

# Alkoholne maksahaigus

Triin Remmel – Lääne-Tallinna Kesksahaigla

## alkoolne maksahaigus, alkoholi liigtarbimine, maksatsirroos

**Alkoholne maksahaigus on arenenud maades sagedaim maksahaigus. Maksakahjustus sõltub otseselt elu jooksul tarbitavast alkoholi hulgast ja alkoholi tarbimise kestusest. Liigselt alkoholi tarbivatel naistel kujuneb maksakahjustus välja kiiremini. Alkoholse maksakahjustuse kliiniline pilt võib olla väga varieeruv – minimaalsetest muutustest laboratoorses testides kuni sümptomiteta väljakujunenud maksatsirroosini. Haiguse ennetuse ja varajase ravi seisukohalt on igapäevapraktikas vaja enam tähelepanu pöörata patsiendi alkoholi tarbimise harjumuste selgitamisele.**

Alkoholne maksahaigus (AMH) on sagenev probleem kõikide arstide jaoks seoses alkoholi tarbimise kasvuga Eesti ühiskonnas. AMH kliiniline pilt võib olla äärmiselt erinev. AMH-patsiendil võivad olla minimaalsed muutused maksa funktsioonitestides, samas võib aga varem diagnoosimata maksahaigusega patsient esimest korda arsti juurde jõuda üliraskest seisundis: astsiidi, ikteruse, söögitoru veenilaiendite verejooksu ja/või entsefalopaatiaga (1). Alkoholist tingitud maksakahjustus on nii Eestis kui ka Lääne-Euroopas sagedasimaks maksahaiguse põhjuseks.

**Alkohol ja tervis.** Alkoholi tarbimise mõju tervisele hakati maailmas uurima 1920. aastatel. 1926. aastal tõdes Pearl oma uuringu kokkuvõttes, et inimestel, kes tarbivad alkoholiseid jooke rohkesti, on suurem tõenäosus surra kui alkoholi mitte-tarbivatel või mõõdukalt tarbivatel isikutel (2).

1950. aastatel esitati esimest korda hüpotees, et alkoholisse maksatsirroosi haigestumust rahvastikus on võimalik prognoosida, kui on teada konkreetse ühiskonna ühe liikme kohta tarbitav alkoholihulk. Kui alkoholi tarbimine suureneb ühiskonnas 50%, siis nn ohutsoonijoojate hulk kasvab 100%. Alkoholisse maksatsirroosi suremus vähenes eelmisel sajandil oluliselt suurte sõdade ajal ja ka Ameerikas nn keelua ajal (alkoholi kättesaadavus oli ju siis väiksem). Pärast Teist maailmasõda alkoholi tarbimine Euroopas suurenes oluliselt kuni 1970. aastate keskpaigani. Osas Lääne-Euroopa riikides on

täheldatud uut kasvu 1990. aastate keskel (2). See kõik on tingitud ka alkoholisse maksahaigusesse haigestumise ning suremuse suurenemise. On veenvalt tõestatud ka seda, et kui alkoholi hind on madal ja kättesaadavus hea, siis suureneb ka suremus alkoholisse maksahaigusesse oluliselt. Suurbritannias 2002. a korraldatud uuringus selgus, et 39% mehi ja 22% naisi ületab nn kahjuliku alkoholi annuse päeva kohta arvestatuna. Eriti märkimisväärne alkoholi tarbimise suurenemine on praegu 16–24-aastaste naiste vanuserühmas. USAs on alkoholne maksatsirroos näiteks 45–54-aastaste vanuserühmas sagedaselt neljandaks surmapõhjuseks (2).

Praegu ollakse seisukohal, et naisterahva jaoks on võimalikuks maksa kahjustavaks annuseks 20 g absoluutset alkoholi päevas (2 napsi), mehe jaoks 40 grammi (4 napsi). Samas ei teki kindlasti mitte kõigil neil isikutel, kes selle läve ületavad, maksakahjustust (3). Maksakahjustuse teke oleneb ka alkoholi tarbimise kestusest (naistel on see lühem kui meestel). Ühe hüpoteesina on toodud välja, et isikul, kes on oma elu jooksul ära joonud 100 kg absoluutset alkoholi, on maksatsirroosi tekke risk ülisuur. On rõhutatud ka seda, et inimestel, kes tarbivad alkoholi koos toiduga, on väiksem risk maksahaiguse tekkeks. Kes on aga need alkoholi liigtarvitajad, kellel maksakahjustus tekib, on raske, kui mitte võimatu prognoosida. Kindlasti on siin olulised teatud lisategurid: naissugu, rasvtõbi, hepatotoksiinid, vähene toitumine, geneetilised ise-

