tartalmazó, ugyancsak halálra ítélt májsejtek körül neutrofil leukocitákból álló, a halódó májsejteket gyűrűszerűen körülölelő lobos infiltrátum látható. A neutrofil granulocitákat később limfociták váltják fel. Az elhalt májsejtek körül, s így többnyire a lebenykék centrumában pedig kollagen-lerakódás ill. felszaporodás is bekövetkezik, hegesedés, fibrózis, ún. *centrális hialinos szklerózis* alakul ki. A májsejtelhalás nyomán kialakult ezen fibrózis májcirrhosis kialakulásának veti meg az alapját, de már maga a fibrózis, a centrális hialinos szklerózis is a májon belüli vérkeringés komoly zavarával, portális hipertenzió kialakulásával járhat, melyet később a a cirrhosis kapcsán ismertetek.

Emellett még egyéb, elsősorban a mitokondriumokat érintő elváltozások is

megfigyelhetők a májsejtekben. Epepangás, (kolesztázis) is jelen van enyhébb vagy súlyosabb formában. Ez enyhébb vagy súlyosabb sárgaságban mutatkozik meg, a szérumban pedig a bilirubin, az alkalikus-foszfátáz enzim és a koleszterinszint emelkedésében nyilvánul meg. A májsejtelhalásban valószínűleg immunmechanizmusoknak is jelentős szerepe van, az alkoholos hepatitisben szenvedő betegek szérumban az esetek 75 %-ában kimutathatók olyan antitestek, amelyek az alkohol, illetve az acetaldehid-protein adduct hatására megváltozott (antigén tulajdonságaiban megváltozott) májsejtekkel reagálnak. Az immunmechanizmusok szerepére utal az is, hogy a májsejteket a májbeli ér (sinusoid) hálózattól elválasztó ún. Disse-terekben IgA típusú immunglobulinok lineáris lerakódása mutatható ki.

Bár az alkoholos hepatitis kapcsán elég jellegzetes elváltozások alakulnak ki a májban, az alkoholos hepatitishez rendkívül hasonló ún. „non-alkoholic” steato hepatitis azonban nem alkoholistákban is több okból (pl. cukorbetegség, kóros elhízás, májon kívüli epeutak elzáródása, gyógyszeres májkárosodás stb.) is kialakulhat.

Meg kell még említenem, hogy bár az alkoholos hepatitis fellépte növeli májcirrhosis későbbi kialakulásának esélyét, azt nem minden esetben követi cirrhosis. Viszont alkoholos hepatitiszes subok ismételt fellépése az esetek túlnyomó többségében cirrhosis kialakulásához vezet, hacsak a beteg valamelyik alkoholos hepatitiszes sub során, vagy egyéb okból korábban – a cirrhosis kifejlődése előtt – meg nem hal.

Májfibrózis

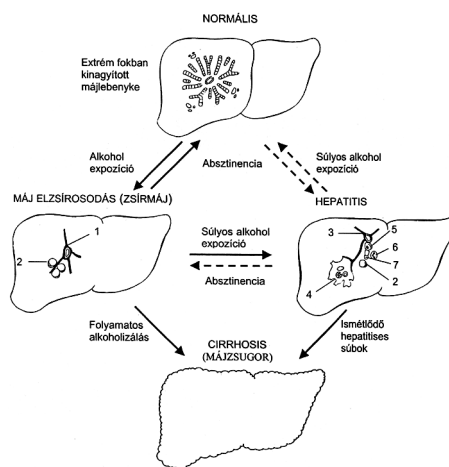
A szövetekben, szervekben, így a májban is a sejteket sejten kívüli alapállomány ún. extracelluláris matrix veszi körül. Az egészséges emberi májban az extracelluláris mátrix összetevői: kollagen, glycoproteinek (laminin, fibronectin), glükóz aminoglikanok és

proteoglikanok. Egészséges májban a kollagen koncentrációja kb. 5,5 mg/g, nedves májsúlyra számítva. Az ember és általában a gerincesek mája a sejtelhalással járó káros behatásokra gyors és erős kollagen rostképzéssel válaszol, és ez különböző mértékű májfibrózis kialakulásával jár, melynek mértéke az 1 g nedves májsúlyra eső kollagen mennyiségével jellemezhető. Májfibrózis esetén ez 20 mg/g-ra növekedhet, de extrém esetében akár 40 mg/g-ra emelkedhet. A májsejtkárosodás kapcsán azonban nem csak az extracelluláris mátrix mennyisége növekszik meg kórosan, hanem annak összetételében is változások következnek be. A kollagen szaporulat a májszerkezetben többnyire maradandó és a májfunkciókra is kiható változásokkal jár.

Az extracelluláris mátrix átépülése, a fibrózis kialakulása sokféle sejtirekt vagy közvetett közreműködésének és komplex kölcsönhatásának eredménye. A fibrózis kialakulásában a folyamatban résztvevő sejtek által termelt, – a sejtek közötti kommunikációban fontos szerepet játszó – prosztaglandinoknak, kemokineknek, limfokineknek, fibrogen-citokineknek is jelentős szerep jut.

