EASL EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER | JOURNAL OF HEPATOLOGY

توجيهات الجمعية الأوروبية لدراسة الكبد للممارسة الإكلينيكية التطبيقية: معالجة مرض الكبد الكحولي

الجمعية الأوروبية لدراسة الكبد*، †

مقدمة

مرض الكبد الكحولي (Alcoholic Liver Disease - ALD) هو السبب الأكثر شيوعا لأمراض الكبد المتقدمة في أوروبا. مع ذلك، لم يتم القيام إلا بكم محدود من البحث حول المرض على الرغم من كونه يشكل عبئا كبيرا على صحة الأوروبيين. وينعكس هذا التفاوت على معامل "تسجيل" "درجة" "تصنيف" ايتو ETOh – وهى نسبة المعدل التقديري للوفيات إلى عدد التجارب التي تركز على مرض معين. حيث تبلغ درجة ايتو لمرض الكبد الكحولي 358، بما يقابل درجات قدرها 1.4 للإلتهاب الكبدي الوبائي ب و 4.9 للإلتهاب الكبدي الوبائي سي و 15.2 لتشمع الكبد الصفراوي الاولي [1].

إلا أن في السنوات الأخيرة تم صياغة تعريفات آليات تطور المرض والتاريخ الطبيعي لمرض الكبد الكحولي بشكل أفضل وتم تحديد أهداف جديدة للعلاج [2]. بالإضافة إلى ذلك، أنتج كم كبير من البحث الإكلينيكي إطار واضح لتقييم العلاجات الجديدة خاصة في المرضى المصابين بالتهاب الكبد الدهني الكحولي (Alcoholic Steatohepatitis - مرض الكبد الدهني الكحولي).

ويعتبر مرض الكبد الكحولي مرض معقد، حيث تتوقف المعالجة الناجحة للمرض على دمج كافة التخصصات في مجالات الصحة العامة وعلم الأوبئة وسلوك الإدمان والإصابات العضوية الناتجة عن تعاطي الكحوليات. يعتمد كلا من التدخل الأولي للحد من تعاطي الكحول والتدخل الثانوي لمنع الأمراض او الوفيات الناتجة عن تعاطي الكحول على الجهد المنسق لفرق متعددة الاختصاصات يتم تأسيسهاعلى المستويات المحلية والقومية والعالمية.

وتعتمد هذة التوجيهات إلى حد كبير على القضايا التي أثيرت خلال مؤتمر الجمعية الأوروبية لدراسة الكبد المعني بموضوع موحد حول مرض الكبد الكحولي والذي أقيم في أثينا عام 2010، ولهذة التوجيهات ثلاثة أهداف رئيسية: (1) إمداد الأطباء بتوصيات إكلينيكية، (2) التأكيد على حقيقة أن تعاطي الكحول من شأنه أن يسبب العديد من أمراض الكبد(التكيس الدهني، التهاب الكبد الدهني، تشمع الكبد) والتي قد تصيب نفس المريض في نفس الوقت، (3) تحديد مجالات الإهتمام للبحث المستقبلي بما في ذلك التجارب الإكلينيكية.

تم تصنيف الأدلة والتوصيات الواردة في هذة التوجيهات وفقا لمنهجية تصنيف تقدير التوصيات وتطويرها وتقييمها (GRADE) [3]. من ثم فإن قوة التوصيات تعكس جودة الدليل الكامن خلفه. وقد تم النص على مبادئ منهجية تصنيف تقدير التوصيات وتطويرها وتقييمها (GRADE).

وتم تصنيف جودة الدليل في توجيهات الممارسة الإكلينيكية التطبيقية (CPGs) تلك إلى واحد من ثلاث مستويات: عالي (أ)، أو معتدل (ب)، أو منخفض (ج).وتقدم منهجية تصنيف تقدير التوصيات وتطويرها وتقييمها (GRADE) مستويين من التوصيات: قوي (1) أو ضعيف (2) (جدول 1). وبالتالي فإن توجيهات الممارسة الإكلينيكية التطبيقية (CPGs) تأخذ جودة الدليل بعين الإعتبار، فكلما زادت جودة الدليل كلما زادت احتمالية منح توصية قوية، وكلما زاد التباين في القيم والتفضيلات، أو كلما زاد عدم اليقين، كلما زادت احتمالية منح توصية أضعف.

عبء مرض الكبد الكحولي (ALD)

عبء المرض الناتج عن تعاطي الكحوليات والإصابات المصاحبة

يعتبر تعاطي الكحوليات مسئولا عن 3.8% من معدل الوفيات العالمية و 4.6% من سنوات العمر المعدلة حسب الإعاقة (DALYs) والضائعة نتيجة الوفاة المبكرة [4]. ويعتبر عبء المرض في أوروبا، ذات معدل 6.5% من مجموع الوفيات و 11.6% من سنوات العمر المعدلة حسب الإعاقة (DALYs) الناجمة عن تعاطي الكحوليات، ذات النسبة الأعلى من المعدل الكلي لاعتلال الصحة ومعدل الوفيات المبكرة الناتجة عن تعاطي الكحوليات في كل أقاليم منظمة الصحة العالمية [4، 5]. وتظهر أوروبا بشكل خاص فروق كبيرة بين الجنسين في عبء المرض: حيث يبلغ معدل الوفيات الناجمة عن تعاطي الكحوليات 11.0 % و1.8% للرجال والسيدات على التوالي. ويعزى قدر غير متناسب من عبء هذا المرض إلى الشباب، حيث أن نسبة الوفيات الناتجة عن تعاطي الكحوليات تزيد عن 10% و 25% من شباب الإناث والذكور على التوالي [6].

عبء مرض الكبد الكحولي (ALD) في أوروبا

لم يتم معرفة عبء تشمع الكبد الكحولي المعوض بين قطاع السكان عامة والأشخاص الذين يتعاطون الكحوليات بكثرة بشكل جيد. ينبغي أن يساعد تطور الوسائل غير التداخلية للكشف عن تليف الكبد (مثل التصوير النسيجي ومؤشرات مصل الدم) في توضيح تلك المسألة. تشير دراسة أجريت مؤخرا في فرنسا إلى أن ثلث حالات تليف الكبد ترجع إلى تعاطي الكحوليات [7]. يعتبر معدل الوفيات من تشمع الكبد ككل هو أفضل بديل مقارن عبء مرض الكبد الكحولي، على الرغم من أن هذا به بعض القصور كما هو موضح لاحقا. وتتفاوت معدلات الوفيات الناتجة عن تشمع الكبد بشكل كبير بين الدول الأوروبية [8] مع اختلاف قدره 15 ضعف بين أعلى وأقل المعدلات القومية [9]. ومع ذلك، يتم تقسيم أوروبا بشكل أساسي إلى قسمين، حيث تميل معدلات دول أوروبا الشرقية لأن تكون أعلى من غيرها [8].

الأنماط الزمنية للوفيات الناتجة عن تشمع الكبد على مدى السنوات الثلاثين الماضية تظهر نماذج متباينة بين البلدان.

Keywords: Alcoholic liver disease; EASL guidelines; Pathogenesis; Diagnosis; Treatment.
Received 4 April 2012; accepted 4 April 2012
* Correspondence: EASL Office, 7 rue des Battoirs, CH 1205 Geneva, Switzerland. Tel.: +41 22 807 0360; fax: +41 22 328 0724.
E-mail address: easloffice@easloffice.eu.
† ***Contributors: Chairmen:*** *Philippe Mathurin; Antoine Hadengue; Ramon Bataller.* ***Clinical Practice Guidelines Members:*** *Giovanni Addolorato; Patrizia Burra; Alastair Burt; Juan Caballeria; Helena Cortez-Pinto; Chris P. Day; Ewan H. Forrest; Antoni Gual; David A. Leon; Anna Lligoña; Peter Jepsen; Sebastian Mueller; Georges-Philippe Pageaux; Tania Roskams; Helmut K. Seitz; Felix Stickel.* ***EASL Governing Board Representative:*** *Mark Thursz.* ***Reviewers:*** *Sylvie Naveau; Tim Morgan; Frederik Nevens.*

Disclaimer:

The Arabic version of this guide is a translation of the original English version and is provided for information purposes only. In case of any discrepancy, the English original will prevail. EASL makes no warranty of any kind with respect to any translated guide.

جدول 1. تصنيف الأدلة والتوصيات (مقتبسة من نظام GRADE).

تصنيف الأدلة	ملاحظات	رمز
جودة عالية	من المستبعد أن تتغير ثقتنا في مقدار التأثير بالمزيد من البحوث	A
جودة متوسطة	من المرجح أن يكون للمزيد من البحث تأثيرا هاما على ثقتنا في مقدار التأثير وقد يغير من هذا المقدار	B
جودة منخفضة أو منخفضة جدا	من المرجح بشكل كبير أن يكون للمزيد من البحث تأثيرا هاما على ثقتنا في مقدار التأثير ومن المحتمل أن يغير من هذا المقدار. يعتبر أي مقدار للتأثير غير مؤكد	C
تصنيف التوصيات	ملاحظات	رمز
توصية قوية مستحقة	تشمل العوامل المؤثرة على قوة التوصية نوعية الأدلة والنتائج المزعومة التي تهم المريض والتكلفة	1
توصية ضعيفة	التباين في التفضيلات والقيم أوالمزيد من الغموض: من المرجح أن يتم منح توصية ضعيفة يتم منح التوصيات بيقين أقل؛ تكلفة أعلى أو إستهلاك أعلى للموارد	2

شهد ما يقرب من نصف بلدان أوروبا ومنها النمسا وفرنسا وألمانيا وإيطاليا والبرتغال وإسبانيا فضلا عن اثنين من بلدان أوروبا الشرقية (المجر ورومانيا) انخفاض اتحادة في معدلات الوفيات الناتجة عن تشمع الكبد [9]، في حين تشهد الدول الغربية من فنلندا وأيرلندا والمملكة المتحدة [10]،وكذلك عدد كبير من بلدان أوروبا الشرقية ومنها إستونيا [11]، ليتوانيا، بولندا، وروسيا معدلات متزايدة. على سبيل المثال، فيما يخص الحالات المتعلقة بالكحول والتي تتطلب دخول المستشفي والموازية للاتجاه التصاعدي للوفيات الناتجة عن تشمع الكبد، فإن المعدل العام لدخول المستشفيات [12]، والإدخال إلى وحدات العناية المركزة كنتيجة لمرض الكبد الكحولي قد ارتفع بشدة في المملكة المتحدة [13].

حدود تقديرعبء مرض الكبد الكحولي

من الصعب تحديد مدى الاختلافات الدولية والأنماط الخاصة بمرض الكبد الكحولي. تتوفر بيانات الوفيات الناتجة عن أمراض الكبد لمعظم البلدان، وإلى هذا الحد يتم إستخدام معدلات الوفيات الناتجة عن تشمع الكبد كالمؤشر المفضل في كثير من الأحيان. غير أنه لا يمكن فصل معدلات الوفيات الناتجة عن تشمع الكبد الكحولي عن غير الكحولي. في نسبة غير محددة من الوفيات التي يكون الكحول هو العامل الرئيسي فيها، قد يختارالطبيب الموثق ألا يذكرالكحول بشكل واضح في شهادة الوفاة [14]. لم يتم إحصاء مدى هذا التحيز، ولكنه على الأرجح يختلف حسب البلد والجنس والسن والحقبة الزمنية. لهذاالسبب عادة مايتم التركيزعلى تحليل الوفيات الناتجة عن تشمع الكبد بغض النظرعن كونها مرتبطة بتعاطي الكحول أم لا [15]. هذه العوامل مجتمعة تعني أننا بحاجة لتفسيرأفضل تقدير لدينا في الوقت الحالي بشأن التباين الدولي في عبء مرض الكبد الكحولي، إستنادا إلى معدلات الوفيات الناتجة عن تشمع الكبد ككل، بحذر أعلى. فهنا كحاجة واضحة لإجراء دراسات وبائية واسعة النطاق لتحديد مدى انتشارمرض الكبد الكحولي المعوض بين مجموع السكان وأهمية مرض الكبد الكحولي كسبب من أسباب تشمع الكبد.

أنواع الكحول وأنماط الاستهلاك

تختلف الدول الأوروبية اختلافا كبيرا من حيث معدل الاستهلاك الفردي للكحول ونوع المشروب الأكثر انتشارا والحد الأقصى من المشروبات الذي يتم تعاطيه في مناسبة واحدة (الشرب بنهم) [6]. وبهدف طرح تعريف توافقي، عرَّف المعهد الوطني لتعاطي وإدمان الكحول حالات "الشرب بنهم"على أنها استهلاك خمس أو أكثر مشروبات (الذكور) أوأربعة أوأكثرمشروبات (الإناث) في غضون ساعتين تقريبا [16]. تميل هذه الاختلافات في نوع ونمط الاستهلاك إلى الانخفاض على طول الفجوة بين الشرق والغرب [17].في حين يرتبط معدل الاستهلاك الفردي للكحول بقوة مع معدلات الوفيات الناتجة عن تشمع الكبد في البلدان المختلفة [18]، لاتزال هناك شكوك حول ما إذا كانت هذه الأبعاد الأخرى لشرب الكحوليات في قطاع معين من السكان تؤثر على نسبة الخطر[19، 20]. هنا كعدة جوانب لهذه النقطة. أولا، هل لنوع المشروب أهمية أعلى وأخطر من كمية الإيثانول المستهلكة [21]؟ ثانيا، هل يضفي الشرب لدرجة الثمل (يشارإليهأ حيانا باسم الشرب بنهم) خطورة معينة؟ ثالثا، ماهو القدر الذي يساهم به استهلاك مشروبات قد تحتوي بالإضافة إلى الإيثانول على مواد سامة للكبد، في عبء مرض الكبد الكحولي [20، 22، 23]؟ هذه الفئة الأخيرة من المشروبات تشمل براندي الفواكه، والذي كثيرا مايُستهلك في المجر، على سبيل المثال [24]، وكذلك الكحول المخمر منزليا والذي يُشرَب فيروسيا [25] وأجزاءأخرى من الاتحاد السوفييتي السابق [26].

الحد الأمن لاستهلاك الكحول فيما يتعلق بمرض تشمع الكبد

كانت محاولة وضع حد آمن للاستهلاك جانبا هاما من جوانب سياسة الصحة العامة المتعلقة بالكحول. والذي كان يدور بشكل رئيسي حول الحد الذي يكون عنده الاستهلاك المعتدل للكحول واقي للقلب [27، 28]. هذا التأثيرالإيجابي للكحول، إن كان حقيقيا، يمكنه عندها أن يعوض عن الكثيرمن الآثار الصحية السلبية الناتجة عن الاستهلاك المعتدل للكحول. ومع ذلك فإن بالنسبة لكثير من الأمراض الفردية مثل تشمع الكبد، لا يوجد سبب كافي لتصديق أن هناك حد آمن للإستهلاك، حيث يتضح أن الخطورة تتزايد بشكل حاد مع تزايد كمية الكحول المستهلكة. في تحليل ما ورائي لمستويات الاستهلاك اليومي وعلاقتها بتشمع الكبد، كان المرضى الذين يتعاطون 25 غراما من الإيثانول يوميا أكثرعرضة للإصابة بتشمع الكبد مقارنة بالذين لايتناولونه [29]. وكشف تحليل ما ورائي أكثر حداثة أن خطورة الوفاة الناتجة عن تشمع الكبد تتزايد بين الرجال والنساء الذين يتعاطون 12-24 غرام من الإيثانول يوميا [30]. وبالفعل ظهرت زيادة واضحة بين النساء اللواتي يتعاطين ما يصل إلى 12 غرام/اليوم. تعتبر مستويات الاستهلاك تلك (<25 جرام/اليوم) أقل كثيرا من معظم توصيات الصحة العامة للمستويات الآمنة العامة للاستهلاك. لذا وحتى يومنا، فإن الدليل البشري يشيرإلى أن في حالة وجود حد آمن، فهو منخفض للغاية، وقد يكون من الصعب تحديده بسبب القيود المفروضة على قياس إستهلاك أقل من 10-12 غرام في اليوم.

وتجدر الإشارة إلى أن التحليل ما ورائي لم يقدر على التمييز بين تأثيرات الإستهلاك اليومي وتأثيرات الشرب "بنهم".إلى هذا الحد لم يتم معرفة إلا القليل عن الحد الآمن بالنسبة للشرب "بنهم". فنحن بحاجة لإجراء المزيد من الدراسات الإكلينيكية والتجريبية وذلك لتحديد دور "النهم" في عملية

نشوء مرض الكبد الكحولي والآليات المؤدية إليه. أخيرا، يكاد يكون من المؤكد أن خطر الإصابة بتشمع الكبد مرتبط بطول الفترة الزمنية التي كان يشرب خلالها الفرد بشكل منتظم وليس فقط بالكمية المعتاد إستهلاكها. بل على العكس، هنا كبعض الأدلة الإكلينيكية التي تدل على أن التوقف عن الشرب في أي لحظة في التاريخ الطبيعي للمرض يقلل من مخاطر تطور المرض وحدوث مضاعفات كنتيجة لتشمع الكبد.

التأثيرات على الصحة العامة

على الرغم من أنه لا تزال هناك شكوك حول عبء وأنماط مرض الكبد الكحولي في أوروبا، فإنها مما لا شك فيه كبيرة للغاية و/أو آخذة في الازدياد في العديد من البلدان. وفي حين يعتبر تطوير طرق العلاج ضرورة ، يعتبر تطوير سياسات محورها السكان وهدفها الحد من مستويات الاستهلاك الضارة والخطرة أولوية. وعلى نطاق أوسع، هنا كإدراك متزايد لعبء المرض الاجتماعية والصحية والاقتصادية الشديدة والتي فرضها شرب الكحول بكميات كبيرة وأصبح هناك حاجة لتنفيذ سياسات تحد من الضررالناتج عن الكحوليات على وجه السرعة [31]. لقد قيم عدد من التحليلات ما ورائية الفعالية والتكلفة الفعالة لعدد من المناطق التي استهدفتها السياسات [32]. فكانت السياسات الأكثر فعالية وغيرالمكلفة هي تلك التي تحد من توافرالكحول، إما من خلال سياسات التسعير أوساعات وأماكن البيع، فضلا عن تنفيذ قوانين السن الأدنى المسموح له بالشراء.

الإستنتاجات

(1) يعتبر تعاطي الكحول أحدالمسببات الرئيسية لأمراض الكبد التي يمكن الوقاية منها في جميع أنحاءالعالم.
(2) يرتبط معدل الاستهلاك الفردي للكحول بقوة مع معدلات الوفيات الناتجة عن تشمع الكبد في مختلف البلدان. أي سياسة مستندة إلى الدليل العلمي في أوروبا في حاجة إلى تنفيذ إجراءات وقائية تهدف إلى الحد من استهلاك الكحول على مستوى السكان.
(3) أصبح نمط الشرب "بنهم" أكثر انتشارا،لاسيما بين الشباب، لكن لم يتم اكتشاف تأثيره على مرض الكبد.

التوصيات

- ينبغي معالجة الاستهلاك المتزايد للكحول باستخدام السياسات القائمة على التسعير **(توصية أ1)**
- ينبغي إجراء حصر لعدد بائعي الكحول للتحكم في معدل استهلاك الكحوليات **(توصية أ1)**
- يجب منع الإعلان عن الكحول سواء بشكل مباشر أو غير مباشر **(توصية أ1)**
- يجب إتاحة مرافق الرعاية الصحية الأولية لإدارة الاعتلالات الناتجة عن تعاطي الكحول على نطاق واسع **(توصية أ1)**

اقتراحات للدراسات المستقبلية

(1) ينبغي إجراء دراسات وبائية كبيرة باستخدام أساليب غير تداخلية وذلك لوضع رؤية واضحة لمدى انتشار كل أشكال مرض الكبد الكحولي في مجموع السكان.
(2) هناك حاجة ماسة لإجراء دراسات لتقييم التأثيرات ذات المدى القصير والبعيد للشرب "بنهم" في تطور وشدة مرض الكبد الكحولي.

معالجة تعاطي الكحول وإدمانه

يشرب عدد كبيرمن المواطنين الأوروبيين الكحول. حيث أن لدى أوروبا أعلى معدل للاستهلاك الفردي للكحول (11 لتر من الكحول النقي سنويا في مجموع السكان فوق 15 عاما). يميل خمسة عشرفيا لمئة من الأوروبيين (58 مليون مواطن) للشرب بشكل مفرط (>40 غراما يوميا لدى الرجال، و>20 غراما يوميا لدى النساء)،مع نسبة أعلى بين الذكور والشباب.

يجب أن يتم اعتبار تعاطي الكحول وإدمانه هيئتين مختلفتين من نفس الإعتلال، كما هو معروف في مسودة الطبعة الخامسة الجديدة من الدليل التشخيصي والإحصائي للاضطرابات النفسية (DSM-V). لايتم تعريف تعاطي الكحول على انه اعتلال في التصنيف الإحصائي الدولي للأمراض والمشكلات المتعلقة بالصحة – التنقيح العاشر(ICD-10)، في واقع الأمر تستخدم منظمة الصحة العالمية (WHO) تعبيرات مثلا لاستخدام الخطر والضار للكحول بدلا من إدمان الكحول. وعادة ما يستخدم مصطلح "شارب مجازف" لتعريف الأشخاص الذين يشربون بشكل مفرط.