ärasused ja viirusliku hepatiidi esinemine. Naissoo vastuvõtlikkust haigestuda alkohoolsesse maksahaigusesse on uuritud küllaltki palju. See seletub naise organismi iseärasustega: organismi veesisaldus on väiksem kui mehel, esmast alkoholimetabolismi maos ei toimu, väiksem kehakaal, võimalik, et ka naissuguhormoonidel on oma osa alkohoolse maksakahjustuse väljakujunemisel (4). On näidatud ka seda, et naisel kulub vähem aega maksakahjustuse tekkeks, ning seda, et diagnoosimise ajal on haigus raskem ja kiiremini progresseeruv. Võimalik, et oma osa on siin immunoloogilistel mehhanismidel, sest ka alkoholi tarbimise lõpetamisel progresseerub osal haigetest haigus edasi. Rõhutatud on eelkõige C-hepatiidi ja alkoholi kahjulikku koostoimet, mille puhul maksakahjustus süveneb kiiremini ja võimalus hepatotsellulaarse kartsinoomi tekkeks suureneb. Alkohol omakorda soodustab ägeda C-hepatiidi krooniliseks muutumist. 25–35%-l alkoholi liigtarvitajatest leitakse C-hepatiidi-vastased antikehad (positiivne anti-HCV). B-hepatiidi puhul pole see seos nii ilmne. Rõhutatakse paratsetamooli ja metotreksaadi kahjulikke kõrvaltoimeid maksale patsientidel, kel on alkoholiga probleeme (1).

Maksakahjustuse kujunemisel on olulised ka geneetilised iseärasused. Näiteks jääb jaapanlastel, kel on geneetiliselt madal atseetaldehüüddehüdrogenaasi aktiivsus, sellega seonduvalt pikemaks ajaks atseetaldehüüdi kontsentratsioon maksas ülikõrgeks ja esineb sagedamini alkoholiga seonduvaid maksakahjustusi. Euroopiidse rassi esindajatel sellist seost pole leitud (1).

Alkohoolse maksahaiguse tekke seost konkreetse alkohoolse joogiga on uuritud vägagi põhjalikult. Võimalik, et kanged piiritusjoogid on maksale kahjulikumad kui lahjad, kuid saja-protsendist tõestust pole siingi. Kas maksale on kahjutum igapäevane dipsomaania või nädalalõpu padujoomine, pole samuti täiesti selge. Inglismaa perearstide assotsiatsioon rõhutab, et kaks täielikult alkoholivaba päeva peaks siiski nädalas olema. Tähtis on ikkagi konkreetne tarbitud alkoholi hulk absoluutsetes ühikutes arvestatuna päeva kohta.

Etanooli esmane metabolism algab maos alkoholdehüdrogenaasi toimel (naistel maos konkreetne isoensüüm puudub või on väheaktiivne). Edasine metabolism toimub maksas kahte teed pidi: oksüdatiivne tee alkoholdehüdrogenaasi abil ja mitteoksüdatiivne tee nn MEOS süsteemi kaudu, mille moodustavad erinevad tsütokroomi isoensüümid (peamiselt CYP2E1). Viimane süsteem on eriti aktiveeritud alkoholi liigtarbijatel ja viib reaktiivsete hapniku ionide tekkeni. Atseetaldehüüd on etanooli metabolismi maksakahjustav produkt. Väga olulised on atseetaldehüüdi vastu suunatud immunoloogilised mehhanismid ja hüpermetaboolne seisund, mis tekib hapniku vähesusest maksas tingituna NADH/NAD süsteemi aktivatsioonist, mille tulemusena aktiveerub atseetaldehüüdi mitteoksüdatiivne metabolism.

Alkohoolse maksahaiguse väljakujunemisel on suur osa ka oksüdatiivsel stressil, mis viib omakorda maksakoe kahjustuse süvenemiseni. Oluliseks peetakse ka endotoksiinide taseme tõusu alkoholi liigtarvitajatel, mis tingib omakorda tsütokiinide vabanemise ja oksüdatiivse stressi. Fibrogeneesi häire seisukohalt on võtmelülks maksas stellaatrakud, mille aktiveerumismehhanismid pole veel lõplikult selged (1, 3, 5).