Mai ismereteink szerint a cirrhosis-kialakulás folyamatában legfontosabb szerepet a centrális vénák szomszédságában, a szinusoidok közelében elszórtan helyet foglaló, Ito-sejteknek nevezett miofibroblaszt jellegű sejtek játszanak. Az Ito-sejtek nagy zsírcseppeket tartalmaznak, ezért lipocitáknak is nevezik őket. A zsírcseppek egyben A-vitamin tárolásra is szolgálnak. Rajtuk kívül szerepe van még a folyamatban a májbeli endotel, -Kupffer – és kötőszöveti sejteknek (fibroblasztok), a gyulladásos sejt elemeknek, főként a limfocitáknak, valamint maguknak a májsejteknek is. A folyamat beindításában azonban a májsejtkárosodásnak, a májsejtelhalásnak jut meghatározó szerep.

A májfibrózis kialakulása fontos állomás, stádium az alkoholos májbetegség (AMB)



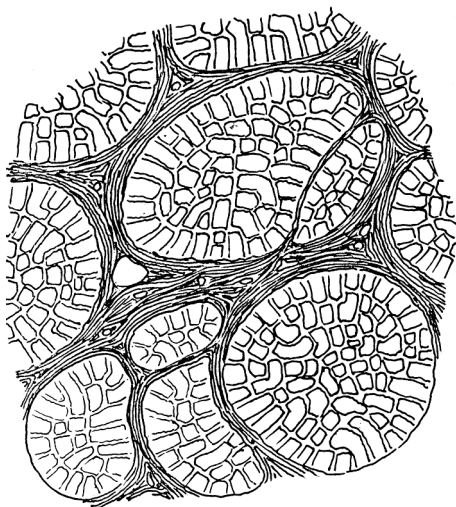
5. ábra • Az alkoholos májkárosodások, májbetegségek kialakulásának, illetve progressziójának sémás ábrázolása. Az alkoholos májkárosodás különböző formái

Az alkoholos zsírmáj, hepatitis, májfibrózis és májcirrhosis – közötti kapcsolat. 1 = véna körüli fibrózis, 2 = zsírcsepp a májsejtben; 3 = fibrózis; 4 = portális mezőben gyulladás és fibrózis; 5 = alkoholos hyalin zárvány a májsejtben; 6 = neutrofil granulocita (fehérvérsejt); 7 = Necrosis (sejtelhalás).

Készült: Cotran, R. S.; Kumar, K. Robbins, S. L.: *Pathologic Basis of Disease*, 5th Edition, WB. Saunders Company. Philadelphia – London – etc. 1994. fig. 18-27 alapján

lefolyásában, mivel az progresszióhoz, májcirrhosis, májzsugor kialakulásához vezethet (5. ábra).

A májat károsító behatásokra az Ito-sejtek aktiválódnak, rostképző fibroblaszt sejtek sajátágaival rendelkező sejté alakulnak és nagyarányú kollagen termelésbe fognak. E sejtek aktiválódásában, átalakulásában alkoholos májkárosodás kapcsán több tényező játszik szerepet, éspedig: A – az alkohol metabolizmus kapcsán képződő acetaldehid és lactát; B – különböző citokinek (interleukin-1, IL-6, tumornekrózis factor-alfa, transzformáló növekedési faktor-beta, és egy másik, bázikus fibroblaszt növekedési faktor nevű citokin). Ezeket a fibrózis kialakulását mindig megelőző, azt elindító májsejtelhalás



6. ábra • A cirrhotikus máj átépült, állebenyűs szerkezete mikroszkóposan látható képeinek sémás rajza.

A regeneráció során képződő szabálytalan csomókat, állebenyűket heges kötőszövet veszi körül.

(nekrózis) által kiváltott gyulladás sejtjes elemei: a leukociták, limfociták, makrofágok, Kupffer-sejtek termelik elsősorban, de részt vesznek termelésükben az endothel sejtek és maguk az Ito-sejtek is. A szóban forgó citokinek mindegyike egymástól függetlenül is jelentősen befolyásolni tudja a fibrózis kialakulásának, a fibrogenézisnek a folyamatát. A citokinek modulálják az Ito-sejt funkcióit, proliferációra serkentik azokat, és fokozzák a kollagén és egyéb extracelluláris mátrix komponensek termelését kódoló gének expresszióját, ez pedig a szóban forgó komponensek nagyobb mennyiségben történő termelését és lerakódását, fibrózis kialakulását, kötőszöveti sávok kialakulását eredményezi.

Májcirrhosis – májsugor

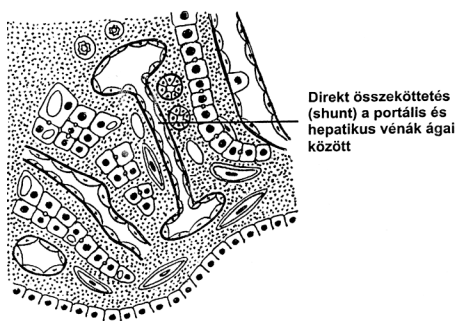
Az alkoholos májkárosodás végső, irreverzibilis stádiuma a májcirrhosis vagy májsugor. Mindenekelőtt azt szeretném hangsúlyozni, hogy a cirrhosis létrejött az alkohol és meta-

bolítja, az acetaldehid toxikus hatása következtében fellépő, hosszú időn át ismétlődő májsejtelhalás, májsejtnekrózis, s az általa kiváltott gyulladás, fibrózis és kompenzáló májsejt-szaporodás lassan, fokozatosan kialakuló késői következménye. A hosszú időn át folytonosan ismétlődő májsejtnekrózis krónikus gyulladásos reakciót vált ki. Ez pedig a korábban ismertett mechanizmusok révén fokozott kollagen-képződést és lerakódást, fibrózist, kötőszöveti sávok képződését s előrehaladó hegesedési folyamat kialakulását eredményezi (5. ábra).