تحتاج عادات شرب المرضى للفحص بشكل روتيني في المرضى الذين يعانون من أمراض الكبد، ويجب أن يتم هذا بإستخدام أدوات ثبتت دقتها [16]. هنا كاتجاه عامل قياس استهلاك الكحول بوحدات الجرام في اليوم الواحد أو الجرام في الأسبوع. عادة مايتم إجراءالحسابات بإستخدام وحدات الشراب القياسي [33]. قد يختلف محتوى الشراب القياسي من بلد إلى آخر، ولكن في أوروبا قامت معظم الدول بتحديد وحدة الشراب القياسي الخاصة بها لتصبح محتوى من الإيثانول قدره 8-10 غرام. قد تفقد مقاييس المشروبات القياسية دقتها، إلا أنها موثوق بها وموفرة للوقت ومفيدة خاصة في الظروف الإكلينيكية المزدحمة.

أدوات الفحص المستخدمة في الكشف عن تعاطي الكحول وإدمانه

يمكن إستخدام الاستبيانات الكمية التكرارية واليوميات الإسترجاعية (متابعة الخط الزمني) لحساب عادات شرب المرضى.عادة ما يفضل إستخدام الاستبيانات لبساطتها، لكنها يجب أن تتضمن بيانات عن كل من أيام العمل وأيام العطل الأسبوعية. ويعتبر استخدام أدوات الفحص للكشف عن الشرب الخطر وإدمان الكحول بديل جيد للاستبيانات. هنا كالعديد من الأدوات التي تم التصديق عليها وترجمتها إلى لغات عديدة، ولكن يظل اختبار أوديت "AUDIT" (اختبار حصر الاعتلالات الناتجة عن تعاطي الكحول) هو "المعيار الذهبي". تم وضع اختبار أوديت من قبل منظمة الصحة العالمية في عام 1982، وقد ثبتت دقته وفاعليته في أجواء إكلينيكية في مختلف البلدان [34]. يضم اختبار أوديت 10 أسئلة تهدف إلى التحري عن استهلاك الكحول (1-3)، وإدمانه (4-6)،والمشاكل الناتجة عن تعاطي الكحول (7-10) (جدول 2). يحتوي الاختبار على نقطتي حد قاطع،واحدة لإدمان الكحول والأخرى للشرب الخطر. وقد تم إستحداث إصدارات أقصر. يتضمن الإصدار سي من اختبار أوديت الأسئلة الثلاث الأولى فقط وهو فعال للكشف عن "الشرب الخطر" [35، 36]. ويوصي المعهد الوطني لتعاطي وإدمان الكحول (NIAAA) باستخدام السؤال الثالث من الاختبار (كم عدد المرات التي تتناول فيها ستة مشروبات أو أكثر في مناسبة واحدة؟) كسؤال وحيد للفحص، والذي يجب أن يُتبع بالاختبار كاملا في حالة كان الرد بالإيجاب [16].

جدول 2.استبيان أوديت [36]. لحساب درجات الاستبيان، قم بجمع الدرجات لكل من الأسئلة العشرة. يعتبر الفحص إيجابي إذا كان مجموع الدرجات P8 للرجال حتى سن الستين أو P4 للنساء أو المراهقين أو الرجال فوق سن الستين.

الأسئلة	0	1	2	3	4
1. كم عدد المرات التي تتناول فيها شراباً يحتوي على الكحول؟	أبدا	مرة شهريا أو أقل	2-4 مرات شهريا	2-3 مرات أسبوعيا	4 مرات أو أكثر أسبوعيا
2. كم عدد المشروبات التي تحتوي على الكحول التي تتناولها في يوم ما عندما تشرب؟	1 أو 2	3 أو 4	5 أو 6	7 أو 9	10 أو أكثر
3. كم عدد المرات التي تتناول فيها 5 مشروبات أو أكثر في مناسبة واحدة؟	لم يحدث قط	أقل من مرة شهريا	شهريا	أسبوعيا	يوميا أو يوميا تقريبا
4. كم مرة خلال العام الماضي وجدت نفسك غيرقادرعل التوقف عن الشرب بمجرد أن بدأت؟	لم يحدث قط	أقل من مرة شهريا	شهريا	أسبوعيا	يوميا أو يوميا تقريبا
5. كم مرة خلال العام الماضي فشلت في القيام بما هو متوقع منك عادة بسبب الشرب؟	لم يحدث قط	أقل من مرة شهريا	شهريا	أسبوعيا	يوميا أو يوميا تقريبا
6. كم مرة خلال العام الماضي كنت بحاجة إلى مشروب في الصباح لإستعادة السيطرةعلى نفسك بعد جلسة مفرطة في شرب الخمر؟	لم يحدث قط	أقل من مرة شهريا	شهريا	أسبوعيا	يوميا أو يوميا تقريبا
7. كم مرة خلال العام الماضي انتابك شعوربالذنب أوالندم بعد الشرب؟	لم يحدث قط	أقل من مرة شهريا	شهريا	أسبوعيا	يوميا أو يوميا تقريبا
8. كم مرة خلال العام الماضي لم تتمكن من تذكر ما حدث في الليلة السابقة بسبب الشرب؟	لم يحدث قط	أقل من مرة شهريا	شهريا	أسبوعيا	يوميا أو يوميا تقريبا
9. هل أُصبت أنت أو أي شخص آخر بضرر بسبب عادة الشرب الخاصة بك؟	لا		نعم، لكن ليس خلال العام الماضي		نعم، خلال العام الماضي
10. هل شعر قريباً وصديقاً وطبيباً وأحد العاملين في مجال الرعاية الصحية بالقلق إزاءعادة الشرب الخاصة بك أواقترح عليك خفضها؟	لا		نعم، لكن ليس خلال العام الماضي		نعم، خلال العام الماضي

فحص المرضى الذين يعانون من اضطرابات نفسية

لدى مدمني المشروبات الكحولية قابلية عالية للإصابة بالأمراض النفسية. وبشكل عام، تظهر الدراسات السكانية الاستقصائية على مدمني الكحول ارتفاعاً في معدل انتشاراضطرابات القلق والاضطرابات العاطفية والفصام [37]. قد يكون القلق والاضطرابات العاطفية مستقلاً أو متزامناً مع إدمان الكحول. سوف تحتاج الاضطرابات المستقلة علاجاً محدداً، بينما قد تختفيا لاضطرابات المتزامنة بمجرد توقف المريض عن تعاطي الكحول.

لدى مدمني المشروبات الكحولية قابلية للاصابة بحالات إدمان أخرى، بما في ذلك إدمان النيكوتين. حيث يميل مُدمني الكحوليات لأن يكونوا مُدخنين شرهين ويتطلب العلاج من إدمان النيكوتين دعماً أكثر كثافة [38]. يصعب معالجة مدمني الكحول الذين يتعاطون عقاقيرمتعددة ويجب أن تتم إحالتهم إلى علاج متخصص.

وتشير البيانات إلى أن إدمان الكحول يظهرقبل أن يتم إحالة المريض إلى علاج متخصص بحوالي 5 سنوات. وينبغي توجيه إهتماماً خاصاً إلى التنسيق بين متخصصي أمراض الكبد ومتخصصي الإدمان (الأطباء النفسيين وعلماء النفس والأخصائيين الاجتماعيين) وذلك من أجل تقليص الفجوة بين ظهور علامات إدمان الكحول والإحالة للطبيب. ولأن تدخين السجائر وتعاطي الكحول يتآزران في التسبب في أمراض القلب والسرطان بما في ذلك سرطان الخلايا الكبدية، يتم حث أخصائيو أمراض الكبد على التشجيع والمساعدة في الإقلاع عن التدخين بين المرضى الذين يعانون من مرض الكبد الكحولي [39].

معالجة متلازمة انسحاب الكحول

متلازمة انسحاب الكحول (AWS) هي حالة طبية حرجة تصيب المرضى مدمني الكحوليات عند التوقف المفاجئ أو خفض استهلاك الكحول. عادة ما تنشأ متلازمة الانسحاب الكحولي الخفيفة أو المعتدلة خلال 6-24 ساعة بعدالشراب الأخير وقد تشمل الأعراض زيادة في ضغط الدم ومعدل النبض ورعشات وفرط ردود الافعال والتهيج والقلق والصداع والغثيان، والقئ. قد تتطورهذه الأعراض إلى أشكال أكثر خطورة من متلازمة الانسحاب الكحولي تتميز بالهذيان الارتعاشي والنوبات والدخول في غيبوبة وتوقف القلب والموت [40]. يحتمل أن تكون درجات شدة متلازمة الانسحاب الكحولي مفيدة معالجة المرضى. ومع ذلك، لم يتم التحقق من صحة تلك الدرجات بشكل كاف في الوقت الحالي،خاصة في إطار مرض الكبد الكحولي.

تعتبر أدوية البنزوديازيبين "العامل الذهبي" في علاج متلازمة الانسحاب الكحولي نظرا لكفاءتها في الحد من أعراض الانسحاب وخطرالنوبات و/أو الهذيان الارتعاشي كلاهما [41، 42]. توفر أدوية البنزوديازيبين طويلة المفعول (مثل الديازيبام، الكلورديازيبوكسيد) حماية أعلى ضد النوبات والهذيان، بينما تعتبرأدوية البنزوديازيبين قصيرة ومتوسطة المفعول (مثل الورازيبام، أو كسازيبام) أكثر أمانا في المرضى كبارالسن والذين يعانون من القصور الكبدي [43]. في أوروبا ،يتم استخدام كلوميثازول أيضا لعلاج متلازمة الانسحاب الكحولي [44].

ونظرا إلى الآثار الجانبية لأدوية البنزوديازيبين في المرضى الذين يعانون من أمراض الكبد المتقدمة وامكانية إساءة استخدامه، تم إجراء بحوث أولية للكشف عن أدوية جديدة لعلاج متلازمة الانسحاب الكحولي، مثل الكلونيدين والأتينولول والكاربامازيبين وحمض الفالبوريك وغاما-هيدروكسي بيوتيرات والتوبيراميت والباكلوفين والجابابنتين والبريجابالين [45]. وبينما لا يوجد هناك دليل كافي يوصي بإستخدامها، إلا أنه من المتوقع ظهور نتائج مبشرة للتوبيراميت والباكلوفين نظرا لقابليتها للاستخدام في علاج متلازمة الانسحاب الكحولي بداية [46، 47] وفي منع الانتكاس لاحقا.

العلاج الطبي من إدمان الكحول في المرضى الذين يعانون من مرض الكبد الكحولي

يمثل الامتناع عن الكحول هدفا حرجا في المرضى الذين يعانون من مرض الكبد الكحولي حيث أن الامتناع عن الكحول يحسن من النتائج الإكلينيكية في جميع مراحل مرض الكبد الكحولي. في الماضي،كان الديسلفرام هو الدواء الوحيد المتاح لعلاج إدمان الكحول.يعتبر الديسلفرام بمثابة علاجاً

دوائياً فعالاً لإدمان الكحول [48]. ومع ذلك، ينبغي تجنب الديسلفرام في المرضى الذين يعانون من حالات شديدة من مرض الكبد الكحولي بسبب احتمالية حدوث تسمم الكبد [49]. في الآونة الأخيرة، أدى الفهم المتزايد للبيولوجيا العصبية لإدمان الكحول إلى تطوير عناصر دوائية فعالة من شأنها أن تتمم العلاجات النفسية الاجتماعية، أهمها النالتريكسون [50] والأكامبروسيت [51]. تمت الموافقة على كلا من النالتريكسون والأكامبروسيت لعلاج الإدمان على الكحول. ومع ذلك، لم يتم اختبار هذه الأدوية في المرضى الذين يعانون من تشمع الكبد. لقد تم تقييم مضاد المواد الأفيونية النالتريكسون بشكل مكثف، وخاصة التركيبات التي يتم تناولها عبر الفم [52]. وأظهرت دراسة كبيرة كفاءة التركيبة العضلية من النالتريكسون أيضا في علاج إدمان الكحول [53]. ونظرا لإمكانية الإصابة بالتسمم الكبدي، لم يتم اختبار النالتريكسون في المرضى الذين يعانون من مرض الكبد الكحولي، ولا ينصح باستخدامه في هذه الفئة. أكامبروسيت هو مُعدل لنظام مستقبلات الجلوتاميت ويؤكد تحليلاً تجميعياً لـ 24 تجربة عشوائية مُحكمة كفاءته كعلاج دوائي لإدمان الكحول [54]. استنادا إلى بعض التجارب الإكلينيكية، تمت الموافقة على إستخدام حمض جاما هيدروكسي بيوتيريك في بعض الدول الأوروبية (إيطاليا والنمسا) لعلاج إدمان الكحول، لكن تظل هنا كحاجة إلى مزيد من الأبحاث، أخذاً بالاعتبار خطورة إساءة إستخدام حمض غاماهيدروكسي بيوتيرك [55].

ومن بين الأدوية الأخرى، يبدو أن التوبيراميت والأوندانسيترون والباكلوفين أكثر العلاجات الدوائية المبشرة لعلاج إدمان الكحول [56]. توبيراميت هو دواء مضاد للتشنجات والذي ثبتت سلامته وفاعليته في التقليل من التعاطي المفرط للكحوليات [57]. وقد ظهرأيضا انخفاضا في مستويات انزيمات الكبد في المرضى الذين عولجوا بالتوبيراميت [58]. ومع ذلك، لم يتم اختبارالتوبيراميت في المرضى الذين يعانون من مرض الكبد الكحولي. وقد ثبت أن الأوندانسيترون المضاد لمستقبلات 5-HT3 له تأثيراً خافضاً للشرب، إلا أن هذا التأثير كان محدوداعلى مدمني الكحول "الجدد" [59]. وتشير بعض الدراسات إلى أن الباكلوفين، مضاد مستقبلات جابا بي، يزيد من معدل الامتناع ويمنع الانتكاس في المرضى مدمني الكحول [60]. وعلاوة على ذلك، يمثل الباكلوفين العلاج الدوائي الوحيد لإدمان الكحول الذي تم اختباره في مدمني الكحول المصابين بأمراض كبدية خطيرة حتى الآن. يبدو أن الباكلوفين قد يكون علاجا دوائيا واعدا لمرضى إدمان الكحول الذين يعانون من مرض الكبد الكحولي. أظهرت تجربة إكلينيكية سلامة وفاعلية الباكلوفين في تعزيزالامتناع عن الكحول في مرضى التشمع الكبدي مدمني الكحول [61]،لكن تم تأكيد ضرورة الدراسات التأكيدية فى مرضى التشمع الكبدى.

تأثيرالتدخلات السريع

وغالبا مايتم القيام بالتدخلات السريعة من خلال مقابلات تحفيزية [62]. المقابلات التحفيزية هي تقنية تهدف إلى أن تكون غيرتصادمية وغير مصدرة للأحكام على حد سواء. ويعتمد نجاحها إلى حد كبيرعلى تقديم رد فعل موضوعي بناء على المعلومات المقدمة من قبل الطبيب. وتتضمن التقنية الاعتراف بأن الأفراد الحاضرين لجلسة المشورة أو التقييم أو برنامج الوقاية قد يكونوا في مراحل مختلفة من الاستعداد لتغيير نمط استهلاكهم للكحول. وتحاول هذه التقنية زيادة وعي المريض عن المشاكل المحتملة والعواقب المشهودة والمخاطر الناتجة عن تعاطي الكحول بأنماط مختلفة. ووجد تحليل تجميعي دليلاً على الأثر الإيجابي للتدخل السريع على استهلاك الكحول ومعدلات الأمراض والوفيات المتعلقة بتعاطي الكحول [62]. ويبين مقال كوكرين الأخير أن التدخل السريع فعالاً في الحد من الشرب بمعدل 57 غم في الأسبوع في الرجال [63]. الأمر الذي ليس حاسما في النساء والأفراد أقل من 16 سنة من العمر. ينبغي أن يشمل التدخل السريع على الأقل المكونات الواردة في نموذج 'As 5: اسأل عن التعاطي،وانصح بالتوقف أوالتقليل، وقيّم الاستعداد، وساعدعلى التوقف أو التقليل ورتب للمتابعة.

عند إضافة عنصر تحفيزي للتدخل السريع فإن ذلك يزيد من فاعليته [64]. المكونات الأساسية للنهج التحفيزي هي سلوك متعاطف ونهج تعاوني يحترم استقلالية المرضى ويستدعي لديهم طرقاً للوصول إلى الأهداف المتفق عليها.

التوصيات

- يجب إجراء رصد لعادات شرب المرضى بشكل روتيني من قبل الأطباء باستخدام أدوات قد ثبتت دقتها
  (توصية أ1)
  يعتبر اختبار أوديت (AUDIT) بمثابة "المعيار الذهبي" المستخدم في رصد تعاطي الكحول وإدمانه
  (توصية ب1)
- في المرضى الذين يعانون من متلازمة الانسحاب الكحولي الحادة ومرض الكبد الكحولي، تعتبر أدوية البنزوديازيبين هي العلاج الأمثل
  (توصية أ1)
- في المرضى الذين يعانون من مرض الكبد الكحولي، يرتبط تناول الكحول المتواصل بتطورالمرض. وبالتالي فإن التوصية الأكثر فعالية لهؤلاء الأفراد هيا لامتناع التام عن تعاطي الكحول
  (توصية أ1)
- يجب إستخدام التدخلات التحفيزية السريعة بشكل روتيني في المعالجة الطبية للاضطرابات الناجمة عن تعاطي الكحول
  (توصية أ1)
- في المرضى مدمني الكحول غير المصابين بحالة متقدمة من مرض الكبد الكحولي، إستخدام الديسلفلفرام والنالتريكسون والأكامبروسيت إلى جانب تقديم المشورة، يساعد على الحد من استهلاك الكحول ومنع الانتكاس
  (توصية أ1)
  لا يمكن التوصية بإستخدام هذه الأدوية في المرضى الذين يعانون من مرض الكبد الكحولي المتقدم بسبب الآثار الجانبية المحتملة
  (توصية ب1)
- في المرضى الذين يعانون من مرض الكبد الكحولي المتقدم، أظهرت الدراسات الحديثة أن الباكلوفين آمناً وفعالاً في منعا لانتكاس الكحولي
  (توصية ب2)

اقتراحات للدراسات المستقبلية

(1) يُحث بقوة على إجراء دراسات تعاونية تضم فرقا متعددة التخصصات مكونة من علماء أوبئة ومتخصصي إدمان وأطباء كبد.
(2) يجب إجراء تقييم لتأثير التدخلات السريعة على توقعات سير مرض الكبد الكحولي المتقدم.
(3) هنا كحاجة لإجراء المزيد من الدراسات لاختبار العقاقيرالمضادة للتعود anti-craving في إطار مرض الكبد الكحولي المتقدم.

نشوء مرض الكبد الكحولي

يشمل مدى مرض الكبد الكحولي التكيس الدهني البسيط ومرض الالتهاب الكبدي الدهني الكحولي (مرض الكبد الدهني الكحولي) والتليف الكبدي المتقدم والتشمع الكبدي وتطورسرطان الخلايا الكبدية (HCC). وعلى الرغم من أن العديد من الأفراد الذين يستهلكون أكثرمن 60 غراما من الكحول

يوميا (على سبيل المثال، 1/2 زجاجة من النبيذ أو أكثرمن 1 لتر من البيرة) يصابون التكيس دهني، تصاب فئة قليلة فقط من المرضى الذين يعانون من التكيس الدهني بالتهاب الكبد الدهني الكحولي ويصاب حوالي 10-20% من المرضى بتشمع الكبد في نهايةالمطاف [65]. تعدل العوامل الوراثية وغير الوراثية من القابلية الفردية والمسارالإكلينيكي لمرض الكبد الكحولي على حد سواء [2]. لم يتم فهم آلية مرض الكبد الكحولي بشكل تام. وقد أجريت معظم الدراسات على القوارض مع تناول الكحول بشكل المزمن (مثل نموذج تسوكاموتو الفرنسي أو نظام ليبر-دى كارلي الغذائي). ومع ذلك،فإن هذهالنماذج تحث بشكل أساسي على تطور مرض الكبد المعتدل و تليف الكبد الشديد أونشوء تلف الكبد. وقد تم إجراءعدد قليل من الدراسات حتى الآن على كبد مرضى يعانون من مرض الكبد الكحولي.هذه الدراسات الانتقالية ضرورية لتطويرعلاجات مستهدفة جديدة لهولاء المرضى [2]. تختلف عملية نشوء المرض في المراحل المختلفة من المرض.