Igapäevases praktikas küsitletakse harva patsiente alkoholi liigtarvitamise kohta. Seda eriti juhtudel, kui ei ole põhjust kahtlustada maksakahjustust. Patsiendi **alkoholi tarbimise harjumuste** selgitamiseks on soovitatav teha lihtsad CAGE ja AUDIT-C testid.

Need küsimustikud on sageli informatiivsemad kui laboratoorsed uuringud ning patsiendi vaatus.

#### CAGE test

1. Olete Te kunagi mõelnud, et peaks vähendama oma joomist?
2. Olete Te olnud pahane kellegi kriitika peale seoses joomisega?
3. On Teil olnud süütunne joomise pärast?
4. Olete Te kunagi teinud "silmade avamise" (varase hommikuse) napsi?

Juba üks positiivne vastus viitab võimalikule alkoholi kuritarvitamise probleemile ja patsienti peaks ka maksakahjustuse suhtes uurima. Kahjuks ei võimalda CAGE test hästi eristada varasemaid ja hetke alkoholikuritarvitajaid.

#### AUDIT-C test

1. Kui sageli olete viimasel aastal alkoholi tarbinud?
2. Kui palju napse Te võtsite keskmiselt päevas, kui alkoholi tarbisite?
3. Kui sageli Te võtate rohkem kui 6 napsi päevas? Rohkem kui 14 napsi nädalas ja rohkem kui 5 napsi päevas on igal juhul riskiteguriteks alkohoolse maksahaiguse väljakujunemisel.

**Alkohoolse maksahaiguse** puhul eristatakse 3 staadiumit: alkohoolne steatoos, alkohoolne hepatiit, alkohoolne tsirroos (3).

**Alkohoolne steatoos** on metaboolne vastus etanoolile, mis realiseerub rasva ja triglütseriidide kogunemisenä maksas. Erinevatel andmetel koguneb rasv maksa 60–90%-l alkoholiga liialdajatel. Alkohoolse steatoosiga haige on enamasti kaebustevaba, tema vereanalüüsid on minimaalsed muutused või puuduvad nihked hoopiski. Samas võib ka ühe suurema ning samas lühikese alkoholi liigtarvitamise episoodi järel maksa tekkida rohkesti rasva. Üldjuhul alkohoolse steatoosiga haiged arsti juurde ei satugi. Kui patsient alkoholi tarbimiseset loobub, siis kaob ka rasv maksast. Selleks kulub aega 2 nädalat kuni kaks kuud. Kui alkoholiga liialdamine jätkub, siis 20% juhtudest kujuneb aastate jooksul välja maksatsirroos (3). Sel juhul leitakse maksa histoloogilises preparaadis segatüüpi steatoosi (mikro- ja makrovesikulaarne) ning hiidmitokondreid. Sagedasemaks nihkeks analüüsid on gamma-glutamüültransferaasi aktiivsuse tõus.

**Alkohoolse hepatiidi** puhul on tegemist juba oluliselt keerukama situatsiooniga (1, 3). See hepatiidi vorm kujuneb aastaid alkoholi tarbinud isikutel (10 a ja enam, naistel vähem). Tavaliselt on alkohoolse hepatiidiga haigel palavik, ikterus, hepatomegalia ja mõnikord ka astsiit ning ente-

falopaatia. Sageli kaasub iiveldus, kõhuvalu, oksendamise ning üldine nõrkus. Patsient võib olla ka suhteliselt tagasihoidliku kliinilise pildiga, kuid analüüsid leitakse olulised muutused. Raske alkohoolse hepatiidi puhul võib suurem olla kuni 50%. Juhul kui patsient jätkab joomist, siis 40%-l juhtudest kujuneb välja alkohoolne maksatsirroos. Laboratoorsetes analüüsid leitakse eelkõige leukotsütoosi ning aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) jaalaniini aminotransferaasi (ALAT) sisalduse suhe veres ületab väärtust 2. Kindlasti on olulisteks viideteks alkoholist tingitud maksakahjustusele ka gamma-glutamüültransferaasi sisalduse suurenemine ning erütrotsüüdi keskmise mahu (MCV) suured väärtused. Alkohoolse hepatiidi puhul klassikaline histoloogiline leid on neutrofiilne infiltratsioon, Mallory kehakesed ja hepatotsüütide nekroos, samas võib esineda ka fibroosi. Ka äge alkohoolne hepatiit võib taanduda normaalse maksakoele alkoholist loobumisel.