A fibrotikus kötőszöveti sávok a maradék májállományt felszabdálják, szigetekre tagolják. A fibrotikus kötőszöveti sávok az elhalt májsejtek pótlását szolgáló májsejt-szaporulat és májsejthiperplázia révén képződő szabálytalan regeneratív májsejthalmazokat, noduluszokat is körülölelik, mintegy fojtogató gyűrűbe zárják azokat (6. ábra). Mindez az eredeti májszerkezet teljes felbomlásával, átépülésével jár, amely oly mértékben felborítja a májon belüli vérkeringést, és lerontja a májsejtek vérellátását, hogy az további alkoholos károsodás nélkül is szinte állandósult májsejtelhalással jár, és a májfunkciók is súlyosan károsodnak.

Az előrehaladott fibrózis kapcsán ugyanis direkt összeköttetések, (shunt-ök) alakulnak ki a vért a gyomor-bél traktus felől a májhoz szállító és a máj vérellátásának nagyobb hányadát nyújtó, nagy *portális véna* ágai, valamint a májtól a vért a nagyvérkörbe vezető *májvénák* (venae hepaticae) ágai között (7. ábra). Így módon a portális vénán át érkező vér nagyobb része nem jut be a májsejtgerendák között húzódó sinusoidális hálózatra, hanem az említett rövidzárlat jellegű söntökön át távozik, lényegében tehát mintegy kikerüli a májat. Ez többféle súlyos következménnyel jár, mindenekelőtt erősen leromlik a májsejtek vérellátása.

Az ép máj szerkezetének ismertetéséből talán érzékelhető volt a májszinuszoidok



Direkt összeköttetés (shunt) a portális és hepaticus vénák ágai között

7. ábra • Sémás rajz a cirrhotikus – zsugor – májban a söntképződés jelenségéről.

A felszaporodott kollagén rostokban gazdag kötőszövet szigetekre tagolja a maradék májállományt, a portális véna terminális végágai és a vena hepatica ágai között direkt összeköttetés, sönt alakult ki.

falának nagyfokú átjárhatósága a vérplazma számára, mely szinte szabadon juthat a szinuszoidok falát alkotó endotél sejtek pórusain át a szinuszoidok és májsejtek közti szövetrésbe, az ún. Disse-térbe. Ily módon az egészséges májban a májsejtek szinuszoidok felé tekintő felszíne szinte fürdik a vérplazmában. Az alkoholos májcirrhosis kialakulása során azonban a szinuszoidok mentén (az ott található csillag alakú, aktiválódott Ito-sejtek által termelt anyagokból) folytonos bazálmembrán alakul ki, vagyis a szinuszoidok fala kevésbé átjárhatóvá válik, az a szövetet más szöveteiben lévő hajsálerek, kapillárisok falához válik hasonlóvá (kapillarizálódik).

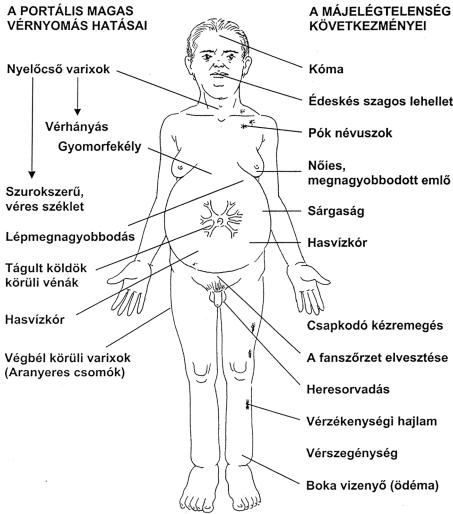
Ezen elváltozások (a söntök és a kapillarizáció) következtében mintegy állandósult vérellátási hiány (isémia) alakul ki a májban. Emiatt állandósul és folyamatossá válik a májsejtelhalás, circulus vitiosus alakul ki, vagyis a cirrhosis egy idő után – a kiváltó ok (az alkohol toxikus hatása) kikapcsolása (absztinencia) – esetén is mintegy öngerjesztő módon súlyosbodik, progredial.

A cirrhotikus máj májsejtjei tehát a portális vérellátásból egyre inkább kirekesztetté válnak, ami a májsejtfunkciók súlyos károsodását,

májelégtelenség kialakulását eredményezheti. A söntök miatt pedig a gyomorbél traktusból felszívódott tápanyagok nagy része a normálisan a májsejtekben történő feldolgozási – átalakítási anyagcsere-folyamatokat elkerüli. Nem történhet meg továbbá a belekből felszívódó potenciálisan toxikus anyagok, így a bél baktérium flórája által termelt magas nitrogén tartalmú metabolitok májbéli méregtelenítése sem. Ez a vérben az ammónia szint jelentős megemelkedésével jár, melynek a cirrhotikus betegeknél gyakran mutatkozó idegrendszeri zavarok kialakulásában van fontos szerepe.