الكبد الدهني الكحولي

هناك أربعة عوامل رئيسية مسببة للمرض هي: (1) زيادة توليد مركب نيكوتيناميد الأدينين ثنائي النوكليوتيد (NADH) الناتج عن أكسدة الكحول، مما يساهم في توليد الأحماض الدهنية وثلاثي الجليسيريد،وتثبيط أكسدة الميتوكوندريالأحماض الدهنية [66]. (2) التدفق الكبدي المحسن للأحماض الدهنية الحرة من الأنسجة الدهنية والكايلومكرونات من الغشاء المخاطي المعوي [66]. (3) التثبيط بوساطة الإيثانو للتأثير الكيناز المنشّط بالأدينوزين مونوفوسفات (AMPK) [67] مما يؤدي إلى زيادة تكون الدهون وضعف تحلل الدهون عبر تثبيط المستقبل المنشط بواسطة عامل التكاثر البيروكسيسوم أ [PPARa] (68) وتحفيزالبروتين المرتبط بالعنصر التنظيمي لتكوين الستيرول 1C (SREBP1c) [69]. (4) الأضرار التي لحقت بالميتوكوندريا والأنابيب الدقيقة جراء تكون الأسيتالديهيد، مما أدى إلى الحد من أكسدة مركب NADH وتراكم البروتين الدهني منخفض الكثافة جدا (VLDL)، على التوالي [66].

التهاب الكبد الدهني الكحولي

قد ينشأ في الكبد الدهني الكحولي التهابا في الأنسجة (على الأغلب بسبب كريات الدم البيضاء متعددة النوى PMN) وتلف في خلايا الكبد، والذي يعتبرشرطا أساسيا لنشوء تليف أو تشمع الكبد. في حالات إصابات الالتهاب الكبدي الدهني الكحولي الحاد في المرضى الذين يعانون من أمراض متقدمة،قد يتسبب مرض الكبد الدهني الكحولي في ضرر شديد في الكبد مع زيادة مقاومة تدفق الدم كما أنه يرتبط أيضا بصعوبة توقع سير المرض [70]. قد تساهم عدة عوامل في تطورالتهاب الكبد الدهني الكحولي (1) التأثيرات السامة الناجمة عن الأسيتالديهيد. حيث أنه يرتبط بالبروتينات [71] وبالحمض النووي [72] مما يؤدى إلى تغيرات وظيفية ونواتج بروتينية مما ينشط الجهازالمناعي عن طريق تكوين مستضدات ذاتية.كما أنه يسبب تلف الميتوكوندريا ويعيق عمل الجلوتاثيون، مؤدياً إلى إجهاد تأكسدي وموت خلوي مبرمج [73]. (2) توليد مشتقات الأكسجين التفاعلية (ROS) وما ينجم عنها من أكسدة فوقية للدهون مع تكوين ناتج إضافة الحمض النووي [74]. وتشمل المصادرالرئيسية لمشتقات الأكسجين التفاعلية نظام أكسدة الايثانول الميكروسومي، ونظام نقل الإلكترونات للسلسلة التنفسية بالميتوكوندريا وإنزيم إختزال السايتوكروم المعتمد على مركب NADH وإنزيم أوكسيديزالزانثين [75، 76]. علاوة على ذلك، فإن التناول المزمن للكحوليات يزيد من عدد مستقبلات CYP2E1 بشكل ملحوظ، والتي تقوم بتحويل الإيثانول إلى الأسيتالديهيد وتعادل بين معدلات تكوين مشتقات الأكسجين التفاعلية ومشتقات الهيدروكسيل إيثيل [77].

(3) السيتوكينات المسببه للالتهابات. تحفز النواتج الأيضية للكحول ومشتقات الأكسجين التفاعلية مسارات الإشارات مثل NF jB وSTAT-JAK وJNK في الخلايا الكبدية النجمية، مما يؤدي إلى التخليق المحلي للعوامل الوسيطة الالتهابية مثل كيموكينز TNFa وCXC (على سبيل المثال، الإنترلوكين 8)، وأيضا أوستيوبونتين [78]. كما يؤدي تعاطي الكحول إلى تغييرات في الجراثيم القولونية وزيادة نفاذية الأمعاء، مما يؤدي إلى إرتفاع مستويات متعددات السكرالشحمية "الليبوبولي سكاريد" في الدم [79] التي تحفز نشوء الالتهاب في خلايا كوبفر عبر جينات CD14/TLR4 [80]. الوسط الإلتهابي الناتج في الكبد الكحولي يؤدي إلى تسلل خلايا PMN وتكون مشتقات الأكسجين التفاعلية وتلف في خلايا الكبد. (4) تعطيل مساراليوبيكويتين- بروتيوسوم مما يؤدي إلى إصابة الخلايا الكبدية وتكون شوائب كبدية من مجموعات السايتوكيراتين (أي: جسيمات مالوري دينك) [81].

تطور تليف الكبد

قد ينشأ تليف كبدي تدريجي لدى المرضى الذين يعانون من الالتهاب الكبدي الدهني الكحولي [82]. في مرض الكبد الكحولي، عادة ما تتواجد الأنسجة المتليفة في المناطق المحيطة بالمركز والمحيطة بالفجوات الجيبية. وفي المراحل المتقدمة، تظهر الحزم الكولاجينية وينشأ التليف الواصل (Bridging fibrosis). يعتبر هذاالشرط ضروريا لنشوء العقيدات التجددية وتشمع الكبد.لم يتم فهما لآليات الخلوية والجزيئية لتليف الكبد في مرض الكبد الكحولي بشكل كامل [83]. حيث يمكن لنواتج الأيض الكحولية مثل الأسيتالديهيد أن تنشط خلايا الكبد النجمية (HSC) بشكل مباشر،وهي الخلايا الرئيسية المنتجة للكولاجين في الكبد المصاب. كما يمكن تفعيل خلايا الكبد النجمية بالإشارات عبر الخلوية بواسطة خلايا الكبد التالفة وخلايا كوبفرالمنشطة وخلايا PMN المتسللة. هذه الخلايا تنتج عوامل وسيطة تليفية مثل عوامل النمو (PDGF، TGFb1) والسيتوكينات (ليبتين، وأنجيوتنسين II، وانترلوكين 8، وTNFa) والعوامل الوسيطة الذائبة (أكسيد النيتريك) ومشتقات الأكسجين التفاعلية. الأهم من ذلك، تحفز مشتقات الأكسجين التفاعلية مسار الإشارات التليفية بين الخلوية في خلايا الكبد النجمية بما في ذلك خلايا ERK، وPI3K/AKT، وJNK [84]. كما أنها تزيد من عدد مستقبلات TIMP-1 وتخفض من تأثير انزيم الميتالوبروتينيز، وبالتالي تعزز من تراكم الكولاجين. يمكن لخلايا أخرى غير خلايا الكبد النجمية أن تخلق الكولاجين في مرض الكبد الكحولي. هذه الخلايا تشمل الخلايا البوابية المنتجة للألياف والخلايا المشتقة من نخاع العظم. ومازال البحث جاريا حول ما إذا كانت الآليات الجديدة الأخرى مثل انتق الخلايا الكبد من الطلائية للوسيطية تلعب دورا أيضا في تليف الكبد [85].

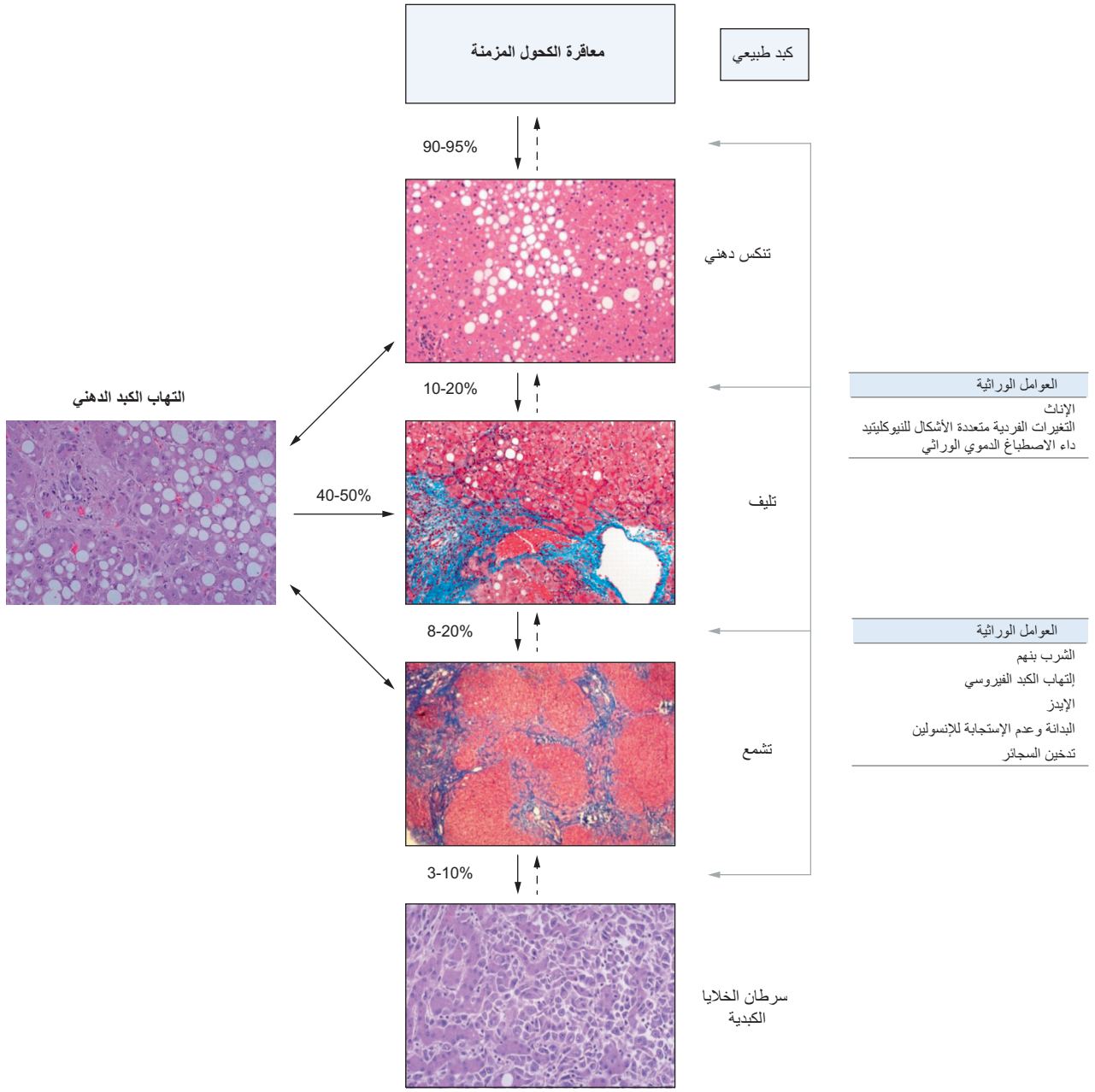
اقتراحات للدراسات المستقبلية

(1) هنا كحاجة إلى نماذج تجريبية لمرض الكبد الكحولي الشديد مع تلف الخلايا الكبدية وتليف الكبد.
(2) هنا كحاجة لإجراء دراسات انتقالية بإستخدام عينات بشرية من مرضى في مختلف مراحل مرض الكبد الكحولي لتحديد أهداف علاجية جديدة.
(3) يجب أن يتم إجراء دراسات لتقييم تجدد الكبد في حالات الكبد الكحولي الشديدة.

عوامل الخطورة المساهمة في تطورالمرضفي مرض الكبد الكحولي

وقد تم تقييم عوامل الخطورة لتطور التليف في مرض الكبد الكحولي عبر نهجين مختلفين: (1) مقارنة مدى انتشار عوامل الخطرفي المرضى المصابين وغير المصابين بمرض الكبد الكحولي. (2) التقييم الطولي باستخدام علم الأنسجة التتابعي. ويمكن النظر لعوامل الخطورة لتطور التليف على أنها حسب المريض وعوامل بيئية أووراثية وغير وراثية. تشمل العوامل غيرالوراثية أو البيئية التي قد تتحكم فيتطور مرض الكبد الكحولي كمية ونوع من المشروبات الكحولية ومدة التعاطي وأنماط الشرب. بينما يمثل الجنس والعرق والحالات المصاحبة مثل متلازمة الأيض وإكتناز الحديد والإصابة بفيروسات التهاب الكبد المزمنة، عوامل وراثية أو ترجع للمريض هامة، على التوالي (شكل 1). ويجري الاعتراف بدورالعوامل الوراثية للمريض في خطورة مرض الكبد الكحولي بشكل متزايد.

هنا كعلاقة واضحة بين كمية الكحول واحتمالية الإصابة بمرض الكبد الكحولي. يمكن العثورعلى التكيس الدهني الكحولي في 60% من الأفراد الذين يتناولون >60 غراما من الكحول يوميا بينما يبلغ خطرالاصابة بتشمع الكبد أقصاه في هولاء الذين يصل معدل استهلاكهم اليومي لأعلى من 120 غرام من الكحول يوميا [86، 87]. ومعذلك، فإن استهلاك الكحول بمعدلات يومية أقل قد يؤدياً يضا إلى إصابات كبدية خطيرة في بعض الأفراد. استهلاك كمية >40 غمن الكحول يوميا يزيد من خطورة تطور التليف الكبدي إلى 30% في المرضى الذين يعانون من الكبد الدهني الكحولي الخالي من العواقب، وإلى 37% في هولاء المصابين بتليف كبدي كحولي مؤكد [65].



شكل 1. التاريخ الطبيعي لمرض الكبد الكحولي (ALD). ويتألف تسلسل مرض الكبد الكحولي من التنكس الدهني والتهاب الكبد الدهني وتليف الكبد وتشمع الكبد ثم سرطان الخلايا الكبدية المترتب عليه. ومن المعروف أن كلا من العوامل البيئية والوراثية تُعد لمن تطور مرض الكبد الكحولي (مقتبسمن [2] بإذن من الجمعية الأمريكية للجهاز الهضمي).

احتمالية أن يكون لنوعا لمشروب الكحولي المستهلك، على سبيل المثال النبيذ بدلا من البيرة أوالمشروبات الكحولية القوية، تأثيراعلى خطورة مرض الكبد الكحولي مازال تقيد النقاش [88، 89]، ومازالت حقيقة ما إذا كان تأثير المشروبات المختلفة على خطورة المرض مباشراً أو متعلقا بعوامل مساعدة، مثل النظام الغذائي، غير واضحة. وتختلف أنماط الشرب بشكل كبير بين المرضى الذين يعانون من مرض الكبد الكحولي وقد تؤثر على خطورة مرض الكبد الكحولي. وبينما أشارت دراسات سابقة إلى أن الشرب "بنهم" يزيد من خطورة مرض الكبد الكحولي [90، 91]، تشير بيانات من دراسة وحيدة المركز ذات نظرة حديثة إلى أن الزيادات الأخيرة في معدل الوفيات المتعلقة بالكبد في المملكة المتحدة هي نتيجة الشرب المفرط بشكل يومي أو معتاد بدلا من الشرب "النهم" العرضي [92]. الشرب بعيدا عن الوجبات يزيد من خطورة الإصابة بمرض الكبد الكحولي مقارنة بالشرب مع وجبات الطعام فقط [87، 93]. ومع ذلك، فإن البيانات المتعلقة بكون أنماط الشر بتؤثرعلى احتمال تطورمرض الكبد الكحولي قليلة وتقتصرالمعلومات المتوفرة عن استهلاك الكحول على الكميات الكلية إلى حد كبير [16]. وأظهرعدد من الدراسات أن تناول الكافيين يقي فيما يبدومن تليف الكبد في الأشخاص الذين يشربون بكثرة،مع وجود علاقة عكسية واضحة بين الجرعة والاستجابة [94-96]. ومع ذلك، لم يتم اكتشاف الآلية وراء هذه العلاقة.

وقد أظهرت الدراسات على البشر أن النساء أكثرعرضة تجاها لتأثيرات الكبدية السامة للكحول كما يصبن بمرض الكبد الكحولي بسرعة أكبر من الرجال عند معدل استهلاك يومي متساوي للكحول [86، 97-100]. لم يتم فهم الفيسيولوجيا المرضية وراء تلك الحساسية الزائدة للكحوليات بشكل كامل بعد، ولكن ربما تتعلق بالاستروجين وتأثيره التآزري على الإجهاد التأكسدي والالتهابات [101]. وبالإضافة إلى ذلك، فإن النساء اللاتي يشربن كميات متساوية من الكحولي ظهرن مستويات أعلى من الإيثانول في الدم عن الرجال. وربما يرجع ذلك إلى ارتفاع مستويات انزيم اختزال "مؤكسد" الكحول المعدي (Gastric Alcohol Dehydrogenase) مما يؤدي إلى تأثير مرور أولي أسرع على الكحول في الرجال [102] أو إلى انخفاض حجم توزع الكحول عند النساء مقارنة بالرجال.

هناك اختلافات ملحوظة في معدلات انتشار مرض الكبد الكحولي والوفيات المتعلقة به بين المجموعات العرقية المختلفة [103-105]. تم العثورعلى معدلات وفيات أعلى من المرضى المصابين بتشمع الكبد الكحولي من الرجال في اللاتينيين البيض، يليهم السود غيراللاتينيين ثم البيض غيراللاتينيين ثم اللاتينيين السود. في النساء، والنظام هوالأسود غيراللاتينيين، اللاتينيين أبيض، أبيض غير اللاتينيين، الفزع أصول أمريكية لاتينية السوداء [106]. ومع ذلك، فإنه لايزال من غيرالواضح ما إذا كانت الاختلافات العرقية في معدلات تشمع الكبد الكحولي ومرض الكبد الكحولي ترجع إلى الاختلافات الوراثية أواختلافات في كمية ونوع من الكحول المستهلك أو ترجع إلى الاختلافات في الوضع الاجتماعي والاقتصادي وتوفر الرعاية الطبية.

يبدو أن عامل الخطورة الأقوى المتعلق بالنظام الغذائي في تطور تليف الكبد هوالسمنة، مع وجود العديد من الدراسات التي تبين أن البدانة هي عامل الخطورة الأكثر أهمية في تحديد خطورة الإصابة بتشمع الكبد في الأشخاص الذين يشربون بكثرة [107، 108]. ويفترض أن التآزر بين السمنة وتناول الكحول بكميات كبيرة يعكس تماثل آليات المرض لكلا من مرض الكبد الكحولي وأمراض الكبد الدهنية غير الكحولية، إلى جانب التأثير التليفي المباشر للكتلة الكبيرة المتوسعة من الأنسجة الدهنية (من خلال المستويات المرتفعة من النور ادرينالين والأنجيوتنسين II واللبتين، والمستويات المنخفضة من الاديبونيكتين).

وقد أظهرت العديد من دراسات الحالات الإفرادية المقترنة بحالات ضابطة والدراسات الشاملة لقطاعات مختلفة والدراسات الاستباقية أن تزامن تعاطي الكحول المزمن مع التهاب الكبد الوبائي سيؤدي إلى تسارع الاعتلال الكبدي بشكل قاطع [109-113]. من هذه البيانات يمكن استنتاج أن الأفراد المصابين بالتهاب الكبد الوبائي المزمن سي والذين يشربون أكثرمن 30-50 غرام يوميا تزيد خطورة إصابتهم بتليف الكبد بحوالي 4 أضعاف. ومع ذلك، قامت دراسة واحدة بتحديد خطورة الإصابة بالتشمع الكبدي على أنها 30 ضعف في المرضى الذين يعانون من التهاب الكبد سي والذين يستهلكون الكحول بإفراط [114].

كما يرتبط وجود الحديد في العينات الكبدية بتليف الكبد في مرض الكبد الكحولي [108] وزيادة معدل الوفيات في تليف الكبد الكحولي [115]. من الشائع ارتفاع مؤشرات الحديد في الدم في المرضى الذين يعانون من مرض الكبد الكحولي، أيضا فيم من يتعاطون الكحول وغير مصابين بأمراض كبدية [115]. ومع ذلك،ليس هناك ارتباط واضح مع طفرة مرض الاصطباغ الدموي (C282Y HFE). بينما وصفت بعض الدراسات وجود ارتباط بطفرة H63D [116، 117]. بالطبع يمكن للكحول والحديد أن يعملا معا لإنتاج جهد تأكسدي، وبالتالي تحفيز تلف الكبد المتطور.