**Alkohoolne maksatsirroos** on vägagi sarnane oma olemuselt ja ravivõimalustelt kõigi teise geneesiga tsirroosidega (1, 3). 10–20%-l alkoholi pikka aega tarbinud inimestest kujuneb haigus välja. See võib areneda patsiendile märkamata.

Alkohoolse maksatsirroosi puhul esineb nii koagulopaatia, hüpoalbumineemia kui ka hüperbilirubineemia. Transaminaaside väärtused veres võivad olla peaaegu normis, sest tsirroosi staadiumis on maksarakud suures osas hävinud ja asendunud sidekoega. Dekompenseeritud tsirroosi puhul tekib astsiit, entsefalopaatia ning verejooks söögitoru veenilaienditest. Alkohoolse maksatsirroosi foonil võib välja kujuneda ka hepatotsellulaarne kartsinoom. Halb prognoos on patsientidel, kes dekompenbeeritud tsirroosi korral jätkavad joomist.

**Prognoos** oleneb ka teiste elundite kahjustusest. Ultraheliuuringul võime tsirroosi korral näha maksa nodulaarsust, *vena porta* süsteemi veresoonte laienemist ja splenomegalia. Sageli võime maksa histoloogilises preparaadis leida maksakahjustuse mitme staadiumi koosinemist. See viitab kaugelarenenud maksakahjustusele.

Rutiinsetest laboratoorsetest testidest on maksakahjustuse diagnoosimisel kindlasti kõige sagedamini kasutusel MCV, gamma-glutamüültransferaasi (ggT) ja ASAT/ALAT suhte määramine (1, 3). Sageli võib alkohoolse maksahaigusega haigel leida ka muutusi ravaainevahetuses: suurt ferritiinisaldust, ka transferrini küllastuse suurt protsenti. On uuritud veel hulka erinevaid markereid, mis iseloomustavad alkoholi liigtarbimist, eelkõige süsivesinikudefitsiitset transferrini. Need ei ole veel laialdaselt kasutusel.

Alkohoolse maksahaigusega haige eluprognos sõltub eelkõige sellest, kas ta jätkab alkoholi tarvitamist. Näiteks, kui meil on tegemist kompenseeritud tsirroosiga haigega, kes loobub joomisest täielikult, siis 5 aasta elulemus on 90%, alkoholi tarbimise jätkamisel väheneb see 70%-ni. Kui aga dekompenseeritud maksa tsirroosiga haige jätkab oma joomisharjumusi, siis heal juhul on 30%-l neist võimalus elus olla ka 5 aasta pärast. Haiguse prognoos on oluliselt halvem naistel.

**Ravi edukuse** aluseks on alkoholist loobumine. Praktikas on see äärmiselt raskesti saavutatav. Isiklik kogemus näitab, et alla 10% haigetest suudab täielikult loobuda joovastavatest jookidest. Kindlasti on ülioluline nõustamine psühholoogi või psühhiaatri poolt ning vajaduse korral ka farmakoloogiline abi.

Alkohoolse steatoosi puhul on uuritud erinevate lipotroopsete ravimite võimalikku positiivset toimet (koliin, S-adenosüülmetsioniin, betaiin), neist viimasel kahel on tõenäoliselt toime steatoosi vähendamisele.

Ikteerilise alkohoolse hepatiidi haigete uuringud on näidanud, et elulemuse pikenedes on oma osa kortikosteroidide kasutamisel (6). Siin tuleb aga arvesse võtta ka seda, et sageli võib raske alkohoolse hepatiidi haigel olla kaasuvaid haigusi, mille tõttu ei ole otstarbekas glükokortikoidide ordineerida: raske suhkruhaigus, seedetraktiverejooks, raske infektsioon. Ülioluline on alatoitumuse likvideerimine, kui see patsiendil esineb. Nii mõnigi kord on ainus võimalus parenteraalne toitmine. Patsiendid, kel esineb alatoitumus, on risk surra alkohoolsesse maksahaigusse oluliselt suurem. Alatoitumuse põhjusi on mitmeid: vähene toitumine (alkoholist

saadud nn tühjad kalbrid) ja toitainete vähenenud imendumine soolest (osal juhtudel põhjuseks ka samal ajal esinev krooniline pankreatiit).