Meg kell még említenem, hogy a cirrhotikus májban nemcsak a portális és hepaticus vénák, hanem a portális véna-ágak és a májhoz vezető hepaticus arteria (arteria hepatica) ágai között is söntök alakulnak ki. Így az artéria ágakban uralkodó magasabb vérnyomás átvevődik a portális rendszerre. Ennek következtében nemcsak a máj szinuszoidjaiban, de a portális véna egész gyűjtőterületén, a hasüri szervek vénás rendszerében is erősen megemelkedik a vérnyomás, ún. *portális hypertensio* alakul ki. Ez pedig sok súlyos, gyakran a cirrhotikus beteg halálát okozó szövődmény forrása lehet.

A portális hipertenzio miatt erősen kitágulnak a portális és a nagyvérköri vénás rendszer között fiziológiásan is meglévő, de gyakorlatilag alig funkcionáló, májon kívüli összeköttetések, az ún. anasztomozisok (8. ábra). Ilyen anasztomozisok találhatók a nyelőcső alsó harmadának falában, a végbél körüli, valamint a köldök körüli vénák területén, továbbá a hasüreg hátsó falán futó vénás rendszer területén. Az anasztomozisok területén a kitágult vénák kanyargós lefutásúvá válnak, faluk elvékonyodik, rajta kiboltosulások (varixok) keletkeznek. A kitágult varikózus erek igen könnyen megrepednek, ami vérzéshez vezet. Legfontosabbak e tekintetben a nyelőcsőben a nyálkahártya alatti véna-tágulatok, varixok, amelyek a



8. ábra • A májcirrhosis következményei, klinikai manifesztációi (sémás rajzon).

cirrhotikus betegnél könnyen és gyakran megrepednek, és súlyos vérzéshez vezetnek, nagymennyiségű vérvesztéssel járnak, amely a beteg életét is veszélyezteti. A portális hipertenzió másik szokványos következménye a lép erős megnagyobbodása (splenomegalia), ami a megnagyobbodott lép fokozott funkciója miatt vérszegénység, anémia kialakulását, a vérlemezke és a lebonyolított magvú fehérvérsejtek számának csökkenését eredményezheti.

A cirrhotikus májban végbemenő fentebb vázolt elváltozások tehát két rendkívül veszélyes következménnyel: *portális hipertenzió* és/vagy *májelégtelenség* kialakulásával járhatnak. A beteg cirrhotikus máj teljesítőképességének határán látja el a reá háruló funkciókat, tartalékai – szemben a normál májjal – nincsenek. A májműködés ingatag egyensúlyi állapotát bármilyen, a májra többletterhelést hárító esemény, tényező felboríthatja, és váratlanul májelégtelenséget válthat ki, pl. bakteriális fertőzés, gyomorbélvérzés (melyre a cirrhotikusoknál igen nagy az esély), műtéti beavatkozás, de még akár

gyógyszerszedés is (pl. vízhajtók, altatók). A májelégtelenség pedig – tekintettel a májnak az egész szervezet anyagcsere-folyamataiban betöltött központi szerepére – további számos, az egész szervezetet érintő súlyos következménnyel, szövödménnyel jár (8. ábra). Idegrendszeri zavarok, sárgaság, vér-alvadási, hormonháztartási, keringési zavarok, a hasüregben folyadékgyülem (ascites) és az egész szervezetet érintő vizenyő (oedema) alakulhatnak ki. A májelégtelenséghez vesefunkciós zavarok csatlakozhatnak, ún. hepatorenális szindróma léphet fel és veseelégtelenség is kialakulhat.

Az idegrendszeri zavarok esetenként különböző súlyosságúak lehetnek, az enyhe zavartságtól a dezorientáltság, apátia, csapkodó kézremegés, izommerevség kialakulásán át egészen a tudatvesztéssel járó, és az életfunkciókat is súlyosan érintő kómás állapot kialakulásáig, ill. kómában bekövetkező halálig terjedhetnek.

Az idegrendszeri zavarok kialakulásában a cirrhotikus betegeknél több tényező játszik szerepet. Meghatározó szerepe azonban ebben a májműködés elégtelensége miatt fellépő anyagcsere-zavaroknak, a máj méregtelenítő funkciója kiesésének van. Emiatt egyebek mellett az ammónia, aromás aminosavak, rövidláncú zsírsavak, merkáptánok vérszérumbeli szintje kórosan megemelkedik, és ezek játszanak közre az idegrendszeri zavarok létrejöttében. Hozzájárulnak még ehhez a cirrhotikus betegeknél többnyire szintén fellépő keringési, érpermeabilitási és elektrolit háztartási zavarok is. A sárgaság felléptének oka pedig a károsodott májsejtek megromlott epekiválasztási tevékenysége.

A véralvadási zavarok oka, hogy a cirrhotikus májban jelentősen lecsökken a véralvadásban fontos szerepet játszó fibrinogen, protrombin és számos egyéb véralvadási faktor termelése. Emellett a cirrhosis következtében megnövekedett lép túlműködése a

véralvadási folyamatban ugyancsak fontos szerepet játszó vérlemezkék számának csökkenését eredményezi. Veseelégtelenség kialakulhat a nyelőcsőbeli varikózus erekből történő nagyobb vérzés esetén a nagyfokú vérnyomásesés, a vesék vérátáramlásának erős csökkenése miatt, de felléphet májelégtelenség következményeként is.