وقد أوضحت الدراسات التي أجريت على التوائم أهمية الاستعداد الوراثي لمرض الكبد الكحولي، مم ايدل على أن التوائم أحادية الزيجوت لديهم نسب توافقأعلى من التوائم ثنائية الزيجوت للإصابة بتشمع الكبد الناتج عنب الكحول [118، 119]. وتشير هذه الدراسات إلى أن العوامل الوراثية قد تمثل مايصل إلى 50% من قابلية الفرد للإصابة بمرض الكبد الكحولي. وفي محاولة لتحديد العوامل الوراثية التي قد تؤثر على خطورة الإصابة بمرض الكبد الكحولي، تم إجراء عدد كبير من الدراسات على الجين المحتمل استنادا إلى فرضيات معينة. والتي قارنت ترددات مواقع و/أو أنماط لبعض المتغيرات الجينية (مثل طفرات النوكليوتيد الواحد SNP) بين مرضى تشمع الكبد الكحولي ومجموعات التحكم المكونة من مدمني الكحول غير المصابين بمرض الكبد أو الأصحاء. وكانت الجينات المرشحة المختارة هي تلك التي ترتبط باستقلاب الكحول أو تكون/تحلل التليف أو الاستجابة الالتهابية في الغالبية العظمى من المنشورات. كما قام تحليل تجميعي بمراجعة دراسات حول العلاقة بين طفرات النوكليوتيد الواحد في الجينات التي ترمز لإنزيمات اختزال الكحول والألدهيدوالسيتوكروم P450 2E1، واسترجعت 50 دراسة حالات إفرادية بينعامي 1990 و 2004 [120]. وفي حين كان هناك ارتباط جوهري بين متغيرات جينية معينة وخطرالإدمان على الكحول، لم يتم الكشف عن وجود صلة شاملة بين أي من النوكليوتيدات التي تم اختبارها وتشمع الكبد الكحولي. كما فشلت الدراسات التي تدور حول احتمال وجود صلة بين مرض الكبد الكحولي والاختلاف الجيني في استجابة مضادات الأكسدة والسيتوكينات وغيرها، في تأكيد أن أي من المتغيرات الجينية يمثل عامل خطورة للإصابة بمرض الكبد الكحولي في الأتراب المستقلة [121]. ومع ذلك وجدت دراساتان على الجين المحتمل في مدمني الكحول مؤخرا صلة قوية بين خطر الإصابة بتشمع الكبد الكحولي وحمل النمط الجيني *PNPLA3* rs738409 (GG) في الأفراد المهجنين [122] والقوقازيين [123].

اقتراحات للدراسات المستقبلية

(1) يجب إجراء دراسات ارتباط على نطاق الجينوم كبيرة للتعرف على المؤشرات الجينية المُساهمة في القابلية الفردية لنشوء مرض الكبد الكحولي.
(2) يجب البحث في أمرالتفاعل بين العوامل البيئية والوراثية.
(3) هنا كحاجة لإجراء دراسات إضافية لتحديد العوامل التي تؤثر على انحدارالمرض بعد التوقف عن الشرب ونتائجه على المدى البعيد في المرضى الممتنعين.

تشخيص مرض الكبد الكحولي

الخصائص النسيجية لمرض الكبد الكحولي

المدى المظهري لمرض الكبد الكحولي يشمل أربع مجموعات من الإصابات الأولية: (أ) تكيس دهني مع ظهور أساسي لحويصلات كبيرة لاحقا،وقد يصحبها مزيج متغيرمن حويصلات كبيرة وصغيرة، (ب) تلف في الخلايا الكبدية والذي يتم وصفه غالبا بأنه عبارة عن تضخم، (ج) تسربات التهابية والتي تسود في الفصيصات، و(د)،درجات متفاوتة من التليف والتشوه الفصّي الذي قد يتطورإلى تشمع كبدي. [124]. وفي أحد الأفراد، قد تتواجد إصابة واحدة أو أي مجموعة أخرى من الإصابات الأولية [125، 126].

مازال مدى انتشاروتوزع الإصابات النسيجية بين الأفراد الذين يشربون بكثرة غير مؤكد. وفي مجموعة كبيرة مكونة من 1407 مريض تم إدخالهم المستشفى بسبب إدمان الكحول أو مرض الكبد الكحولي ويخضعون عينة كبدية، كان لدى 14% منهم كبد طبيعي، و28% لديهم تكيس دهني نقي، و20% لديهم تليف كبدي (معأ وبدون تكيس دهني)، و8.5% لديهم التهاب كبدي كحولي، و29% لديهم تشمع كبدي [107]. من اللازم إجراء المزيد من الدراسات بين الأفراد الذين يشربون بكثرة ولا تبدو عليهم أعراض.

ومن بين الإصابات النسيجية في مرض الكبد الكحولي، يعتبر التكيس الدهني المصحوب بحويصلات كبيرة هو النمط الأسرع حدوثا والأكثر ظهورا من إصابات الكبد الناتجة عن الكحول [127]. ويعتبر كون التكيس الدهني البسيط حالة حميدة أو أنه قد يتطور إلى شكل أكثر شدة من مرض الكبد الكحولي موضوعاً خاضعاً للنقاش. وتشير بعض الدراسات إلى أنه يجب ألا يتم النظر إلى التكيس الكبدي على أنه حالة حميدة نظراً لإحتمالية حدوث تشمع كبدي بعد فترة تبلغ حوالي 10.5 سنوات في 10% من المرضى الذين تم تشخيص إصابتهم التكيس الدهني البسيط نسيجيا دون وجود أدلة على تليف الكبد أو التهاب الكبد الدهني الكحولي [128]. كما أشارت دراسات أخرى إلى أن التكيس لدهني يعتبر عرضا شائعا في شاربي الكحول النشطين ويرتبط بتطور أسرع لتليف الكبد.

يتميز التهاب الكبد الدهني الكحولي بالتواجد المتزامن للتكيس الكبدي وتضخم الخلايا الكبدية والغزو الإلتهابي بكرات الدم البيضاء متعددة أشكال النوى. وغالبا ما يرتبط وجود أجسام ما لوري-دينك والميتوكوندريا المتضخمة، على الرغم من أنها ليست خاصة فقط بالالتهاب الكبدي الدهني الكحولي، مع الإصابات الأولية المذكورة أعلاه. ومع ذلك، فإن وجود هذه الإصابات في مرضى الكبد الكحولي يشير إلى الشرب النشط.

يعتبر تطورالتليف الكبدي حدثاً رئيسياً في مرض الكبد الكحولي حيث أنه يمثل شرطا أساسيا لنشوء التشمع الكبدي. ويختلف تطور التليف وفقا للإصابات النسيجية لمرض الكبد الكحولي [128-131، 99، 132]. ويعتبر التهاب الكبد الكحولي التكيس الدهني ومدى التليف الكبدي عوامل تنبؤية مستقلة لتطور تليف الكبد. ومن بين تلك الإصابات، يتضح أن المرضى الذين يعانون من التهاب الكبد الدهني الكحولي هم الأكثرعرضة لخطر تطور التليف الكبدي مما يؤدي إلى نشوء تشمع الكبد فيما لا يقل عن 40% من الحالات [129، 130، 99، 133-135]. استمرارالإصابة بالتهاب الكبد الدهني الكحولي على مدى فترة طويلة قد يسرع من تطورالتليف الكبدي [135]. المرحلة النهائية من التليف هي التشمع ذو العقيدات الصغرى، والتيقد يكون أحيانا عقيدات صغيرة وكبيرة مختلطة [126]. يجب تقييم درجة التليف باستخدام تقنيات خاصة، مثل صبغات سيريوس الحمراء أوثلاثية الألوان. كما يستحسن استخدام صبغات ريتيكولين لتقييم كل من مدى التليف والبنية الفصّية. على الرغم من أنه قد يتم استخدام الطرق شبه كمية مثل مقياس ميتافير(Metavir)، إلا أنها لمتصدق في تحديد مرض الكبد الكحولي.

يتطلب التشخيص النسيجي لمرض الكبد الكحولي عينة كبدية. يمكن أن يتم إجراءها عبرالجلد في معظم المرضى، بينما يجب أن تتم عبر الوريد الوداجي في المرضى الذين يعانون من انخفاض عدد الصفائح الدموية و/أوزيادة وقت البروثرومبين. ومع ذلك، فإن العينة الكبدية هي إجراء تداخلي يصحبه احتمالية كبيرة للإصابة بإعتلال ما. لذا لا يستحسن القيام به في أي من المرضى المشتبه إصابتهم بمرض الكبد الكحولي. حيث لم يتم توضيح الحالات المحددة التي تتطلب إجراء العينة الكبدية في الممارسة الروتينية. ومع ذلك، يتوجب إجراءها في المرضى الذين يعانون من أشكال حادة من مرض الكبد الكحولي مثل التهاب الكبد الدهني الحاد الذي يتطلب علاجات محددة (مثل الكورتيكوستيرويدات و/أو البينتوكسيفيللين) وفي المرضى الذين لديهم عوامل أخرى مساعدة يشتبه في مساهمتها في مرض الكبد. وفي التجارب الإكلينيكة، يستحسن تقييم الأنسجة الكبدية باستخدام العينة الكبدية. الأهم من ذلك، أن التقييم النسيجي للكبد يساعد على التنبؤ بنتائج المرض بشكل أفضل. وبالتالي يسمح بتصنيف توقعات خطر الوفاه على المدى الطويل لمرضى الكبد الكحولي وفقا لشدة الإصابات النسيجية [136]. لوحظ زيادة معدل الوفيات في لايقل عن 50% من المرضى الذين يظهرالتشخيص النسيجي لهم الإصابة بالتهاب الكبد الدهني الكحولي أوتشمع الكبد مقارنة مع هولاء المصابين التكيس الدهني فقط [137].

التشخيص الإكلينيكي لمرض الكبد الكحولي

معظم المرضى الذين يعانون من أشكال معتدلة من مرض الكبد الكحولي لا يُظهرون أعراض، ولا يمكن أن يتم الكشف عنه إلا عن طريق أساليب فحص مناسبة. قد يظهر بعض المرضى علامات تدل على شرب الكحول بمعدلات ضارة مثل تضخم الغدة النكافية ثنائي الجانب وهزال العضلات وسوءالتغذية وعلامة دوبوترينو علامات التهاب الأعصاب الطرفية المتماثل. وفي المرضى الذين يعانون من تشمع الكبد، معظم الإصابات الجسدية غير محددة للمسبب. ومع ذلك، قد تكون بعض تلك المؤشرات مثل التثدي و انتشار الاوعية عنكبوتية الشكل الحادة أكثرانتشارافي هولاء الذين يُعتبر الكحول هو السبب الرئيسي لمرض الكبد لديهم.

وكثيرا ما يشتبه في تشخيص مرض الكبد الكحولي عند معدل استهلاك للكحول > 30 غ/اليوم مع وجود إعتلالات إكلينيكية و/أوبيولوجية تدل على إصابة الكبد. ومع ذلك، فإن من الصعب الكشف عن مرض الكبد الكحولي حيث أن نسبة كبيرة من المرضى الذين لديهم علامات نسيجية لمرض الكبد الكحولي لاتظهر عليهم أي أعراض إكلينيكية. قد تكشف اختبارات الدم الروتينية، مثل متوسط حجم الكريات الحمراء (MCV) وانزيم جاماغلوتاميلترانسبيتيديز (GGT) وانزيم الجلوتاميك أوكسالوأسيتيك ترانس امينيز (GOT) وانزيم الغلوتاميكبيروفيك ترانس امينيز (GPT)، عن بدايات مرض الكبد الكحولي في حين يشتبه في مرض الكبد الكحولي المتقدم إذاكان هناك انخفاض في الألبيومين أو زيادة وقتالبروثرومبين أو زيادة مستوى البيليروبين أونقص عدد الصفائح الدموية.

على الرغم من عدم وجود مؤشر مختبري واحد يبرهن على الاستهلاك المزمن للكحول، إلا أن الترانسفيرين الخالي من الكربوهيدرات (CDT) وGGT هما المؤشرين الأكثراستخداما في الكشف عن الاستهلاك السابق للكحول [138]. في الواقع، فإن حساسية الكشف عن الاستهلاك اليومي للإيثانول بمعدل > 50 غرام لمركب CDT (69%)، ولمركب GGT (73%)، والتي تزيد عن تلك لمركب AST (50%)، وALT (35%)، وMCV (52%) [139]. وبلغت حساسية CDT (92%)، مقارنة مع 75%، 82%، 86%، 85% لمركبات MCV، ALT، AST، GGT على التوالي [139]. وحيث أن قياس مركب GGT سهلا وغير مكلف، فإنه يظل المؤشر الأكثر استخداما للكشف المبكرعن تعاطي الكحول المزمن [140]. عادة ما تكون معدلات GGT أعلى لدى مرضى الكبد الكحولي مقارنة مع أولئك الذين يعانون من أمراض الكبد الأخرى. ومع ذلك، يفقد قياس نشاط GGT في الدم دقته في الكشف عن الكحول في أمراض الكبد الأكثر تقدما لأن نشاطه يزداد في المرضى الذين يعانون من التليف الشديد بغض النظرعن السبب [141، 142]. وفي الآونة الأخيرة، تبين أن نشاط GGT في الدم في لا يتأثر فقط بكمية الكحول المستهلكة وإنما أيضا بمؤشر كتلة الجسم (BMI) والجنس [143].

يمكن ملاحظة ارتفاع معدل الأسبارتات امينوترانسفيراز (AST) في جميع أشكال مرض الكبد الكحولي مع حساسية قدرها 50% ودقة تبلغ نحو 80%. نادرا ما تزيد مستويات AST عن 300 وحدة دولية/مل، بينما عادة ما تكون مستويات الألانينامينوترانسفيراز (ALT) أقل. عادة ما تكون نسبة AST / ALT أكبرمن 1 [144، 145]، إلا أن هذا المؤشر ليس حساسا أو دقيقا كما تبين أيضا أنه يمثل مؤشرا غير مباشرا لحالات التليف المتقدمة [146].

الاختبارات غير التداخلية لتقييم التليف الكبدي

مؤشرات الدم

يتوفر حاليا عددا من اختبارات الدم الجديدة التي تضم مؤشرات حيوية مختلفة لتليف الكبد. على الرغم من أن هذه الاختبارات صممت في البداية لمرضى التهاب الكبد الوبائي سي، فإن بعضها يبدو فعالا في المرضى الذين يعانون من مرض الكبد الكحولي. ومع ذلك، قد يكون من الضروري وضع بعض الحدود القاطعة عند استخدام هذه المؤشرات الحيوية لمرض الكبد الكحولي بدلا من التهاب الكبد الوبائي سي.

وقد تم تقييم مؤشر نسبة الأسبارتا تامينوترانسفيراز (AST) إلى الصفائح الدموية (APRI) فيم من يشربون بكثرة. فقد تم تقييم مجموعة من 1308 فرد من دراستين لمرض الكبد الكحولي، مع توافر عينات كبدية لعدد 781 مريضا غير مصابين بالتشمع الكبدي وتاريخ من التعويض الكبدي في 527 من المرضى [147]. و في 507 من المرضى المصابين بتليف كبدي مؤكد عبر عينة كبدية، كانت حساسية مؤشر APRI للتليف الواضح 13.2% وكانت دقته 77.6%. بينما تم تصنيف عشرين في المئة بشكل خاطئ. وبالتالي، قديكون مؤشر APRI محدود الاستخدام في تشخيص التليف في العديد من المرضى.

فحوصات فايبروتيست (Fibrotest®) هي عبارة عن مؤشرات بيولوجية في الدم للتليف الكبدي، وتشمل فحوصات ألفا-2- ماكروجلوبولين وهابتوجلوبين وGGT وApoA1 والبيليروبين، ويتم تعديلها طبقا للعمروالجنس [141]. ويبدو أن لها إمكانات تشخيصية عالية في الكشف عن التليف الخطير في مرضى الكبد الكحولي. وفي دراسة أجريت على 221 مريضا يعانون منمرض الكبد الكحولي المؤكد عبر عينة كبدية، تراوح متوسط قيم فحوصات فايبروتيست من 0.29 في هؤلاء غير المصابين بالتليف إلى 0.88 في الذين يعانون من تشمع الكبد وكانت قيمة AUROC لتشخيص تشمع الكبد لديهم عند 0.95 [148]. ويملك فحص فايبروميتير (Fibrometer®)،الذي يشمل فحوصاتPT وألفا2--ماكروجلوبولين وحمض

الهيالورونيكو العمر، دقة تشخيصية مماثلة في مرض الكبد الكحولي [149]. وفي خطوة التأكد، كانت قيمة منحنى AUROC لفايبروميتير 0.892 في كل المرضى و0.962 في مرضى الكبد الكحولي. تشمل فحوص هيباسكور (Hepascore®) البيليروبينوGGT وحمض الهيالورونيك وألفا-2-ماكروجلوبولين والعمروالجنس. وتمت مقارنة الدقة التشخيصية لفحوصات فايبروتيست وفايبروميتير وهيباسكور في المرضى الذين يعانون من مرض الكبد الكحولي [136]. لم تختلف القيم التشخيصية لفحوصات فايبروميتير وهيباسكور عن تلك الخاصة بفحوصات فايبروتيستل تليف الكبد المتقدم (قيمة AUROCs حوالي 0.80) وتشمع الكبد (قيمة AUROCs حول 0.90)، بينما كانت أعلى كثيرا من تلك الخاصة بالمؤشرات الحيوية غير الحاصلة على براءة اختراع (FIB4، Forns، APRI). ولم يساهم الجمع بين أي من هذه الاختبارات في تحسين الأداء التشخيصي [136].

بالإضافة إلى دورهم التشخيصي في الكشف عن التليف الكبدي، قد تكون الاختبارات غير التداخلية مفيدة في التنبؤ بالوفيات المتعلقة بالكبد كما تبين في دراسة على مرضى الكبد الكحولي استغرقت أكثرمن 8 سنوات من المتابعة، حيث ارتبط معدل البقاء مع درجة التليف الأساسية غير التداخلية [136]. كما قد تساهم اختبارات ELF®، مجموعة من القياسات المناعية الآلية الحساسة للكشف عن مكونات القالب والعوامل الوسيطة لإعادة تشكيل القالب في مصل الدم [150]، في توقع النتائج الإكلينيكية في المرضى الذين يعانون من أمراض الكبد المزمنة عند المتابعة لفترة طويلة [151]. ومع ذلك، لم يتم تقييم فائدتها بشكل كامل في مجموعات كبيرة من المرضى مدمني الكحول.

التصوير الضاغط الوقتي بالموجات فوق الصوتية – فايبروسكان (Transient elastography) (Fibroscan®)

وقد ثبت أن قياس تصلب الكبد (Liver stiffness measurement- LSM) يمثل أداة موثوقة لتقييم التليف الكبدي في مرضى الكبد الكحولي [152-157]. حيث كان تصلب الكبد يرتبط مع درجة التليف في المرضى الذين يعانون من مرض الكبد الكحولي. وفي الدراسات التي لاتعتبر الإصابة بالتهاب الكبد الدهني الكحولي عاملا مساعدا محتملا، كانت قيمة الحد لتليف F3 وF4 أعلى بكثير من قيمتها في المرضى الذين يعانون من التهاب الكبد الفيروسي. وفي هذا الصدد، أظهرت عدة دراسات أن المرضى الذين يعانون من تشمع الكبد الكحولي كان لديهم معدلات مرتفعة للغاية من تصلب الكبد مقارنة بالمرضى الذين يعانون من تشمع الكبد الفيروسي، مما يدل على أن مسببات المرض قد تؤثر بقوة على حجم التليف في نفس المرحلة. ومع ذلك، أشارت دراسة حديثة إلى أن تزامن الإصابة بالتهاب الكبد الدهني الكحولي يزيد من تصلب الكبد بشكل ملحوظ في المرضى الذين يعانون من مرض الكبد الكحولي بغض النظرعن مرحلة التليف [152، 158].

وقد تتداخل الإصابة بالالتهاب أو الركود الصفراوي أو احتقان الكبد مع تصلب الكبد، بصرف النظرعن التليف [159]. وحيث أن كل تلك الحالات قد تحدث مع مرض الكبد الكحولي، ينبغي دائما أن يتم تفسير قياس تصلب الكبد في سياق الإكتشافات الإكلينيكية والتصويرية والمختبرية. يتم استخدام مخطط اتخاذ القرارات (Decision tree)، مع الأخذ في الاعتبار تلك المعاييرالتي تم اقتراحها لاستخدام التصوير الضاغط الوقتي بالموجات فوق الصوتية في ممن يشربون بكثرة [158]. الأهم من ذلك، ينبغي تفسير قيم صلابة الكبد المرتفعة في المرضى الذين يعانون من مرض الكبد الكحولي مع مستويات ASAT في مصل الدم > 100وحدة/لتر بحذر، وذلك بسبب احتمالية الإصابة بتصلب الكبد الزائف نتيجة التهاب الكبد الدهني الكحولي المتراكب [152]. بالإضافة إلى ذلك، قد يعد لاستهلاك الكحول أيضا من قياس تصلب الكبد كما يتضح من انخفاض في صلابة الكبد بين الممتنعين وزيادته في ممن يعاودون الشرب [152، 160].

تقنيات التصويرالكبدي

قد تتيح تقنيات التصوير، مثلا لتصوير بالموجات فوق الصوتية والتصوير بالرنين المغناطيسي والتصوير المقطعي، الكشف عن الكبد الدهني، كما قد تساعد على استبعاد الأسباب الأخرى لمرض الكبد المزمن وأيضا تساهم في تقييم مرض الكبد المتقدم ومضاعفاته بصرف النظر من المسببات [161]. ولكن ليس للدراسات التصويرية دورا في تأكيد أن الكحول هو المسبب المميز لأمراض الكبد.