Kuna viimasel ajal on vägagi palju tähelepanu pööratud **alkohoolse maksahaiguse patogeneetilistele mehhanismidele**, siis on uuritud ka mitmeid tsütokiinidele suunatud ravivõimalusi. Tsütokiinid on maksarakkude põletiku, surma, kasvu ja paranemise osas üliolulised. Olulisemaks võtmelülik alkohoolse maksahaiguse puhul on tuumori nekroosifaktor alfa. Uuringud pentoksüfülliini ja anti-TNF antikehade toimest alkohoolsesse maksahaigusse on paljutootavad.

On uuritud ka antioksidantide toimet alkohoolse maksahaigusega haigetel. Ravimitest on uuritud N-atsetüültsüsteiini, E-vitamiini, S-adenosüülmetsioniini ja silimariini toimet. Tulemused on üsnagi vastukäivad. Üldiselt on neis uuringutes seni jälgitud väikesi rühmi ja haigete ravijärgimus on olnud halb (1, 3). Vastuolulised tulemused on ka saadud polüenüülfosfatidüülkoliini kui rakumembraane stabiliseeriva ravimiga.

Lähtuvalt teadmisest, et alkohoolse maksahaiguse korral tekib maksas hüpermetaboolne seisund, on ravimiuuringuid tehtud ka propüül-tiouratsiiliga, mis inimuuuringutes oluliselt edukaks ei osutunud. Ka anaboolsete steroidide ja kolhitsiini kasutamisel on ravimiuuringute tulemused vägagi vastuolulised.

1988. aastal publitseeriti esimest korda maksatransplantatsiooni tulemused alkohoolse maksatsirroosiga haigetel (1). Sellest ajast alates on nii USAs kui ka Lääne-Euroopas alkohoolne maksatsirroos esimesel-teisel kohal maksasiirdamise üldarvust. Uuringud on näidanud, et 20–50% alkohoolse maksatsirroosi haigetest tarbib pärast maksasiirdamist vähe või mõõdukalt alkoholi ja 10–15%-l hakkab alkoholi tarbima niisama aktiivselt kui enne siirdamist. On andmeid, et elulemus 5 ja 10 aasta pärast on ühesugune haigete rühmades, kel siirati maks alkohoolse maksakahjustuse tõttu, ja neil, kel oli tegu muu genesiga maksakahjustusega. Transplantatsiooni eel on nõutav alkoholist loobumine vähemalt 6 kuu jooksul enne operatsiooni.

Ravivõimalused tulevikus sõltuvad tõenäoliselt sellest, kui täpselt me suudame Kupfferi rakke, maksa stellaatrakke ja teisi mittepahrenhümatoosseid rakke

tundma õppida ning mõjutada. Kindlasti aga rohkem sellest, missugused väärtushinnangud kujunevad ühiskonnas seoses alkoholi tarbimisega.

#### Kirjandus

1. Stewart SF, Day CP. The management of alcoholic liver disease. *J Hepatology* 2003;38:S2–S13.
2. Mann RE, Smart RG, Govoni R. The epidemiology of alcoholic liver disease. *Alc Res Health.* 2003; 27:209–20.
3. Adachi M, Brenner DA. Clinical syndromes of alcoholic liver diseases. *Dig Dis* 2005;23:255–63.
4. Moshage H. Alcoholic liver disease: a matter of hormones. *J Hepatology* 2001;35:130–3.
5. Desmet VJ, Roskams T. Cirrhosis reversal: a duel between dogma and myth. *J Hepatology* 2004;40:860–7.
6. Mathurin P. Corticosteroid for alcoholic hepatitis – whats next? *J Hepatology* 2005;43:526–33.

#### Summary

##### Alcoholic liver disease

Alcoholic liver disease is an increasing problem in Estonia. Screening for alcohol abuse and alcoholism should become a routine practice repeated annually with special attention to the signs and symptoms of liver disease.

The pathogenesis is uncertain, but relevant factors include metabolism of alcohol into toxic products, oxidant stress, acetaldehyde adducts, action of endotoxin on Kupffer cells, and impaired hepatic regeneration. Abstinence remains the cornerstone of management of all forms of alcoholic liver disease. Supportive care is extremely necessary.

Therapy depends on the spectrum of pathological liver injury: alcoholic fatty liver, alcoholic hepatitis, and cirrhosis. Alcoholic fatty liver should improve with abstinence. Corticosteroids have been shown to be beneficial for a subset of severely ill patients. Identification of tumour necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) as an integral component has stimulated studies of pentoxifylline and, recently, of the effectiveness of the anti-TNF antibody to neutralize cytokines in management of severe alcoholic hepatitis.

Triin.remmel@ltk.ee