A hasvízkór (ascites) és általános vizenyő (oedema) kialakulásában is több tényező játszik szerepet. Cirrhotikus májban csökken a vérplazma fontos komponensét képező vérfehérje az albumin szintézise és kiválasztása. Emiatt csökken a vérplazma ozmotikus nyomása. Ez, és a portális hipertenzió, valamint bizonyos nátrium-visszatartást okozó hormonháztartási zavarok együttesen vezetnek a szőben forgó szövődmények kialakulásához. A hasúri folyadék jó táptalaj a vizenyő miatt permeabilissá vált bélfalakon át belejutó baktériumok számára. Ily módon veszélyes, magas halálozással járó hashártyagyulladás (peritonitis) is könnyen kialakulhat a hasvízkóros betegekben.

A cirrhotikusoknál szembetűnő külső jelekben is megnyilvánuló endokrin zavarok is kialakulnak. Mindkét nemben csökken a nemi vágy, sterilitás és a tesztörzet elvesztése is bekövetkezhet. Férfiaknál gyakran a herék elsorvadnak, az emlők pedig nőiesen megnagyobbodnak. Mindez annak a következménye, hogy a beteg májban a férfiakban is termelődő női nemi hormonok (ösztrogének) májbeli lebontása nem kielégítő, és ez az agyalapi mirigy hormontermelésére is visszahat. A nőknél mutatkozó menstruációs rendellenességek és emlősorvadás kialakulásának mechanizmusa kevésbé tisztázott.

A májcirrrosishoz társult szövődményeknek azonban ezzel még nincs végük. A cirrhotikus betegeknek tüdő-, különböző bőr- és körömelváltozások is kialakulnak, s ami ezeknél sokkal fontosabb, a cirrhotikus májban viszonylag gyakran májrák is kiala-

kul. Említettük már, hogy a cirrhotikus májban a regeneratív noduluszok kialakulása fokozott sejtszaporodás eredménye. A burjánzó, proliferáló sejtek pedig a nyugvósejteknél jóval érzékenyebbek különböző káros behatások iránt. Ráadásul, mint korábban említettem, az alkohol okozta lipidperoxidáció során képződő szabad gyökök a májsejtek DNS szintézise folyamán esetleg fellépő hibák kijavítását szolgáló repair-mechanizmusokat is károsítják. Így halmozódó génkárosodások léphetnek fel a regeneráció kapcsán képződő májsejtekben, melynek a májrák kialakulásában fontos szerepe lehet. Említést érdemel még az is, hogy a krónikus alkoholisták körében a hepatitis B és C vírussal való átfertőzöttség aránya lényegesen magasabb, mint a hasonló kórösszetételű, nem alkoholizáló populációban. Ez is hozzájárul ahhoz, hogy az egyébként többféle okból kialakuló májcirrrosisek közül éppen az alkoholos eredetű májcirrrosishoz leggyakoribb a májrák kialakulása.

A májrákot azonban a cirrhotikus májban a beteg élete során többnyire nem ismerik fel, az mintegy rejtve marad. Kiderül ez a KSH májcirrrosis és májrák okozta halálra vonatkozó adataiból is. Ugyanis miközben a májcirrrosis (zömében alkoholos eredetű) okozta halálzás többszörösére növekedett hazánkban, a KSH-adatok szerint a májrák okozta halálzás gyakoriságában nem mutatkozott jelentős változás. Ugyanakkor azonban a boncolt esetekre vonatkozó adatok egészen mást mutatnak.

Korábban három évtizedre visszamenőleg, közel húszezer boncolt eset boncjegyzőkönyveit, leleteit áttekintve azt találtuk, hogy a májcirrrosisos esetek 16 %-ánál a cirrhotikus májban májrák is jelen volt. Vizsgálataink szerint az alkoholos májcirrrosis talaján kialakult májrák előfordulásának gyakorisága növekszik, ami elsősorban a cirrrosisos betegek – jobb orvosi ellátása által elért – hosszabb túlélésének tulajdonítható.

Nem mulaszthatom el azt sem megemlíteni, hogy a krónikus alkoholistáknál – a cirrhosistól függetlenül – több más rákféleség: szájúregi-, garat-, gége-, gyomor-, végbél-, tüdő-, sőt emlőrák is gyakrabban alakul ki, mint az alkohol-abúzustól mentes populációban. A felsorolt rákféleségekre vonatkozóan összesítve krónikus alkoholistáknál tízszer nagyobb a kialakulás kockázata, mint az általános populációban. Ennek oka nem tisztázott. Feltételezik, hogy az alkohol előállítása során keletkeznek, vagy a hordók falából szívárognak ki olyan anyagok, amelyek mutagén hatásúak lehetnek. Másrészt bizonyított, hogy az alkoholizálás a májban a citokrom-P-450 enzimszámát növeli, köztük a már említett P450IIE1 enzimnek is fokozott szintézisét és aktiválását váltja ki. Ez utóbbi enzim fontos szerepet játszik egyes kémiai rákkeltők előanyagait képező vegyületek (procarcinogének) aktiválásában, rákkeltő vegyületté történő átalakításában.

Visszatérve az alkoholos májcirrhosis problémaköréhez, talán nem túlzás azt mondani, hogy emberből diagnosztikus célból vett májszövet-minták sokoldalú vizsgálata, valamint állapotokon (főként majmokon) végzett kísérletek eredményeként napjainkra nagyvonalakban megismertük az alkoholos májcirrhosis kialakulás-módját.