يمكن الكشف عن التكيس الدهني باستخدام الموجات فوق الصوتية والتصوير المقطعي والتصوير بالرنين المغناطيسي. ومن بين تلك الطرق، فإن للموجات فوق الصوتية أدنى حساسية ودقة على الأغلب، خاصة عندما يكون التكيس الدهني تحت الحد الأدنى 20-30%. ويعتبر التصوير بالرنين المغناطيسي والتحليل الطيفيب الرنين المغناطيسي بمثابة أدوات موثوقة لتقدير حجم التكيس لدهني ولكن لم يتم تأكيد معايرة الخصائص التسلسلية كم أن تكاليفها وتوفرها تحد من استخدامها [162، 163].

في الممارسة الإكلينيكية، يمكن اقتراح استخدام الموجات فوق الصوتية في ممن يشربون بكثرة كإجراء تشخيصي للتكيس الدهني [164]. كما قد تكون الموجات فوق الصوتية مفيدة في الكشف عن علامات مراحل مرض الكبد الكحولي المتقدمة مثل عدم تجانس شكل الكبد والتفرعات البابية الجهازية وتضخم الطحال.

توصيات

- يمكن الاشتباه في الإصابة بمرض الكبد الكحولي على أساس معايير إكلينيكية وبيولوجية والموجات فوق الصوتية. ومع ذلك، لابدمن إجراء فحص نسيجي للتأكد من التشخيص ولتقييم شدة مرض الكبد الكحولي **(توصية ب1)**
- ينبغي التفكير في إجراءعينة كبدية في المرضى الذين يعانون من حالات شديدة من مرض الكبد الكحولي والتي تتطلب تدخلات محددة، وفي المرضى الذين لديهم عوامل مساعدة يشتبه أنها تساهم في أمراض الكبد وفي إطارالدراسات الإكلينيكية **(توصية ب1)**

اقتراحات للدراسات المستقبلية

(1) يجب إجراء دراسات طويلة المدى باستخدام أدوات غير تداخلية لتقييم تطورالمرض في ممن يشربون بكثرة بشكل مستمروأيضا بعد التوقف.
(2) يجب وضع نظام تدرج نسيجي جديد يدمج بين التكيس الدهني والتهاب الكبد الكحولي والتليف الكبدي، خاص للمرضى الذين يعانون من مرض الكبد الكحولي.
(3) يتطلب إجراء المزيد من الدراسات لاقتراح نهج تشخيصي والتحقق منه، على أن يتضمن هذا النهج العينة الكبدية والاختبارات غيرالتداخلية.

التهاب الكبد الكحولي (التهاب الكبد الدهني الكحولي)

التعريف ومعدل الإصابة والتشخيص

التهاب الكبد الكحولي هو متلازمة إكلينيكية،أي إصابة حديثة بالصفراء و/أو استسقاء في مريض متعاطي للكحول. قديما كان يشار إليها باسم "التهاب الكبد الكحولي الحاد". على الرغم من أن الأعراض الإكلينيكية قد تحدث فجأة، لا يوصى باستخدام مصطلح "حاد"، حيث أنه تفاقم لمرض كبدي مزمن كامن وعادة مايتبع مسار متوسع. يعتبر الالتهاب الكبدي الدهني الكحولي، وهو مرض يتم تشخيصه نسيجيا، السبب الرئيسي لهذه المتلازمة، والتي قد تنتج أيضا من عدوى أو تكيس دهني ضخم مع حويصلات صغيرة أو هجرة حصوية أو اصابة الكبد الناتجة عن تسمم بالدواء، الخ. عادة ما تتزامن الإصابة بالتهاب الكبد الدهني الكحولي مع وجود تكيس دهني وتضخم بالخلايا الكبدية الغزو الالتهابي بخلايا PMNs. لا تختلف الاصابات التي تميز التهاب الكبد الدهني الكحولي في جوهرها عن تلك المذكورة في التهاب الكبد الدهني غيرالكحولي. مع ذلك، عادة ما يرتبط التهاب الكبد الدهني الكحولي مع إصابات إكلينيكية واصابات نسيجية أكثر حدة مقارنة بالتهاب الكبد الدهني غير الكحولي.

مازالت معدلات الإصابات السنوية بالالتهاب الكبدي الدهني الكحولي مجهولة إلى حد كبير. وقد قدرت دراسة استعادية دنماركية بناءعلى رموز التشخيص أن معدلات الإصابة تتراوح من 24-46 لكل مليون فرد في النساءوالرجال على التوالي [165]. وفيما يتعلق بمعدل انتشاره، أظهرت دراسة

كبيرة استخدمت عينات جهازية في 1604 مرضى مدمنين للكحول، بغض النظر عن ظهور أعراض لديهم أو عدمه، انتشار التهاب الكبد الدهني الكحولي في 20% منالحالات [107]. وفي المرضى الذين يظهرون أعراضاً بما في ذلك هؤلاء المصابين بأمراض كبدية تعويضية، كان معدل انتشارالتهاب الكبد الدهني الكحولي غير مؤكد، ويرجع ذلك جزئيا إلى أن معظم المراكز تعتمد على المعايير الإكلينيكية ولاتستخدم العينات الكبدية عبر الوريد الوداجي كممارسة روتينية في معالجة المرضى الذين يعانون من مرض الكبد الكحولي غير التعويضي. ينطوي الاعتماد على المعايير الإكلينيكية فقط على نسبة خطورة قدرها 10-50% للتصنيف الخاطئ للمرضى المصابين أو غير المصابين بالتهاب الكبد الدهني الكحولي [166-168]. وفي دراسة استباقية حديثة تضم 250 مريضا، تم الاكتشاف النسيجي للإصابة بالتهاب الكبد الدهني الكحولي الشديد في 6% من المرضى الذين يعانون من التعويض الكبدي المزمن وفي 25% من المرضى المصابين بفشل كبدي حاد فوق مزمنخلالمرحلة دخول المريض المستشفى. [169].

وتمثل الصفراء التقدمية العرض المميز الأكثر حدوثا لمرض الكبد الدهني الكحولي المصحوب بأعراض. قد يصاحبها حمى مع عدوى أو بدونها، وفقدان للوزن وسوء التغذية وكبد متضخم مصاحب بوجع. في الحالات الشديدة، قد يحفز مرض الكبد الدهني الكحولي التعويض الكبدي مع حدوث استسقاء والتهاب المخ ونزيف الجهاز الهضمي. وفيما يتعلق بالاختبارات البيولوجية، عادة ما ترتفع مستوياتAST لتبلغ 2-6 أضعاف الحد الأعلى من المعدل الطبيعي مع نسبة AST / ALT أكبر من 2، ومن الوارد أيضا زيادة مستويات بيليروبين الدم وخلايا كرات الدم البيضاء. أيضا قد يقل مستوى الألبومين في الدم ويزيد زمن البروثرومبين وترتفع نسبة تجلط الدم (INR) طبقا لشدة المرض. يعتبر المرضى الذين يعانون من أشكال حادة من التهاب الكبد الدهني الكحولي عرضة للإصابة بالعدوى البكتيرية والفشل الكلوي الحاد نتيجة المتلازمة الكبدية الكلوية – نوع 1 [170].

النماذج التنبؤية في التهاب الكبد الدهني الكحولي

وقد تم تصميم النماذج التنبؤية لتحديد المرضى الذين يعانون من التهاب الكبد الدهني الكحولي المعرضين للوفاة المبكرة بعد 1-2 شهرمن دخول المستشفى. وتعتبر دالة مادري التمييزية (DF) التدرج الأول الذي تم وضعه وتظل التدرج الأكثراستخداماعلى نطاق واسع. يتم تعريف الأشكال الحادة من التهاب الكبد الدهني الكحولي بدرجة DF P32 [171، 172]. وفي غياب العلاج، تراوح معدل البقاءعلى قيدالحياة التلقائي لمدة شهر واحد في المرضى ذوي درجة DF P32 بين 50% و65% [172، 173].

كما تم اقتراح عدد من التدرجات التنبؤية الأخرى مثل تدرج نموذج المرحلة الأخيرة من مرض الكبد (MELD) وتدرج غلاسكول التهاب الكبد الكحولي (GAHS) وتدرج العمروالبيليروبين ونسبة تجلط الدم والكرياتينين (ABIC)، ضمن إطارالتهاب الكبد الدهني الكحولي. وتشير الدراسات الأولية التي تختبر تلك التدرجات إلى دقة تشخيصية أعلى من تدرج مادري في التنبؤ بالنتائج خلال 28 يوما و90 يوما،ولكن تظل هنا كحاجة للتحقق الخارجي واختبار الحد المقترح لتلك التدرجات بعيدا عن المجموعة الأولية حيث تم وضعها [174-177].

يلزم التأكيد على أن التصنيف الفعلي للحالات الخطرة يستند إلى فئتين (خطرة أوغيرخطرة) وخطرالوفاة المبكرة. معذلك، تتعرض نسبة من المرضى الذين يتم تصنيفهم على أنهم 'مرضى كبد دهني كحولي غيرخطر' للوفاة في أوقات لاحقة (مايصل إلى 6 أشهر). يصنف تدرج ABIC المرضى وفقا لخطر الوفاة المنخفض والمتوسط والمرتفع [174]. ومن شأن هذا التصنيف أن يسمح بتقييم الأدوية ويساعد في حساب حجم العينة لهذا الغرض.

للتحسن المبكر في وظائف الكبد تأثيرا كبيراعلى إحتمالات الوفاة في وقت قريب [254]. وقد أظهرت العديد من الدراسات فائدة الاختبار المتكرر وحساب التدرجات التنبؤية [175-177]. على سبيل المثال، اتضح أن تغيراقدره P2 في تدرج MELD في الأسبوع الأول يتنبأ بالوفاة أثناء التواجد بالمستشفى [177]. تم اكتشاف ملاحظة مماثلة مع تدرج لي لي والتي تتضمن انخفاض مستوى البيليروبين في الدم في اليوم السابع [178]. استنادا إلى تحليل تجميعي حديث لبيانات مريض وحيد بإستخدام نقطتي حد جديدتين لتدرج لي لي، تم تحديد ثلاث مجموعات تنبؤية تتوقع البقاء على قيد الحياة لمدة 6 أشهر [179].

معالجة التهاب الكبد الدهني الكحولي

تدابير عامة

بغض النظرعن شدة المرض، يعتبر الامتناع عن الكحوليات هو أساس العلاج والمعالجة المبكرة لتعاطي الكحول أو إدمانه في جميع المرضى الذين يعانون من التهاب الكبد الدهني الكحولي. من الشائع ظهور سوء التغذية لذا ينبغي تقييم الحالة الغذائية. ونظرا لخطورة الإصابة بمتلازمة التلف الدماغي (Wernicke's encephalopathy) ينصح بإستخدام مكملات فيتامين ب المركب. بعيدا عن الاعتلال الدماغي الكبدي، ينبغي تناول مقدار يومي من البروتينيساوي 1.5 جم/كجم من وزن الجسم. ينبغي تعويض نقص الفيتامينات التي تذوب في الدهون.

غالبا ما يتعرض المرضى الذين يعانون من التهاب الكبد الدهني الكحولي المصحوب بأعراض للإصابة بالفشل الكلوي الحاد الذي يؤثرسلباعلى احتمال البقاء على قيد الحياة [170]. وتعتبرأكثر الأسباب شيوعا للإصابة بالفشل الكلوي الحاد هي النوع 1 من المتلازمة الكبدية الكلوية والنخر الأنبوبي بينما يعتبر التهاب كبيبات الكلي أو التهاب الكلى الخلالي مسببات أقل شيوعا [180]. وينبغي اعتبار الأشكال الحادة من التهاب الكبد الدهني الكحولي كعامل خطورة للإصابة باعتلال الكلى الناتج عن مواد إشعاعية (Radiocontrast-induced nephropathy). ينصح بإتخاذ تدابير تهدف إلى منع الإصابة بالفشل الكلوي. والتي قد تشمل توسيعا لحجم إذا لزم الأمروالعلاج المبكر للمتلازمة الكبدية الكلوية.

تتكرر الإصابة بالالتهابات التي يصعب تشخيصها في هؤلاء المرضى حيث أنه من الشائع استخدام معايير متلازمة الاستجابة الالتهابية الجهازية (SIRS) عند قبول المرضى في المستشفى والتي قد تعكس الحالة الالتهابية المصاحبة لمرض الكبد الدهني الكحولي أوعدوى بكتيرية. كما ينصح بإجراء فحص لسوائل الجسم الجهازية والمراقبة الإكلينيكية الوثيقة للكشف المبكرعن الإصابة بالعدوى. في حالةغياب الدليل العلمي، يظل هناك جدل حول معايير بدء تناول المضادات الحيوية التجريبية،وذلك على الرغم من استخدامهاعلى نطاق واسع. يلزم الكشف عن العدوى عند دخول المرضى الذين يعانون من التهاب الكبد الدهني الكحولي الحاد إلى المستشفى حيث أن ربع المرضى يكونوا مصابين في مرحلة دخول المستشفى [181]. يكون لدى المرضى الذين يعانون من التهاب الكبد الدهني الكحولي الشديد مع مضاعفات إكلينيكية أوبيولوجية خطراعلى للإصابة بالعدوى خلال فترة بقائهم في المستشفى ويجب أن يتعرضوا للفحص بشكل متكرر.

العلاج المخصص للحالات الحادة من التهاب الكبد الدهني الكحولي

تنطبق التوصيات التالية على الحالات الحادة من التهاب الكبد الدهني الكحولي فقط، كما هو موضح باستخدام التدرجات التنبؤية المذكورة أعلاها لتي تتوقع وجود خطورة عالية للموت المبكر (جدول 3، شكل 2).

الكورتيكوستيرويدات

أسفر التحليل التجميعي للملخص العلمي عن نتائج غيرمتناسقة والتي قد ترجع إلى الاختلافات الكبيرة في شدة المرض [182]. واستنتجت ثلاث تحاليل تجميعية أن تأثيرالكورتيكوستيرويدات على البقاء على قيد الحياة يقتصرعلى المرض الشديد [183-185]، في حين شكك تحليل تجميعي لقاعدة بيانات كوكرين في فاعلية الكورتيكوستيرويدات في التهابات الكبد الكحولية [186، 187]. وأفاد تحليل كوكرين الأخيرأن الكورتيكوستيرويدات تقلل من احتمالات الوفاة بشكل كبير في مجموعة فرعية من التجارب التي شملت مرضى مع دالة تمييزية قدرها 32 على الأقل أواعتلال دماغي كبدي [187]. أظهر تحليلا لبيانات الفردية من التجارب العشوائية المحكمة الخمس الأخيرة [168، 172، 173، 188، 189] أن المرضى الذين خضعواللعلاج بالكورتيكوستيرويدات كان لديهم معدل بقاء على قيد الحياة أعلى بحوالي 28 يوما من المرضى الخاضعين للعلاج بغيرالكورتيكوستيرويدات [179].

تشيرمعظم الدراسات أننسبة محدودة فقط من المرضى الذين يعانون من أشكال حادة من التهاب الكبد الدهني الكحولي يستفيدون من الكورتيكوستيرويدات.

جدول 3. مقارنة بين العناصر التي تشكل الأدوات التنبؤية الخمس في التهاب الكبد الكحولي (مقتبسمن [254]).

	البيليروبين	اختبار زمنالبروثرومبين (PT/INR)	الكرياتينين/ اليوريا	كريات الدم البيضاء	العمر	الألبيومين	التغييرات في البيليروبين من يوم 1 إلى 7
تدرج مادري	+	+	-	-	-	-	-
تدرج MELD	+	+	+	-	-	-	-
تدرج GAHS	+	+	+	+	+	-	-
تدرج ABIC	+	+	+	-	+	+	-
تدرج ليلي	+	+	+	-	+	+	+

تدرج دالة مادري التمييزية (مادري)؛ تدرج غلاسكو لالتهاب الكبد الكحولي (GAHS)؛ تدرج العمروالبيليروبين ونسبة تخثر الدم والكرياتينين (ABIC)؛ تدرج نموذج المرحلة الأخيرة من مرض الكبد (MELD).

لذا، يجب الكشف المبكر عن غيرالمستجيبين للكورتيكوستيرويدات لتحديد قاعدة لوقف العلاج [190] وللحد من التعرض غير الضروري للدواء [178]. على سبيل المثال، تتنبأ درجة لي لي فوق 0.45 بعد 7 أيام من استخدام الكورتيكوستيرويدات بضعف الاستجابة [178]. وفي ضعيفي الإستجابة،يستحسن وقف استخدام الكورتيكوستيرويدات لاسيما في هؤلاء المصنفين كعديمي الإستجابة (درجة ليلي > 0.56) [179]. كما لا يبدو أن التحول إلى استخدام البنتوكسيفيللين في ضعيفي الإستجابة [191] او استخدام نظامإعادة تدويرالممتص الجزيئي (Molecular ad-sorbent recirculating system-MARS) يغير من النتائج. هنا كحاجة ماسة إلى ابتكار علاجاتجديدة لذوي الإستجابة الضعيفة. كما يمكن التفكيرفي زراعة الكبد المبكرة لهؤلاء المرضى بعد عملية اختيار دقيقة [192].

تعتبر إمكانية العلاج بالكورتيكوستيرويدات محدودة بسبب المخاوف بشأن المخاطر المتزايدة لتسمم الدم والنزيف المعدي والمعوي. قد يكون المرضى الذين يعانون من نزيف الجهاز الهضمي [184] أوالمتلازمة الكبدية الكلوية أقل استجابة للعلاج بالستيرويدات عن المرضى الذين لا يعانون من تلك المضاعفات. في مثل هذه الظروف، قد تكون نتائج المرضى متعلقة بتلك المضاعفات وليس التهاب الكبد الدهني الكحولي نفسه. وحتى الآن، يبدو أن العدوى تمثل مانعا تقليديا للعلاج بالكورتيكوستيرويدات في حالات الالتهاب الكبدي الكحولي الحادة، وذلك على الرغم من الإفتقار إلى بيانات تأكيدية. قد يستخدم البنتوكسيفيلين في المرضى الذين يعانون من تسمم الدم كخط أولي للعلاج. ومع ذلك، تشيردراسة حديثة إلى أنه قد لا تكون هناك حاجة لوقف العلاج بالكورتيكوستيرويدات في المرضى الذين يعانون من العدوى بعد العلاج المناسب بالمضادات الحيوية [181].

البنتوكسيفيلين

لقد تم تقييم البنتوكسيفيلين في المرضى الذين يعانون من التهاب الكبد الدهني الكحولي لخواصه المضادة للأكسدة والمضادة لعوامل نخر الورم (TNF).وقد أظهر المرضى الذين يعانون من الالتهاب الكبدي الكحولي الشديد (DF P32) والذين يتناولون البنتوكسيفيلين معدلا أعلى للبقاء على قيد الحياة لمدة 6 أشهر مقارنة بالدواء الوهمي. ولم يصاحب تلك الفائدة تغيرات كبيرة في وظيفة الكبد ولكنها ارتبطت بانخفاض ملحوظ في معدل الإصابة بالمتلازمة الكبدية الكلوية [193]. كما قامت تجربة عشوائية محكمة لاحقة على مرضى يعانون من تشمع الكبد المرتبط أو غير المرتبط بمرض الكبد الكحولي، بدعم التأثير الوقائي للبنتوكسيفيلين في المتلازمة الكبدية الكلوية [194]. ومع ذلك، فشل تحليل حساسية مقتصرعلى مجموعة فرعية من المرضى الذين يعانون من التهاب كبدي كحولي شديد (DF P32)، في إظهارفرق كبير في معدل البقاء على قيد الحياة بين المرضى الذين يتناولون البنتوكسيفيلين والذين يتناولون العلاج الوهمي.

لاحظت إحدى الدراسات المقارنة للبنتوكسيفيلين مع الكورتيكوستيرويدات نتائج أفضل فيما يتعلق بالوقاية من المتلازمة الكبدية الكلوية في المرضى الذين عولجوا بالبنتوكسيفيلين [195]. في حين فشلت تجربة عشوائية محكمة حديثة كبيرة تضم 270 مريضا مصابا بالتهاب كبدي كحولي شديد والتي كانت تختبر تأثير المزج بين البريدنيزولون والبنتوكسيفيلين (PTX)، في إظهارأي فائدة زائدة عن استخدام الكورتيكوستيرويدات فقط [196].

مضادات عوامل نخر الورم (TNF)

أظهرت دراسة تجريبية عشوائية في المرضى الذين يعانون من التهاب الكبد الدهني الكحولي الشديد وجود قدرة تحمل جيدة لجرعة واحدة من انفلكسيماب مع الكورتيكوستيرويدات كما ارتبطت بتحسن كبير في درجة مادريفياليوم 28 [197]. ومعذلك،فإن حجم هذة الدراسة لم يسمح بالمقارنة مع مجموعة تحكم [198]. على أي حال، لم يتم ثبوت فعالية مضادات عوامل نخر الورم (Anti-TNFa) في اثنين من التجارب العشوائية المحكمة والتي تختبر جرعات متعددة من انفلكسيماب [199] أواتانيرسيبت [200]. في الواقع، ارتبط العلاج بمضادات عوامل نخر الورم مع احتمالية أكبر للإصابة بالتهابات شديدة وحالات وفاة. قد يشك البعض أن المنع المتكرر أو المفرط لعوامل نخر الورم قد يؤثر على تجدد الكبد بشكل سلبي.

إن-أسيتيل سيستايين

يعتبر إن-أسيتيل سيستايين مادة مضادة للأكسدة ومغذية لمخازن الجلوتاثيون في الخلايا الكبدية. في تجربة عشوائية على إن-أسيتيل سيستايين فقط مقارنة بالدواء الوهمي، لم تكن هنا كشواهد على وجود تأثير كبير [201]. وفي تجربة عشوائية أخرى، أظهر استخدام إن-أسيتيل سيستايين وحده معدلات أقل من الكورتيزون من حيث البقاء على قيد الحياة على المدى القصير [173]. وفي الآونة الأخيرة، لاحظت تجربة عشوائية محكمة أن المرضى الذين عولجوا باستخدام مجموعة علاجية (الكورتيكوستيرويداتو إن-أسيتيل سيستايين) كان لديهم معدل أفضل للبقاءعلى قيد الحياة لمده شهرا واحدا من المرضى الذين عولجوا بالكورتيكوستيرويدات فقط [202]. وكانت معدلات الإصابة بالمتلازمة الكبدية الكلوية والعدوى أقل في المرضى الذين عولجوا بالكورتيكوستيرويدات وإن-أسيتيل سيستايين. ومع ذلك، لم يكن هناك اختلافا كبيرا في معدل البقاء على قيد الحياة بين المجموعتين بعد 6 أشهر، نقطة النهاية الأولية المحددة. لذا، قد يكون للكورتيكوستيرويدات وإن-أسيتيل سيستايين تأثيرات تآزرية. يجب تقييم تلك الاستراتيجية ومسألة الفترة الأمثل لتعاطي الإن-أسيتيل سيستايين في دراسات إضافية.

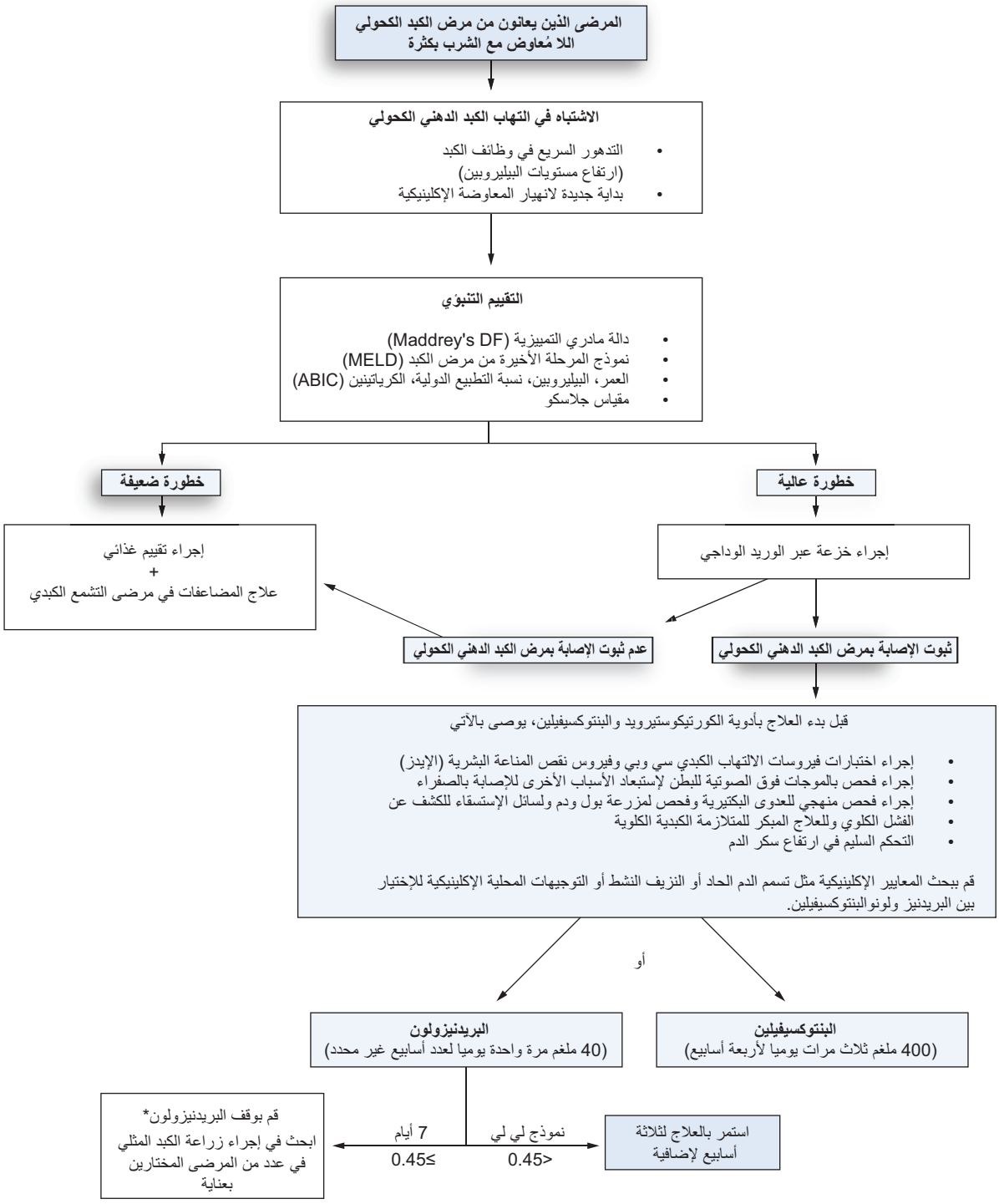
التغذية المعوية

يحدث سوء التغذية بشكل متكررفي المرضى الذين يعانون من التهاب الكبد الدهني الكحولي بسبب نقص السعرات الحرارية وزيادة معدل الأيض الهدمي. حيث غالبا ما يصعب الوصول إلى معدل السعرات الحرارية البروتينية الموصى بها عبر الفم في نسبة كبيرة من المرضى الذين يعانون من التهاب الكبد الدهني الكحولي.

لم تظهر تجربة عشوائية محكمة مقارنة للتغذية المعوية بالكورتيكوستيرويدات أي اختلاف في معدل الوفاة خلال 28 يوما [203]. ومع ذلك، حدثت حالات وفاة في وقت مبكر من التغذية المعوية بينما ارتبط العلاج بالستيرويدات بمعدل وفاة أعلى في الأسابيع التالية لفترة العلاج. ربما تستحق التغذية المعوية أن يتم اختبارها بالمزج مع الكورتيكوستيرويدات.

العلاجات الأخرى

لا توجد دراسات عشوائية تقيم علاج الكبد التدعيمي خارج الجسم،على الرغم من أن الدراسات التجريبية ذكرت تحسنا في معايير اضطرابات الدورة الدموية والكبد والكلى. ليس لأي من هذه



شكل 2. المخطط العلاجي لعلاج المرضى الذين يعانون من التهاب الكبد الدهني الكحولي (ASH). إذا كانت درجة لي لي P0.45 فإن ذلك يشير إلى عدم الاستجابة وزيادة احتمالية الإصابة بالعدوى والوفاة. في غيرالمستجيبين، يُستحسن وقف استخدام الكورتيكوستيرويدات لاسيما في هولاء المصنفين كمديمي الإستجابة (درجة ليلي > 0.56).

الدراسات حجم كافي من العينات لاستخلاص أي استنتاجات بشأن استخدام هذه النظم كخيارعلاجي في المرضى الذين يعانون من حالات حادة من التهاب الكبد الدهني الكحولي [204].

لم تستطع ثلاث تجارب عشوائية محكمة الكشف عن اي آثار خطيرة للبروبيلثيوراسيل على معدل البقاء على قيد الحياة على المدى القصير في المرضى الذين يعانون من التهاب الكبد الدهني الكحولي [207-205]. كما لم تستطع دراستين الكشف عن أي تأثير للكولشيسين على معدل البقاء على قيد الحياة على المدى القصير [208، 209]. وبالتالي، لم يعد يوصى بتقييم البروبيلثيوراسيلاً والكولشيسين في الدراسات المستقبلية التي تقيم البقاءعلى قيد الحياة على المدى القصير.

إرشادات الممارسة الإكلينيكية التطبيقية

الحاجة إلى دراسا تمستقبلية

يظل علاج التهاب الكبد الدهني الكحولي موضوعا مثيرا للجدل ويعتبر واحدا من التحديات الرئيسية في مرض الكبد الكحولي [170]. وكان البقاء على قيد الحياة على المدى القصيرهو النتيجة الأولية للدراسات التي تقيم العلاج في الأشكال الحادة من التهاب الكبد الدهني الكحولي. ومع ذلك،وعلى افتراض وجود خطأ أحادي أو ثنائي الوجه من النوع 1 قدره 60.5 وقوة قدرها P80%، فإن هذا النهج يتطلب أحجام ضخمة وغير واقعية من العينات. وللتغلب على تلك القيود، قد يكون من اللازم استخدام نقاط نهاية بديلة، بما في ذلك الإشارات المبكرة للنتائج الضعيفة و/أو مزيج من المعايير.
تم جمع كم قليل من المعلومات العلاجية عن المرضى ذوي الخطورة المتوسطة للوفاة والذين يتم استبعادهم في معظم التجارب الإكلينيكية حاليا. لذلك، ينبغي أن تركز الدراسات ذات التصاميم ونقاط النهاية المناسبة على هذه الفئة من المرضى.

توصيات

- بدءالتعويض في مرض الكبد الكحولي يجب ان يدفع الأطباء للشك في التهاب الكبد الدهني المتراكب
  (توصية ب1)
- على الرغم أنه من الممكن الاشتباه في الإصابة بالتهاب الكبد الدهني الكحولي على أسس إكلينيكية وبيوكيميائية، إلا أن التشخيص المؤكد للالتهاب الكبدي الدهني الكحولي يتطلب إجراء عينة كبدية
  (توصية أ1)
- يجب استخدام أنظمة التدرج المتاحة للتعرف على المرضى الذين يعانون من الالتهاب الكبدي الدهني الكحولي الحادمع وجود خطورة للموت المبكر، أي في غضون 1-3 شهور
  (توصية أ1)
- ينبغي مراقبة وظائف الكلى ومعدل حدوث العدوى عن كثب في المرضى الذين يعانون من الالتهاب الكبدي الدهني الكحولي الشديد
  (توصية أ1)
- يشمل خطا لعلاج الأول للمرضى الذين يعانون من التهاب الكبد الدهني الكحولي الشديد الكورتيكوستيرويدات أو، في حالة تسمم الدم المستمر، البنتوكسيفيلين
  (توصية ب1) (شكل 2)
- ينبغي تحديد عدم الاستجابة المبكرة للستيرويدات وينبغي اتباع قواعد وقف العلاج
  (توصية ب1) (شكل 2)
- قد يكون إن-أسيتيل سيستاين مفيدا في المرضى الذين يعانون من التهاب الكبد الدهني الكحولي الشديد والذين يتناولون الكورتيكوستيرويدات
  (توصية ب2)

اقتراحات للدراسات المستقبلية

(1) من المهم للغاية تطويرأدوات غير تداخلية لتشخيص التهاب الكبد الدهني الكحولي.
(2) ينبغي الحث على استخدام نقطة نهاية أولية أخرى غيرمعدل الوفيات على المدى القصير لتسهيل اختبار العلاجات الجديدة في مرضى التهاب الكبد الدهني الكحولي.
(3) كما يجب أن تركز الدراسات المستقبلية على المرضى الذين يعانون من التهاب الكبد الدهني الكحولي متوسط الشدة حيث يزداد معدل الوفيات بينهم خلال 6 أشهر.
(4) يجب أن تتعرف الدراسات الانتقالية على الأنماط الجزيئية، بما في ذلك التهاب الكبد واشارات التجدد المرتبطة بوجود اختلافات في النتائج.

تشمع الكبد الكحولي

المسار الإكلينيكي

قد يؤدي مرض الكبد الكحولي التقدمي إلى الإصابة بالتشمع الكبدي الكحولي، والذي يتم التعرف عليه عبر وجود تليفا واسع النطاق وعقيدات متجددة. قد يتزامن تعاطي الكحول في بعض المرضى مع الأسباب الأخرى المعروفة لمرض الكبد، مثل التهاب الكبد الوبائي الفيروسي "سي" و"بي"، مما يمثل عاملا متسببا في التشمع الكبدي. وكما هو الحال مع المسببات الأخرى، يكون مرضى تشمع الكبد الكحولي عرضة لحدوث التعويض الكبدي وذلك بسبب ارتفاع ضغط الوريد البابي وفشل الكبد، كما يكونوا عرضة لخطرالإصابة بسرطان الخلايا الكبدية [210]. يتأثر المسار الإكلينيكي لتشمع الكبد الكحولي بنمط تناول الكحوليات. وبالتالي، قد يؤدي التناول المفرط للكحول لفترات معينة إلى الإصابة بالتهاب الكبد الدهني الكحولي المتراكب وتفاقمات إكلينيكية لاحقة، في حين أن الامتناع عن تناول الكحول لفترة طويلة قد يعوض عن التشمع الكبدي السابق المصحوب بمضاعفات.
وتشيرالدراسات السكانية إلى أن حوالي ثلثا واحدا فقط من مرضى تشمع الكبد الكحولي يتم إيداعهما لمستشفى قبل بدء التعويض [210، 211]، لذا ففي السنة الأولى تكون خطورة الإصابة بالاستسقاء لدى هؤلاء المرضى حوالي 20%، وتبلغ خطورة الإصابة بنزيف الدوالي 6%، و4% لاعتلال الدماغ الكبدي [211، 212]. يعتبر الاستسقاء هو أول المضاعفات المعتادة [211، 212]، ولكن قد تظهر بعض المضاعفات الأخرى مثلا لصفراء ونزيف دوالي المعدة والمرئ والاعتلال الدماغي الكبدي [70، 211، 212]. الأهم من ذلك، حقيقة أن المرضى الذين يعانون من تشمع الكبد الكحولي عرضة بشكل خاص للإصابة بالعدوى البكتيرية [213]. وتتراوح نسب الإصابة بسرطان الخلايا الكبدية بين المرضى الذين يعانون من تشمع الكبد الكحوليين 7% و 16% [214] بعد 5 سنوات لتصل إلى 29% بعد 10 سنوات. ولذلك، ينبغي إجراء فحوصات سرطان الخلايا الكبدية على النحو الموصى به لأي مريض مصاب بتشمع الكبد. الأهم من ذلك، يجب أن يخضع المرضى الذين يعانون من تليف الكبد الكحولي للكشف عن الأضرار الناتجة عن الكحول في الأعضاء الأخرى بمافي ذلك القلب (اعتلال العضلة القلبية الكحولي) والكلى (اعتلال الكلى الناتج عن الجلوبولين المناعي أ "IgA") والجهازالعصبي (المركزي والطرفي) والبنكرياس (التهاب البنكرياس المزمن). الأهم من ذلك، يجب استبعاد الإصابة بالخرف الكحولي ومتلازمة الانسحاب ومتلازمة التلف الدماغي في المرضى الذين يعانون من اختلال الوظائف الإدراكية. عادة ما يتعرض مرضى التشمع الكبدي الكحولي لسوء التغذية. وينصح بإجراء تقييم إكلينيكي وتحليلي دقيق للحالة الغذائية كما ينبغي ضمان التغذية السليمة. أيضا يستحسن الإستعانة بأخصائي تغذية في الحالات الشديدة.
وقد أظهرت دراسات سكانية تشمل مرضى تم تشخيص إصابتهم بتشمع الكبد الكحولي أن خطورة الوفاة بعد 1 و 5 سنوات تبلغ نحو 30% و 60% على التوالي [211]. ومن بين المضاعفات التي تميز التشمع الكبدي اللامعاوض، الاعتلال الدماغ الكبدي الذي يرتبط بمعدلات أعلى للوفيات [211]. يتم استخدام تدرج MELD للتنبؤ التشخيصي المؤكد ولإدراج المرضى في قوائم جراحة زراعة الكبد في معظم المراكز. وفيما يخص وحدات العناية المركزة، يستحسن إستخدام أنظمة تدرج مصممة لتستخدم في العناية المركزة للتنبؤ بمعدلات وفيات مرضى التشمع الكبدي الكحولي تختلف عن تلك التي وضعت لأمراض الكبد [215].
يعتبر استمرار تعاطي الكحول بعد التشخيص هو أهم العوامل التي تزيد من خطر حدوث المضاعفات والوفاة [216]. كم أن ظهور حالات متراكبة من الالتهاب الكبدي الدهني الكحولي في هؤلاء المرضى ينطوي على توقعات تشخيصية سيئة. وأخيرا، تم اكتشاف أن تدخين السجائر يمثل مؤشرا تنبؤيا للوفاة [217]، والأمراض المساهمة التي تزيد من الأخطار المتعلقة وغير المتعلقة بتشمع الكبد [218].

طريقة العلاج

تركز المعالجة الإكلينيكية الحالية لتشمع الكبد الكحولي على الامتناع عن الكحولات والعلاج الغذائي القوي الغني بالسعرات الحرارية والبروتينات [219] والوقاية الأولية والثانوية من مضاعفات تشمع الكبد. يعوق الامتثال الضعيف للمرضى الفقراء من المعالجة الإكلينيكية الفعالة خاصة في أولئك الذين يشربون بكثرة. كما ينبغي علاج تعاطي الكحول من قبل متخصص بإدمان ويشمل العلاج استخدام الطرق التحفيزية والأدوية المثبطة للرغبة فيتناول الكحوليات. لا ينصح باستخدام الديسلفرام مع هؤلاء المرضى بسبب احتمال الإصابة بتسمم الكبد. وتشيرالدراسات الحديثة إلى أن الباكلوفين مفيد وآمن في المرضى الذين يعانون من أمراض الكبد المتقدمة [61].

وقد تم اختبارعدد من العلاجات المتخصصة في المرضى الذين يعانون من تشمع الكبد الكحولي بما في ذلك إس-أدينوسيل-إل-ميثيونين (SAMe) والبروبيلثيوراسيلوالكولشيسين والستيرويدات والسيليمارين. ولم تكشف هذه العلاجات عن تأثيرات مفيدة متسقة مع نتائج المرضى.

توصيات

- يقلل الامتناع عن تعاطي الكحول من خطورة حدوث المضاعفات والوفيات في المرضى الذين يعانون من تشمع الكبد الكحولي، والذي يمثل هدفا علاجيا رئيسيا **(توصية أ1)**
- يوصى بالتعرف على العوامل المساعدة ومعالجتها، بما في ذلك البدانة ومقاومة الانسولين وسوء التغذية والتدخين واكتناز الحديد والتهاب الكبد الفيروسي **(توصية ب1)**
- ينبغي تطبيق التوصيات العامة للكشف عن مضاعفات تشمع الكبد ومعالجتها في المرضى الذين يعانون من تشمع الكبد الكحولي **(توصية أ1)**
- لم يثبت علاجا دوائيا معينا لمرضى تشمع الكبد الكحولي فعالية أكيدة **(توصية أ1)**

اقتراحات للدراسات المستقبلية

(1) هنا كحاجة لإجراء تقييم إضافي لدورإس-أدينوسيل-إل-ميثيونين في علاج تشمع الكبد الكحولي.

زراعة الكبد

الاتجاهات السائدة في زراعة الكبد لمرضى الكبد الكحولي

يمثل مرض الكبد الكحولي أحد الأسباب الأكثر شيوعا للإصابة بتشمع الكبد والحاجة إلى زراعة الكبد في أوروبا والولايات المتحدة الأمريكية [220-222]. تنبع الممانعة لإجراء زراعة الكبد لمدمني الكحول جزئيا من الآراء التي تعتبر أن مدمني الكحول هم المسؤولون عن مرضهم وأن الانتكاس قد يضر بالعضو المزروع. كما أظهراستطلاعا للرأي في بريطانيا العظمى أن أطباء الأسرة يعتقدون أنه ينبغي أن يُمنح المريض مدمن الكحول أولوية أقل من المرشحين الآخرين نظر الندرة الأعضاء المتبرع بها، حتى وإن كانت فرص نجاح الجراحة أقل في غير الكحوليين [223]. ينبغي أن يصاحب الاقتناع السائد بأن الإدمان على الكحول سلوك خاضع للإرادة، أدلة قوية تدعم التأثيرات الجينية والبيئية على إدمان الكحول الذي تم تشخيصه باستخدام نظام التشخيص DSM-IV [224].

ومع ذلك، فإن معدلات نجاح الجراحة والبقاء على قيد الحياة بين المرضى مدمني الكحول بعد زراعة الكبد تماثل تلك التي ظهر تبعد الزرع بسبب أمراض الكبد الأخرى [225-227]. وقد ظهر تزيادة كبيرة (8.3%) في نسبة المرضى الخاضعين لزراعة الكبد بسبب أمراض الكبد الكحولية بين فترات 1988-1995 و1996-2005 [228].