Tudjuk, hogy a májszerkezet teljes átépülésével járó cirrhosist mindig sejtelhalás által kiváltott gyulladás és az ahhoz társuló fibrózis előzi meg. Mind a korábban említett *perivenuláris fibrózis*, mind az alkoholos hepatitis kapcsán gyakran kialakuló *centrális hialinos szklerózis* progrediálhat cirrhosisba. Ehhez még a lebenykék szélén helyet foglaló ereket és epeutakat tartalmazó ún. *portális* traktusokból kiinduló *fibrózis* is társulhat. Az alkoholos hepatitis kapcsán ugyanis a portális mezőkben is gyulladásos reakció lép fel, amelyet itt is fibrózis kísér.

Arra a fontos kérdésre azonban, hogy mi az oka annak, hogy azonos mértékű és tar-

talmú alkoholizálás mellett az alkoholisták egy részében májcirrhosis alakul ki, míg a többség megússza egyszerű zsírmájjal, a válasz máig sem ismert. Ezt máig is homály fedi, s ez a kérdés az alkoholos májcirrhosis patogenezisét illetően egyelőre a legnagyobb rejtélyt képezi.

Terápiás lehetőségek, kilátások.

Jelenleg nem rendelkezünk az alkoholos májcirrhosisra szemben igazán hatásos terápiás eljárással. A májtranszplantáció ugyan eredményes lehet, ez azonban – már csak az alkoholos májcirrhosisban szenvedők nagyszáma miatt – nem jelenthet megoldást. A cirrhosisal járó számos szövődmény eredményes kezelésének viszont már ma is megvan a lehetősége.

A kialakulásmódra vonatkozóan szerzett újabb ismeretek fényében napjainkban kirajzolódni látszik néhány, az alkoholos májfibrozis–cirrhosis kialakulását gátló vagy azt késleltető – állatkísérletekben eredményesnek bizonyult – terápiás eljárás.

Korábban szó esett arról, hogy a májfibrozis kulcsfontosságú esemény az alkoholos májbetegség legsúlyosabb és irreverzibilis formája, a májsugor kialakulásában. Nem véletlen tehát, hogy a májsugor megelőzését, késleltetését célzó terápiás próbálkozások éppen a májbeli fibrogenézis gátlására, csökkentésére irányultak és irányulnak. Az évtizedek során számos fibrózisgátló, antifibrotikus hatásúnak vélt vegyület, szer állatkísérletekben, s kisebb számban májbetegségben szenvedő embereken történő kipróbálására került sor. Korábban Intézetünkben mi is folytattunk ilyen vizsgálatot. Tény azonban, hogy eddig még az állatkísérletekben ígéretesnek bizonyuló anyagok sem váltották be emberben a májfibrozis és májsugor kezelésében a hozzájuk fűzött reményeket.

Miután ismertté vált a korábban említett Ito-sejteknek és az őket aktiváló citokineknek a májfibrozis folyamatában játszott

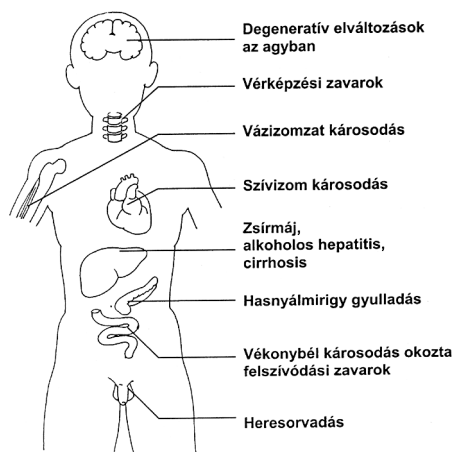
központi szerepe, érthető hogy újabban a próbálkozások nagyrészt éppen az Ito-sejtek aktiválódását kiváltó citokinek gátlására, semlegesítésére irányulnak abban a reményben, hogy ily módon sikerül a májbeli kötőszöveti rostképzést, a fibrogenezist megelőzni, csökkenteni, vagy akár a kialakulóban lévő fibrózist valami módon visszafejleszteni, a fibrogenézis folyamatát megfordítani. Napjainkban e célra két, ígéretesnek látszó kísérleti megközelítés alakult ki, melyek akár a májfibrózis génterápiájának megalapozását is ígérk ill. jelenthetik. Az egyik az Ito-sejteket aktiváló, azokat rosttermelésre serkentő – egyik legerősebb citokin, a korábban említett – transzformáló növekedési faktor b (TGF- β) kikapcsolására, hatástalanítására irányul, mégpedig génátvitel révén. Az eljárás lényege a máj kívülről bevitt, a TGF- β -át megkötő, csonkított TGF- β receptorral való elárasztása, mely mintegy kompetíció révén megakadályozza, vagy legalábbis csökkenti az esélyét annak, hogy a TGF- β az Ito-sejtekben jelenlévő endogén TGF- β receptorokhoz kötődve aktiválja azokat és beindítsa a fibrogenézis folyamatát. E célt, nevezetesen a máj TGF- β receptorral való elárasztását génátviteli technika segítségével és pedig adeno-vírus mediat – génátvitel révén érik el. Az eljárás lényege, hogy a TGF- β receptort ill. annak kissé módosított formáját kódoló gént, ún. csonkított TGF- β receptor termelést kódoló transzgént adeno-vírusba építenek, és a vírusokat közvetlenül a májhoz vezető nagy vénába juttatják. Állatkísérletekben ily módon sikeresen csökkentették a dimetil-nitrozaminnal előidézett májkárosodást követő kollagentermelést ill. májfibrózist, és az ilyen adeno-vírus TGF- β receptor „konstrukttal” kezelt állatok túlélése is jelentősen meghosszabbodott.