التوصيات والممنوعات

تشمع الكبد الكحولي

تتطلب معظم البرامج فترة من الامتناع عن تعاطي الكحول قدرها 6 أشهر قبل تقييم المرضى الكحوليين. يفترض لفترة الامتناع أن: (أ) تسمح لبعض المرضى بالتعافي من مرض الكبد وتجنب الحاجة لزراعة الكبد. و(ب) التعرف على مجموعات المرضى الفرعية ذوي الاحتمالية الأعلى لمواصلة الامتناع عن الكحول بعد زراعة الكبد. ومع ذلك، مازالت البيانات المتعلقة بإستخدام قاعدة الشهور الست كمؤشرا للإلتزام على المدى الطويل موضعا للجدل. ويبدو أن فائدة البقاء على قيد الحياة المتعلقة بزراعة الكبد تقتصرعلى المرضى الذين يعانون من انهيار المعاوضة المتقدم (أي، 11-15 نقطة على تدرج تشايلد-بيو) [229]. على العكس من ذلك، أظهرت دراسة عشوائية محكمة أن الإدراج الفوري في قوائم زراعة الكبد لم يظهرأي زيادة في معدل البقاء على قيد الحياة مقارنة مع الرعاية القياسية لمرضى تشمع الكبد ذوي درجة تشايلد-بيو بي (أي، تشايلد بيو 6-9). بالإضافة إلى ذلك، فإن الإدراج الفوري في قوائم زراعة الكبد يزيد من خطرالإصابة بسرطان خارج الكبد [230].

التهاب الكبد الكحولي

لم ينجح عدد كبير من المرضى الذين يعانون من التهاب الكبد الكحولي الحاد في التعافي على الرغم من الامتناع عن الكحولي اتو العلاج الطبي [231]. مع ذلك، إذا لم يكن هناك تحسنا واضحا خلال 3 أشهر من المعالجة الطبية، بما في ذلك الامتناع عن الكحول، فإن فرص الشفاء التلقائي للمرضى الذين يعانون من التهاب الكبد الدهني الكحولي وتشمع الكبد تصبح ضعيفة [232]. تم الطعن في الرأي التقليدي لخبراء أوروبا وأمريكا الشمالية الذي يعتبران التهاب الكبد الدهني الكحولي من موانع الزرع، وذلك من قبل دراسة حالات وشواهد محكمة حديثة أظهرت تحسنا واضحا في معدلات البقاء على قيد الحياة في المرضى الذين خضعوا للزرع في وقت مبكر [192]. وتوصل الباحثون إلى أن تحسن معدل البقاء على قيد الحياة نتيجة زراعة الكبد المبكرة للمرضى المصابين بالتهاب الكبد الكحولي الشديد والذين لم يساعدهم العلاج الطبي، يتعارض مع قاعدة الامتناع عن الكحول لمدة 6 أشهر [192]. هذه النتائج تدعم التقييم المستقبلي لزراعة الكبد في مرضى مختارين بعناية مصابين بالتهاب كبدي كحولي شديد وغير مستجيبين للعلاج الطبي. ومع ذلك، فإن زراعة الكبد المبكرة تُطبق فقط في أقلية صغيرة جدا من المرضى [192].

تقييم شدة مرض الكبد وتوقيت إجراء زراعة الكبد

في تشمع الكبد الكحولي ذو مرحلة تشايلد-بيو بي، لم يظهرالإدراج الفوري في قوائم زراعة الكبد تحسنا في معدل البقاء على قيد الحياة مقارنة بالرعاية القياسية [230].

يتم استخدام تدرج MELD بشكل أساسي لتصنيف المرضى الذين ينتظرون زراعة الكبد طبقا للأولوية في معظم المراكز [233].كما يمكناستخدام تدرج MELD لتقديرمعدل البقاء على قيد الحياة بعد زراعة الكبد [233]. مرض الكبد الكحولي لا يؤثر على تحسن معدل البقاء على قيد الحياة بعد زراعة الكبد [234].

فشلت الدراسات السابقة في إثبات أن المظاهر الإكلينيكية الأخرى للمعاوضة الكبدية، مثل نزيف الدوالي أو اعتلال الدماغ الكبدي أو الاستسقاء الحديث أوالتهاب الغشاء البريتوني الجرثومي التلقائي، تمثل مؤشرات مستقلة للبقاءعلى قيد الحياة أفضل من تدرج MELD [235]. على أي حال، ينبغي أن يدفع بدء ظهور أي من هذه الخصائص في الكحوليين الممتنعين من الطبيب المعالج إلى النظر في الإحالة إلى مركز زراعة.

تقييم المريض الكحولي لزراعة الكبد

قاعدة الأشهر الست

ينبغي إجراء تقييم نفسي واجتماعي لإثبات قابلية الامتناع عن الكحول على المدى الطويل بعد زراعة الكبد في المرضى الذين يعانون من أمراض الكبد الكحولية. ومن الممارسات الشائعة تقييم تعاطي الكحول وإدمانه وفقا لمعايير التشخيص المتعارف عليها جيدامثل نظام DSM-IV التشخيصي [224]. وحيث أن تعاطي الكحول وإدمانه قد يرتبط باضطرابات الشخصية والاكتئاب والقلق وتعاطي اكثر من مادة مخدرة والاضطرابات النفسية الأخرى، قد يكون من اللازم إجراء تقييم نفسي [236]. مازال دورطول فترة الامتناع عن الكحول قبل الزرع، أو مايسمى بـ "قاعدة الأشهر الست"، في التنبؤ بالامتناع عن الكحول بعد الزرع موضعا للشك [237-241]. إلا أن هنا كمجموعة فرعية من المرضى الذين يعانون من مرحلة متأخرة من مرض الكبد وادمان الكحول قد تظل ممتنعة بعد زراعة الكبد، ويمكن أن يتم التعرف على تلك المجموعة قبل زراعة الكبد. في تلك الحالة يجب استخدام نهج متعدد التخصصات ليس فقط لتقييم الملائمة الطبية ولكن النفسية أيضا.

التقييم الطبي للمريض المرشح

يجب أن يقيم فحص ما قبل الزرع وظيفة البنكرياس ووظيفة الكلى والحالة الغذائية بالإضافة إلى الكشف عن الاعتلال العصبي المركزي والطرفي واعتلال العضلات واعتلال عضلة القلب [242-245]. ارتفاع معدل انتشار التعرض المزدوج للكحول والتبغ يبرر الحاجة إلى إجراء فحص إضافي لتصلب الشرايين وأمراض نقص الدم الواصل للقلب. أيضا من الضروري استبعاد أي أمراض خبيثة أو حالات سابقة للورم، حيث يزداد معدل الإصابة بأورام خبيثة محددة في هؤلاءالمرضى بعد زراعة الكبد، خصوصا في الشعب الهوائية العلي أوالجهاز الهضمي العلوي [242].

المتابعة والمعالجة بعد زراعة الكبد

الانتكاس

في دراسات عن تعاطي الكحول بعد زراعة الكبد، تم تعريف 'الانتكاس' على أنه أي تناول للكحول. هذاعلى النقيض من دراسات من مقالات حول طب الإدمان والتي تم تعريف النجاح فيها على أنه انخفاض نسبي في مستوى الشرب، والانتكاسات على أنها استئناف تناول الكحول بكثرة. وقد أفادت الدراسات التي قامت بتقييم العودة إلى تناول الكحول بعد زراعة الكبد لمرضى التشمع الكبدي الكحولي بوجود مجالا واسعا من المعدلات (10-50%) في فترة تصل إلى 5 سنوات من المتابعة [227، 241]. هناك العديد من الأخطاء في هذه البيانات. أولا، وكما ذكر، الاعتماد على 'أي تناول' في تعريف الانتكاس. الخطأ الآخر في هذه التقديرات يتعلق بصعوبة الحصول على بيانات دقيقة عن شرب الكحوليات. تقوم معظم الدراسات بتوثيق تعاطي الكحول بعدعملية الزرع عن طريق التحليل الاستعادي لاختبارات الفحص الروتينية أو الاستبيانات أو المقابلات مع المرضى و/أو أسرهم خلال فترة المتابعة. هنا كخطورة كبيرة في أن هذه الأساليب قد تقلل من تقدير عادات الشرب الحقيقية للمريض، ويرجع ذلك جزئيا إلى النمط الاستعادي، ولكن يرجع أيضا إلى الضغوط المفروضة على المرضى التي تدفعهم لإنكارالشرب. ويُعتقد أن ما بين 33% و 50% من المستفيدين الكحوليين من عملية الزرع يعاودون الشرب مرة أخرى بعد الزرع وأن حوالي 10% يعودون إلى الافراط في الشرب خلال السنة الأولى بعد الزرع [246].

وقد حاول عدد قليل من الدراسات التعامل مع إدمان الكحول في سياق زراعة الكبد لكن غالبا ما يرفض المستفيدين الكحوليين من زراعة الكبد العلاجات القياسية لإدمان الكحول [247]. لاحظت دراسة حالات وشواهد محكمة أن الرغبة في تناول الكحول والحاجة إلى التشجيع على العلاج تكون أقل لدى المرضى الكحوليين الذين ينتظرون الخضوعلزراعة الكبد عن غيرهم الذين لن يخضعوا لعملية الزرع، وذلك على الرغم من تماثل تاريخ الشرب لدى كليهما [248].

المضاعفات خارج الكبد

يكون معدل الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية أعلى في المرضى الذين خضعوا لزراعة الكبد بسبب أمراض الكبد الكحولية مقارنة مع المرضى الذين خضعوا للجراحة بسبب أمراض الكبد الأخرى (8% مقابل 5.3%) [228]. كما يرجح أن تكون معدلات الإصابة بمرض الكلى المزمن وداء السكري وارتفاع ضغط الدم وغيره من عناصر المتلازمة الأيضية أعلى بعد زراعة الكبد بسبب أمراض الكبد الكحولية عن أسباب الزراعة الأخرى. يلزم تحري اليقظة العالية والمعالجة الوقائية لتحسين النتائج على المدى البعيد [249].

يرتفع خطر الإصابة بالأورام الخبيثة الحديثة من 6% قبل زراعة الكبد إلى 55% بعد زراعة الكبد بحوالي 15 عاما. كما تشكل تلك الأورام الخبيثة خطرا كبيرا للوفاة المبكرة [242، 250، 251]. وكانت نسبة الوفيات الناتجة عن الأورام الحديثة أعلى مرتين على الأقل في مرضى زراعة الكبد بسبب أمراض الكبد الكحولية مقارنة بالأسباب الأخرى [228]. لم تكن هناك اختلافات بين المرضى الذين تعرضوا أو لم يتعرضوا للانتكاس الكحولي بعد زراعة الكبد، من حيث الامتثال للدواءأو حالات الرفض أو الالتزام بإجراء الفحوصات [252]. وكان المرضى الخاضعين للزرع بسبب أمراض الكبد الكحولية يعودون إلى المجتمع ويعيشون حياة نشطة ومنتجة، على الرغم من أنهم قد يبدون أقل طواعية للمشاركة في الأنشطة الاجتماعية المنظمة عن غيرهم من المرضى الخاضعين للزرع بسبب أمراض أخرى [253].

معدل البقاء على قيد الحياة

وقد ظهر من تحليل حديث استند إلى بيانات السجل الأوروبي لزراعة الكبد (ELTR)، وصول معدل بقاء المرضى على قيد الحياة في السنوات 1 و3 و5 و10 من الزراعة الأولى إلى 84% و78% و73% و58% على التوالي في مرضى الكبد الكحولي. وكانت معدلات البقاء هذه أعلى بكثيرمما كانت عليه في متلقي الكبد المصابين بأمراض الكبد الناتجة عن الالتهاب الكبدي "سي" و"بي" ومرضى تشمع الكبد مجهولا لسبب [228]. وبلغ معدل الوفيات الناتجة عن جميع الأسباب الاجتماعية، بما في ذلك الانتحار، الضعف في المرضى الخاضعين للزرع بسبب أمراض الكبد الكحولية مقارنة الأسباب الأخرى [228].

توصيات

- يمنح زرع الكبد فرصة في البقاء على قيد الحياة في مرضى الكبد الكحولي تُصنف على أنها تشايلد – بيو سي أو MELD ≥15
  (توصية أ1)
- وجود فترة 6 أشهرمن الامتناع عن تعاطي الكحول قبل إدراج المريض في قوائم الانتظار قد يغني عن زراعة غير ضرورية للكبد في المرضى الذين سيتحسنون تلقائيا
  (توصية أ1)
- الفحص المنتظم لأمراض القلب والأوعية الدموية والأورام له أهمية خاصة قبل وبعد زراعة الكبد
  (توصية أ1)
- يجب التحكم في عوامل الخطورة لأمراض القلب والأوعية الدموية والأورام، لاسيما تدخين السجائر
  (توصية ب1)

اقتراحات للدراسات المستقبلية

(1) يتطلب إجراء دراسات لتقييم آثارالنظم العلاجية الجديدة المثبطة للمناعة على خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية والأورام الحديثة.

(2) في المرضى الذين يعانون من التهاب الكبد الدهني الكحولي الشديد وغير المستجيبين للعلاج الطبي، يجب إجراء تقييم إضافي لزراعة كبد مبكرة فيعدد من المرضى المختارين بعناية.

إقرارات

تلقى كريستوفر دايرسوم المحاضرات من شركة ابوت حيث كان يشغل منصب مستشارالشركة وقد تم سداد رسوم خدماته الاستشارية.

تلقى في ليبماثوري دعم بحثي من وزارة الصحة الفرنسية وعمل كمستشارا لشركة نورجين المحدودة، وشركة كوناتاس للأدوية وتم سداد رسوم خدماته الاستشارية.

تلقى مارك ثورسز رسوم محاضرة من ابوت.

عمل جيوفاني آدولوراتو كمستشار للشؤون العلمية لشركة أورثوماكنيليانسنذم، وشركة D&A للأدوية، وقد تم سداد رسوم خدماته الاستشارية. كما حصل على رسوم محاضرة من شركة D&A للأدوية.

أعلن جميع المساهمين والمراجعين الآخرين أنهم ليس لديهم ما يحتاج إقراره.

شكروتقدير

يود مجلس إدارة الجمعية الأوروبية لدراسة الكبد والمساهمين أن يتوجهوا بالشكر لروسبايير، دكتور الكتابة الطبية والمساعدة التحريرية.

References

[1] Shah VH. Alcoholic liver disease: the buzz may be gone, but the hangover remains. Hepatology 2009;51:1483–1484.
[2] Gao B, Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets. Gastroenterology 2011;141:1572–1585.
[3] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, et al. Going from evidence to recommendations. Br Med J 2008;336:1049–1051.
[4] Rehm J, Mathers C, Popova S, Thavorncharoensap M, Teerawattananon Y, Patra J. Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol-use disorders. Lancet 2009;373:2223–2233.
[5] WHO, European Status Report on Alcohol and Health 2010. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2010.
[6] Anderson HR, Baumburg B. Alcohol in Europe. A public health perspective. London: Institute of Alcohol Studies; 2006.
[7] Roulot D, Costes JL, Buyck JF, Warzocha U, Gambier N, Czernichow S, et al. Transient elastography as a screening tool for liver fibrosis and cirrhosis in a community-based population aged over 45 years. Gut 2010;60:977–984.
[8] Zatonski WA, Sulkowska U, Manczuk M, Rehm J, Boffetta P, Lowenfels AB, et al. Liver cirrhosis mortality in Europe, with special attention to Central and Eastern Europe. Eur Addict Res 2010;16:193–201.
[9] Leon DA, Collier T. Trends in mortality from liver cirrhosis in Europe in EASL meeting on alcoholic liver disease. Athens: 2010.
[10] Leon DA, McCambridge J. Liver cirrhosis mortality rates in Britain from 1950 to 2002: an analysis of routine data. Lancet 2006;367:52–56.
[11] Parna K, Rahu K. Dramatic increase in alcoholic liver cirrhosis mortality in Estonia in 1992–2008. Alcohol Alcohol 2010;45:548–551.
[12] Thomson SJ, Westlake S, Rahman TM, Cowan ML, Majeed A, Maxwell JD, et al. Chronic liver disease – an increasing problem: a study of hospital admission and mortality rates in England, 1979–2005, with particular reference to alcoholic liver disease. Alcohol Alcohol 2008;43:416–422.
[13] Welch C, Harrison D, Short A, Rowan K. The increasing burden of alcoholic liver disease on United Kingdom critical care units: secondary analysis of a high quality clinical database. J Health Serv Res Policy 2008;13:40–44.
[14] Bell G, Cremona A. Alcohol and death certification: a survey of current practice and attitudes. Br Med J (Clin Res Ed) 1987;295:95.
[15] Ramstedt M. Alcohol consumption and liver cirrhosis mortality with and without mention of alcohol – the case of Canada. Addiction 2003;98:1267–1276.
[16] Zakhari S, Li TK. Determinants of alcohol use and abuse: impact of quantity and frequency patterns on liver disease. Hepatology 2007;46:2032–2039.
[17] Popova S, Rehm J, Patra J, Zatonski W. Comparing alcohol consumption in central and Eastern Europe to other European countries. Alcohol Alcohol 2007;42:465–473.
[18] Ramstedt M. *Per capita* alcohol consumption and liver cirrhosis mortality in 14 European countries. Addiction 2001;96:S19–S33.
[19] Mathurin P, Deltenre P. Effect of binge drinking on the liver: an alarming public health issue? Gut 2009;58:613–617.
[20] Rehm J, Kanteres F, Lachenmeier DW. Unrecorded consumption, quality of alcohol and health consequences. Drug Alcohol Rev 2010;29:426–436.
[21] Gill J, Tsang C, Black H, Chick J. Can part of the health damage linked to alcohol misuse in Scotland be attributable to the type of drink and its low price (by permitting a rapid rate of consumption)? A point of view. Alcohol Alcohol 2010;45:398–400.
[22] Lang K, Vali M, Szucs S, Adany R, McKee M. The composition of surrogate and illegal alcohol products in Estonia. Alcohol Alcohol 2006;41:446–450.
[23] McKee M, Suzcs S, Sarvary A, Adany R, Kiryanov N, Saburova L, et al. The composition of surrogate alcohols consumed in Russia. Alcohol Clin Exp Res 2005;29:1884–1888.
[24] Szucs S, Sarvary A, McKee M, Adany R. Could the high level of cirrhosis in central and Eastern Europe be due partly to the quality of alcohol consumed? An exploratory investigation. Addiction 2005;100:536–542.
[25] Gil A, Polikina O, Koroleva N, McKee M, Tomkins S, Leon DA. Availability and characteristics of nonbeverage alcohols sold in 17 Russian cities in 2007. Alcohol Clin Exp Res 2009;33:79–85.
[26] Lachenmeier DW, Samokhvalov AV, Leitz J, Schoeberl K, Kuballa T, Linskiy IV, et al. The composition of unrecorded alcohol from eastern Ukraine: is there a toxicological concern beyond ethanol alone? Food Chem Toxicol 2010;48:2842–2847.
[27] Corrao G, Rubbiati L, Bagnardi V, Zambon A, Poikolainen K. Alcohol and coronary heart disease: a meta-analysis. Addiction 2000;95:1505–1523.
[28] Klatsky AL. Alcohol and cardiovascular diseases. Expert Rev Cardiovasc Ther 2009;7:499–506.
[29] Corrao G, Bagnardi V, Zambon A, Torchio P. Meta-analysis of alcohol intake in relation to risk of liver cirrhosis. Alcohol Alcohol 1998;33: 381–392.
[30] Rehm J, Taylor B, Mohapatra S, Irving H, Baliunas D, Patra J, et al. Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. Drug Alcohol Rev 2010;29:437–445.
[31] Casswell S, Thamarangsi T. Reducing harm from alcohol: call to action. Lancet 2009;373:2247–2257.
[32] Anderson P, Chisholm D, Fuhr DC. Effectiveness and cost-effectiveness of policies and programmes to reduce the harm caused by alcohol. Lancet 2009;373:2234–2246.
[33] Miller W, Heather N, Hall W. Calculating standard drink units: international comparisons. Br J Addict 1991;86:43–47.
[34] Saunders JB, Aasland OG, Babor TF, de la Fuente JR, Grant M. Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption. Addiction 1993;88:791–804.
[35] Bush K, Kivlahan DR, McDonell MS, Fihn SD, Bradley KA. The AUDIT Alcohol Consumption Questions (AUDIT-C): an effective brief screening test for problem drinking. Arch Intern Med 1998;158:1789–1795.
[36] Gual A, Segura L, Contel M, Heather N, Colom J. AUDIT-3 and AUDIT-4: effectiveness of two short forms of the alcohol use disorders identification test. Alcohol Alcohol 2002;37:591–596.
[37] Bourdon KH, Rae DS, Locke BZ, Narrow WE, Regier DA. Estimating the prevalence of mental disorders in US. Adults from the Epidemiologic Catchment Area Survey. Public Health Rep 1992;107:663–668.
[38] Grant BF, Hasin DS, Chou SP, Stinson FS, Dawson DA. Nicotine dependence and psychiatric disorders in the United States: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. Arch Gen Psychiatry 2004;61:1107–1115.
[39] Altamirano J, Bataller R. Cigarette smoking and chronic liver diseases. Gut 2010;59:1159–1162.
[40] Fiellin DA, O'Connor PG, Holmboe ES, Horwitz RI. Risk for delirium tremens in patients with alcohol withdrawal syndrome. Subst Abuse 2002;23:83–94.
[41] Amato L, Minozzi S, Vecchi S, Davoli M. Benzodiazepines for alcohol withdrawal. Cochrane Database Syst Rev 2010;3:CD005063.