A májzsugor-kialakulás gátlásának, megelőzésének másik lehetséges és ígéretes módját pedig egy már korábban megismert, a májsejtek szaporodását serkentő és

azok természetes elhalálozását (apoptozist) csökkentő ún. máj (hepatocita) növekedési faktor (HGF) génjének bevitele képezi. Ily módon a dietil nitrozaminnal előidézett májzsugorban szenvedő patkányokba emberi HGF-gén vázizomba történő ismételt transzfekciója sokoldalú kedvező hatást váltott ki. A kezelt állatok vérében nemcsak az emberi HGF, hanem a saját (patkány) endogén HGF szintje is megemelkedett a kezelés hatására, továbbá (c-Met) HGF receptor tirosofoszforilatioja is bekövetkezett. E kezelés gátolta a májsejtek apoptozist és elnyomta a TGF- β fokozott termelődését is. Állatkísérletekben az ilyen fajta kezelés nemcsak gátolta a további fibrogenezist, hanem a már súlyosan beteg zsugormájban a fibrózis feloldódását, csökkenését eredményezte, és ezáltal az állatok túlélését is lényegesen javította. Vannak tehát ígéretes irányzatok, kedvező kísérleti eredmények, melyek reményt keltőek a tekintetben, hogy a vázolt vagy ahhoz hasonló génterápia potenciálisan hasznos lehet a jelenleg még gyógyíthatatlan májcirrrosis, így az alkoholos májzsugor gyógykezelésében is.

Úgy gondolom, nem mulaszthatom el annak kihangsúlyozását sem, hogy az alkoholos májcirrrosis csak egy, és még csak nem is a leggyakoribb azon megbetegedések sorában, amelyek krónikus alkoholizmus következtében kialakulhatnak.

Az még eléggé közismert, hogy az alkohol-abúzus idegrendszeri károsodásokat, – cirrhosis jelenléte nélkül is fellépő – sajátos idegrendszeri kórképeket is okoz. Az viszont már kevésbé ismert, hogy a krónikus alkoholabúzus gyakorlatilag minden szervünket, szövetünket károsíthatja. Következésményei miatt közülük is kiemelkedő a váz- és szívizomzat, a csontok, belek és hasnyálmirigy károsodása. Az alkoholos izombetegség a vázizomzat nagyfokú károsodásában, a csontkárosodás, csonttritkulásban (osteoporózis), a belek károsodása bélmotilitási és



9. ábra • A krónikus alkoholizmus kapcsán kialakuló szervkárosodások sémás ábrázolása.

tápanyagcsere-felszívódási zavarokban nyilvánul meg. Ez utóbbi az érintettek súlyos leromlásához vezet. A hasnyálmirigy-károsodás pedig komoly emésztési zavarokhoz vezet (9. ábra).

Hozzá kell még fűznöm, hogy az előbbiekben felsorolt szervkárosodások előfordulása jóval gyakoribb, mint a májcirrhosisé, ezek enyhébb vagy súlyosabb formában a krónikus alkoholisták 30-60 %-nál kialakulnak. Úgy is fogalmazhatnánk tehát, hogy az alkoholos májcirrhosis okozta riasztóan magas halálzási arány csak a jéghegy csúcsa az alkoholos szervkárosodások tengerében.

A szóban forgó szervkárosodások létrejöttében különösen fontos szerepe van az alkohol-abúzus protein anyagcserére kifejtett károsító hatásának. Az alkohol-abúzus, pontosabban az ennek során nagy mennyiségben képződő acetaldehid nagymértékben gátolja a proteinszintézist a vázizomzatban, a bőrben, csontokban és a vékonybél szöveteiben. Annak illusztrálására, hogy ez milyen mértékű lehet, megemlítem hogy alkoholos myopathia (vázizom betegség) esetén az érintett egyén vázizom tömegének 30 %-át is elveszítheti.

Külön megbeszélést igényel az alkohol szívre és érrendszerre gyakorolt hatása. A médiában napról-napra olvashatjuk ill. hallhatjuk – és igaz is –, hogy a mértékletes borbogyasztás csökkenti a szív-koszorúsér megbetegedés kialakulásának kockázatát. Ezt elsősorban azzal magyarázzák, hogy a mértékkel fogyasztott alkohol megnöveli a vérsírok közül a „szív-védő” ún. magas denzitású lipoproteinek (HDL) arányát, ami bizonyított tény. Emellett – különösen a vörösborok – polifenol vegyületeket tartalmaznak, amelyek antioxidánsként hatnak, semlegesítik a szabad gyököket, amelyek a koszorúsér-eredetű szívbetegség kórfejlődésében fontos szerepet játszanak.

A mértéktelen májkárosodáshoz vezető italozás esetén viszont éppen ellenkezőleg: csökken a lipoproteinek HDL frakciójának szintje, vagyis nő a koszorúsér-eredetű szívbetegség kialakulásának kockázata. Emellett – ritkábban ugyan – a szívizomzat alkoholos károsodása (alkoholos cardio-myopathia) is kialakulhat, ami szívtágulathoz és pangásos szívelégtelenség kialakulásához vezethet. Az alkohol abúzus emellett magas vérnyomás (hipertónia) fellépését is eredményezheti.

Végül pedig szeretném azon reményemet kifejezni, hogy a Magyar Tudományban most közzétett két cikk nyomán sokoldalú, multidiszciplináris párbeszéd alakul ki afelől, hogy hogyan lehetne eredményesen felvenni a harcot a nemzetpusztító és nemzetszégyenítő, kiugróan magas alkoholos májzsugoros halálozás alapját képező krónikus alkoholizmus széleskörű elterjedésével szemben. Jó volna, ha ennek nyomán egy, a magyar értelmiség által kimunkált és támogatott cselekvési program alakulna ki az egészséget sokféle módon károsító, családokat, társadalmat s nemzetünk imázsát egyaránt romboló, terjedő krónikus alkoholizmus megfékezésére és visszaszorítására. Megítésem szerint az sem volna baj, s talán még

eredményesebb is lenne, ha ez összekapcsolódna a személyiséget a stressztől, szorongásoktól, indokolatlan gátlásoktól fölszabadító, az izolációt oldó, szociális és társasági kapcsolatokat építő és bizonyos vonatkozásban még az egészség megőrzé-

sét is szolgáló mértékletes, kulturált alkoholfogyasztási módok népszerűsítésével.

Köszönetet mondok dr. Major Jenőnek, az OKK-Országos Kémiai Biztonsági Intézet csoportvezetőjének az ábrák elkészítéséért.

IRODALOM:

- Agarwal D. P.; Buda, B.; Czeizel, A. E.; Goedde, H. W. *Alcohol Consumption and Alcoholism in Hungary*, Akadémiai Kiadó. Budapest 1997.
- Conn, H. O.; Atterbury, C. F.: *Cirrhosis*. In: *Diseases of the Liver*. Seventh Edition. Eds: Schiff, L.; Schiff E. R. 7. B. Lippincott Company, Philadelphia 1993.
- Thaler, H.: *Leberkrankheiten*. Zweite, vollständig überarbeitete Auflage. Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York etc. 1987.
- Lieber, CS.: *Ethanol metabolism, cirrhosis and alcoholism*. Clin-Chim Acta, 257, 59-84, 1997.
- Preedy, V. R. et al.: *Protein metabolism in alcoholism: effects on specific tissues and the Whole body*. Nutrition, 15(7/8) 604-608, 1999.
- Liber, CS. *Alcoholic liver disease: new insights in pathogenesis lead to new treatments*.
- Hegedűs, G.: *Az alkoholos májbetegség patológiája*. Orvosi Hetilap, 141(7) 331-336, 2000.
- Lapis, K.; Schaff Z.: *Liver cancer incidence and its relation to alcoholic liver cirrhosis in Hungary* In: *Liver Cell Carcinoma*. Eds.: Bannasch, P.; Keppler, D.; Weber, G. Kluwer Academic Publishers DORDRECHT (BOSTON) LONDON 1989.
- Csomós, G. Thaler; H. (Eds.): *Clinical Hepatology*. Springer Verlag Berlin Heidelberg- New York 1983.
- Tystrup, N. And Orlandi, F.: *Cirrhosis of the Liver*. Methods and Fields of Research. Elsevier. Amsterdam, New York-Oxford 1987.
- Anderson, J. R. (Ed): *Muir's Textbook of Pathology*. Eleventh Edition. The English Language Book Society and Edward Arnold (Publishers) Ltd. London, 1980.
- Cotran, R. S. et al (Eds): *Robbins Pathologic Basis of Disease*. Fifth Edition. W.B. Saunders Company Philadelphia- London etc 1994.
- Atsuchi, Q. Z. et al.: *Gene therapy for hepatic Fibrosis- Bridging treatment into the New Millenium*. Proc.Natl. Acad.Sci. USA 96, 2345-2349, 1999.
- Rubin, E. Farber, J. L (Eds.): *Pathology*. Second Edition. J. B. Lipincott Company Philadelphia 1994.
- Collins, A. R: *Alcohol and DNA damage*. J. Lab Clin Med. 136, 258-59, 2000.
- Mutlu-Türkoglu Ü, Dogru-Abbasoglu, S etc: *Increased lipid and protein oxidation and DNA damage in patients with chronic alcoholism*. J. Lab. Clin. Med. 136, 287-291, 2000.
- Burt, A.D; Mutton, A. and Day Chr. P.: *Diagnosis and Interpretation of Steatosis and Steatohepatitis*, Seminars in Diagnostic Pathology, 05, 246-258, 1998.
- Moragas, A.; Allende, H. And Sans M.: *Charactericties of Perisinusoidal Collagenization, Liver-cirrhosis* Analyt. Quant. Cytol. Histol. 20, 169-177, 1998.
- Kovalszky, I. et al.: *Experimental and Human Liver Fibrogenesis*. Scand. J. Gastroenterol. 33 Suppl. 228, 51-55, 1992
- Jeney, A. et al.: *Modification of Pathobiological Events by Potential Hepatopharmacological Agents*. Inflammapharmacology, 5,93-103, 1997.