[42] Mayo-Smith MF, Beecher LH, Fischer TL, Gorelick DA, Guillaume JL, Hill A, et al. Management of alcohol withdrawal delirium. An evidence-based practice guideline. Arch Intern Med 2004;164:1405–1412.
[43] McKeon A, Frye MA, Delanty N. The alcohol withdrawal syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008;79:854–862.
[44] Mayo-Smith MF. Pharmacological management of alcohol withdrawal. A meta-analysis and evidence-based practice guideline. American Society of Addiction Medicine Working Group on Pharmacological Management of Alcohol Withdrawal; JAMA 1997;278:144–151.
[45] Bayard M, McIntyre J, Hill KR, Woodside Jr J. Alcohol withdrawal syndrome. Am J Fam Physician 2004;69:1443–1450.
[46] Addolorato G, Leggio L, Abenavoli L, Agabio R, Caputo F, Capristo E, et al. Baclofen in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a comparative study versus diazepam. Am J Med 2006;119:13–18.
[47] Leggio L, Kenna G, Swift R. New developments for the pharmacological treatment of alcohol withdrawal syndrome. A focus on non-benzodiazepine GABAergic medications. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2008;32:1106–1117.
[48] Krampe H, Ehrenreich H. Supervised disulfiram as adjunct to psychotherapy in alcoholism treatment. Curr Pharm Des 2010;16:2076–2090.
[49] Forns X, Caballería J, Bruguera M, Salmerón JM, Vilella A, Mas A, et al. Disulfiram-induced hepatitis. Report of four cases and review of the literature. J Hepatol 1994;21:853–857.
[50] Anton RF. Naltrexone for the management of alcohol dependence. N Engl J Med 2008;359:715–721.
[51] Kiefer F, Mann K. Acamprosate: how, where, and for whom does it work? Mechanism of action, treatment targets, and individualized therapy. Curr Pharm Des 2010;16:2098–2102.
[52] Anton RF, O'Malley SS, Ciraulo DA, Cisler RA, Couper D, Donovan DM, et al. Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence: the COMBINE study: a randomized controlled trial. JAMA 2006;295:2003–2017.
[53] Garbutt JC, Kranzler HR, O'Malley SS, Gastfriend DR, Pettinati HM, Silverman BL, et al. Efficacy and tolerability of long-acting injectable naltrexone for alcohol dependence: a randomized controlled trial. JAMA 2005;293:1617–1625.
[54] Rösner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Lehert P, Vecchi S, Soyka M. Acamprosate for alcohol dependence. Cochrane Database Syst Rev 2010;9:CD004332.
[55] Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, Caputo F, Gasbarrini A. The therapeutic potential of gamma-hydroxybutyric acid for alcohol dependence: balancing the risks and benefits. A focus on clinical data. Expert Opin Investig Drugs 2009;18:675–686.
[56] Heilig M, Egli M. Pharmacological treatment of alcohol dependence: target symptoms and target mechanisms. Pharmacol Ther 2006;111:855–876.
[57] Johnson BA, Rosenthal N, Capece JA, Wiegand F, Mao L, Beyers K, et al. Topiramate for treating alcohol dependence: a randomized controlled trial. JAMA 2007;298:1641–1651.
[58] Johnson BA, Rosenthal N, Capece JA, Wiegand F, Mao L, Beyers K, et al. Improvement of physical health and quality of life of alcohol-dependent individuals with topiramate treatment: US multisite randomized controlled trial. Arch Intern Med 2008;168:1188–1199.
[59] Johnson BA. Medication treatment of different types of alcoholism. Am J Psychiatry 2010;167:630–639.
[60] Addolorato G, Leggio L. Safety and efficacy of baclofen in the treatment of alcohol dependent patients. Curr Pharm Des 2010;16:2113–2117.
[61] Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, Cardone S, Vonghia L, Mirijello A, et al. Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study. Lancet 2007;370:1915–1922.
[62] University of Sheffield Guidance Title: Prevention and early identification of alcohol use disorders in adults and young people. Final draft of Report 2 to the National Institute for Health & Clinical Excellence. Sheffield: The University of Sheffield, School of Health and Related Research (ScHARR); 2009.
[63] Kaner EF, Dickinson HO, Beyer F, Pienaar E, Schlesinger C, Campbell F, et al. The effectiveness of brief alcohol interventions in primary care settings: a systematic review. Drug Alcohol Rev 2009;28:301–323.
[64] Vasilaki EI, Hosier SG, Cox WM. The efficacy of motivational interviewing as a brief intervention for excessive drinking: a meta-analytic review. Alcohol Alcohol 2006;41:328–335.
[65] Teli MR, Day CP, Burt AD, Bennett MK, James OF. Determinants of progression to cirrhosis or fibrosis in pure alcoholic fatty liver. Lancet 1995;346:987–990.
[66] Baraona E, Lieber CS. Alcohol and lipids. In: Galanter M, editor. The consequences of alcoholism. New York: Plenum Press; 1998. p. 97–134.
[67] You M, Considine RV, Leone TC, Kelly DP, Crabb DW. Role of adiponectin in the protective action of dietary saturated fat against alcoholic fatty liver in mice. Hepatology 2005;42:568–577.
[68] Nakajima T, Kamijo Y, Tanaka N, Sugiyama E, Tanaka E, Kiyosawa K, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha protects against alcohol-induced liver damage. Hepatology 2004;40:972–980.
[69] Ji C, Chan C, Kaplowitz N. Predominant role of sterol response element binding proteins (SREBP) lipogenic pathways in hepatic steatosis in the murine intragastric ethanol feeding model. J Hepatol 2006;45:717–724.
[70] Chedid A, Mendenhall CL, Gartside P, French SW, Chen T, Rabin L. Prognostic factors in alcoholic liver disease. VA Cooperative Study Group. Am J Gastroenterol 1991;86:210–216.
[71] Niemela O, Juvonen T, Parkkila S. Immunohistochemical demonstration of acetaldehyde-modified epitopes in human liver after alcohol consumption. J Clin Invest 1991;87:1367–1374.
[72] Theruvathu JA, Jaruga P, Nath RG, Dizdaroglu M, Brooks PJ. Polyamines stimulate the formation of mutagenic 1,N2-propanodeoxyguanosine adducts from acetaldehyde. Nucleic Acids Res 2005;33:3513–3520.
[73] Seitz HK, Stickel F. Risk factors and mechanisms of hepatocarcinogenesis with special emphasis on alcohol and oxidative stress. Biol Chem 2006;387:349–360.
[74] Wang Y, Millonig G, Nair J, Patsenker E, Stickel F, Mueller S, et al. Ethanol-induced cytochrome P4502E1 causes carcinogenic etheno-DNA lesions in alcoholic liver disease. Hepatology 2009;50:453–461.
[75] Albano E. Alcohol, oxidative stress and free radical damage. Proc Nutr Soc 2006;65:278–290.
[76] Lieber CS. Cytochrome P-4502E1: its physiological and pathological role. Physiol Rev 1997;77:517–544.
[77] Dupont I, Lucas D, Clot P, Menez C, Albano E. Cytochrome P4502E1 inducibility and hydroxyethyl radical formation among alcoholics. J Hepatol 1998;28:564–571.
[78] Seth D, Gorrell MD, Cordoba S, McCaughan GW, Haber PS. Intrahepatic gene expression in human alcoholic hepatitis. J Hepatol 2006;45:306–320.
[79] Urbaschek R, McCuskey RS, Rudi V, Becker KP, Stickel F, Urbaschek B, et al. Endotoxin, endotoxin-neutralizing-capacity, sCD14, sICAM-1, and cytokines in patients with various degrees of alcoholic liver disease. Alcohol Clin Exp Res 2001;25:261–268.
[80] Thurman II RG. Alcoholic liver injury involves activation of Kupffer cells by endotoxin. Am J Physiol 1998;275:G605–G611.
[81] Bardag-Gorce F, Yuan QX, Li J, French BA, Fang C, Ingelman-Sundberg M, et al. The effect of ethanol-induced cytochrome p4502E1 on the inhibition of proteasome activity by alcohol. Biochem Biophys Res Commun 2000;279:23–29.
[82] Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. J Clin Invest 2005;115:209–218.
[83] Cubero FJ, Urtasun R, Nieto N. Alcohol and liver fibrosis. Semin Liver Dis 2009;29:211–221.
[84] Moreno M, Bataller R. Cytokines and renin-angiotensin system signaling in hepatic fibrosis. Clin Liver Dis 2008;12:825–852.
[85] Firrincieli D, Boissan M, Chignard N. Epithelial-mesenchymal transition in the liver. Gastroenterol Clin Biol 2010;34:523–528.
[86] Becker U, Deis A, Sorensen TI, Gronbaek M, Borch-Johnsen K, Muller CF, et al. Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex, and age: a prospective population study. Hepatology 1996;23:1025–1029.
[87] Bellentani S, Saccoccio G, Costa G, Tiribelli C, Manenti F, Sodde M, et al. Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. The Dionysos Study Group. Gut 1997;41:845–850.
[88] Becker U, Gronbaek M, Johansen D, Sorensen TI. Lower risk for alcohol-induced cirrhosis in wine drinkers. Hepatology 2002;35:868–875.
[89] Pelletier S, Vaucher E, Aider R, Martin S, Perney P, Balmes JL, et al. Wine consumption is not associated with a decreased risk of alcoholic cirrhosis in heavy drinkers. Alcohol Alcohol 2002;37:618–621.
[90] Barrio E, Tome S, Rodriguez I, Gude F, Sanchez-Leira J, Perez-Becerra E, et al. Liver disease in heavy drinkers with and without alcohol withdrawal syndrome. Alcohol Clin Exp Res 2004;28:131–136.
[91] Wechsler H, Austin SB. Binge drinking: the five/four measure. J Stud Alcohol 1998;59:122–124.
[92] Hatton J, Burton A, Nash H, Munn E, Burgoyne L, Sheron N. Drinking patterns, dependency and life-time drinking history in alcohol-related liver disease. Addiction 2009;104:587–592.
[93] Lu XL, Luo JY, Tao M, Gen Y, Zhao P, Zhao HL, et al. Risk factors for alcoholic liver disease in China. World J Gastroenterol 2004;10:2423–2426.
[94] Corrao G, Lepore AR, Torchio P, Valenti M, Galatola G, D'Amicis A, et al. The effect of drinking coffee and smoking cigarettes on the risk of cirrhosis associated with alcohol consumption. A case-control study. Provincial

Group for the Study of Chronic Liver Disease. Eur J Epidemiol 1994;10:657–664.
[95] Klatsky AL, Morton C, Udaltsova N, Friedman GD. Coffee, cirrhosis, and transaminase enzymes. Arch Intern Med 2006;166:1190–1195.
[96] Tanaka K, Tokunaga S, Kono S, Tokudome S, Akamatsu T, Moriyama T, et al. Coffee consumption and decreased serum gamma-glutamyltransferase and aminotransferase activities among male alcohol drinkers. Int J Epidemiol 1998;27:438–443.
[97] Loft S, Olesen KL, Dossing M. Increased susceptibility to liver disease in relation to alcohol consumption in women. Scand J Gastroenterol 1987;22:1251–1256.
[98] Norton R, Batey R, Dwyer T, MacMahon S. Alcohol consumption and the risk of alcohol related cirrhosis in women. Br Med J (Clin Res Ed) 1987;295:80–82.
[99] Pares A, Caballeria J, Bruguera M, Torres M, Rodes J. Histological course of alcoholic hepatitis. Influence of abstinence, sex and extent of hepatic damage. J Hepatol 1986;2:33–42.
[100] Sato N, Lindros KO, Baraona E, Ikejima K, Mezey E, Jarvelainen HA, et al. Sex difference in alcohol-related organ injury. Alcohol Clin Exp Res 2001;25:40S–45S.
[101] Eagon PK. Alcoholic liver injury: influence of gender and hormones. World J Gastroenterol 2010;16:1377–1384.
[102] Frezza M, di Padova C, Pozzato G, Terpin M, Baraona E, Lieber CS. High blood alcohol levels in women. The role of decreased gastric alcohol dehydrogenase activity and first-pass metabolism. N Engl J Med 1990;322:95–99.
[103] Mandayam S, Jamal MM, Morgan TR. Epidemiology of alcoholic liver disease. Semin Liver Dis 2004;24:217–232.
[104] Stewart SH, Connors GJ. Ethnicity, alcohol drinking and changes in transaminase activity among heavy drinkers. J Natl Med Assoc 2007;99:564–569.
[105] Wickramasinghe SN, Corridan B, Izaguirre J, Hasan R, Marjot DH. Ethnic differences in the biological consequences of alcohol abuse: a comparison between south Asian and European males. Alcohol Alcohol 1995;30:675–680.
[106] Stinson FS, Grant BF, Dufour MC. The critical dimension of ethnicity in liver cirrhosis mortality statistics. Alcohol Clin Exp Res 2001;25: 1181–1187.
[107] Naveau S, Giraud V, Borotto E, Aubert A, Capron F, Chaput JC. Excess weight risk factor for alcoholic liver disease. Hepatology 1997;25:108–111.
[108] Raynard B, Balian A, Fallik D, Capron F, Bedossa P, Chaput JC, et al. Risk factors of fibrosis in alcohol-induced liver disease. Hepatology 2002;35:635–638.
[109] Bellentani S, Pozzato G, Saccoccio G, Crovatto M, Croce LS, Mazzoran L, et al. Clinical course and risk factors of hepatitis C virus related liver disease in the general population: report from the Dionysos study. Gut 1999;44:874–880.
[110] Boccato S, Pistis R, Noventa F, Guido M, Benvegnu L, Alberti A. Fibrosis progression in initially mild chronic hepatitis C. J Viral Hepat 2006;13:297–302.
[111] Pessione F, Degos F, Marcellin P, Duchatelle V, Njapoum C, Martinot-Peignoux M, et al. Effect of alcohol consumption on serum hepatitis C virus RNA and histological lesions in chronic hepatitis C. Hepatology 1998;27:1717–1722.
[112] Serfaty L, Chazouilleres O, Poujol-Robert A, Morand-Joubert L, Dubois C, Chretien Y, et al. Risk factors for cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: results of a case-control study. Hepatology 1997;26:776–779.
[113] Wiley TE, McCarthy M, Breidi L, Layden TJ. Impact of alcohol on the histological and clinical progression of hepatitis C infection. Hepatology 1998;28:805–809.
[114] Harris DR, Gonin R, Alter HJ, Wright EC, Buskell ZJ, Hollinger FB, et al. The relationship of acute transfusion-associated hepatitis to the development of cirrhosis in the presence of alcohol abuse. Ann Intern Med 2001;134:120–124.
[115] Machado MV, Ravasco P, Martins A, Almeida MR, Camilo ME, Cortez-Pinto H. Iron homeostasis and H63D mutations in alcoholics with and without liver disease. World J Gastroenterol 2009;15:106–111.
[116] Ganne-Carrie N, Christidis C, Chastang C, Ziol M, Chapel F, Imbert-Bismut F, et al. Liver iron is predictive of death in alcoholic cirrhosis: a multivariate study of 229 consecutive patients with alcoholic and/or hepatitis C virus cirrhosis: a prospective follow-up study. Gut 2000;46:277–282.
[117] Ropero Gradilla P, Villegas Martinez A, Fernandez Arquero M, Garcia-Agundez JA, Gonzalez Fernandez FA, Benitez Rodriguez J, et al. C282Y and H63D mutations of *HFE* gene in patients with advanced alcoholic liver disease. Rev Esp Enferm Dig 2001;93:156–163.
[118] Hrubec Z, Omenn GS. Evidence of genetic predisposition to alcoholic cirrhosis and psychosis: twin concordances for alcoholism and its biological end points by zygosity among male veterans. Alcohol Clin Exp Res 1981;5:207–215.
[119] Reed T, Page WF, Viken RJ, Christian JC. Genetic predisposition to organ-specific end points of alcoholism. Alcohol Clin Exp Res 1996;20:1528–1533.
[120] Zintzaras E, Stefanidis I, Santos M, Vidal F. Do alcohol-metabolizing enzyme gene polymorphisms increase the risk of alcoholism and alcoholic liver disease? Hepatology 2006;43:352–361.
[121] Stickel F, Osterreicher CH. The role of genetic polymorphisms in alcoholic liver disease. Alcohol Alcohol 2006;41:209–224.
[122] Tian C, Stokowski RP, Kershenobich D, Ballinger DG, Hinds DA. Variant in PNPLA3 is associated with alcoholic liver disease. Nat Genet 2010;42:21–23.
[123] Stickel F, Buch S, Lau K, Meyer zu Schwabedissen H, Berg T, Ridinger M, et al. Genetic variation in the PNPLA3 gene is associated with alcoholic liver injury in caucasians. Hepatology 2010;53:86–95.
[124] MacSween RN, Burt AD. Histologic spectrum of alcoholic liver disease. Semin Liver Dis 1986;6:221–232.
[125] Lefkowitch JH. Morphology of alcoholic liver disease. Clin Liver Dis 2005;9:37–53.
[126] Hall PD. Pathological spectrum of alcoholic liver disease. Alcohol Alcohol 1994;2:303–313.
[127] Edmondson HA, Peters RL, Frankel HH, Borowsky S. The early stage of liver injury in the alcoholic. Medicine (Baltimore) 1967;46:119–129.
[128] Telli MR, Day CP, Burt AD, Bennett MK, James OF. Determinants of progression to cirrhosis or fibrosis in pure alcoholic fatty liver. Lancet 1995;346:987–990.
[129] Galambos JT, Shapira R. Natural history of alcoholic hepatitis. J Clin Invest 1973;52:2952–2962.
[130] Marbet UA, Bianchi L, Meury U, Stalder GA. Long-term histological evaluation of the natural history and prognostic factors of alcoholic liver disease. J Hepatol 1987;4:364–372.
[131] Nakano M, Worner TM, Lieber CS. Perivenular fibrosis in alcoholic liver injury: ultrastructure and histologic progression. Gastroenterology 1982;83:777–785.
[132] Worner TM, Lieber CS. Perivenular fibrosis as precursor lesion of cirrhosis. JAMA 1985;254:627–630.
[133] Galambos JT. Natural history of alcoholic hepatitis. Gastroenterology 1972;63:1026–1035.
[134] Sorensen TI, Orholm M, Bentsen KD, Hoybye G, Eghoje K, Christoffersen P. Prospective evaluation of alcohol abuse and alcoholic liver injury in men as predictors of development of cirrhosis. Lancet 1984;2:241–244.
[135] Mathurin P, Beuzin F, Louvet A, Carrie-Ganne N, Balian A, Trinchet JC, et al. Fibrosis progression occurs in a subgroup of heavy drinkers with typical histological features. Aliment Pharmacol Ther 2007;25:1047–1054.
[136] Naveau S, Gaude G, Asnacios A, Agostini H, Abella A, Barri-Ova N, et al. Diagnostic and prognostic values of noninvasive biomarkers of fibrosis in patients with alcoholic liver disease. Hepatology 2009;49:97–105.
[137] Bouchier IA, Hislop WS, Prescott RJ. A prospective study of alcoholic liver disease and mortality. J Hepatol 1992;16:290–297.
[138] Hock B, Schwarz M, Domke I, Grunert VP, Wuertemberger M, Schiemann U, et al. Validity of carbohydrate-deficient transferrin (% CDT), gamma-glutamyltransferase (gamma-GT) and mean corpuscular erythrocyte volume (MCV) as biomarkers for chronic alcohol abuse: a study in patients with alcohol dependence and liver disorders of non-alcoholic and alcoholic origin. Addiction 2005;100:1477–1486.
[139] Bell H, Tallaksen CM, Try K, Haug E. Carbohydrate-deficient transferrin and other markers of high alcohol consumption: a study of 502 patients admitted consecutively to a medical department. Alcohol Clin Exp Res 1994;18:1103–1108.
[140] Seitz HK. Additive effects of moderate drinking and obesity on serum gamma-glutamyl transferase. Am J Clin Nutr 2006;83:1252–1253.
[141] Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. Lancet 2001;357:1069–1075.
[142] Poynard T, Aubert A, Bedossa P, Abella A, Naveau S, Paraf F, et al. A simple biological index for detection of alcoholic liver disease in drinkers. Gastroenterology 1991;100:1397–1402.
[143] Puukka K, Hietala J, Koivisto H, Anttila P, Bloigu R, Niemela O. Additive effects of moderate drinking and obesity on serum gamma-glutamyl transferase activity. Am J Clin Nutr 2006;83:1351–1354, quiz 1448-1449.

[144] Cohen J A, Kaplan MM. The SGOT/SGPT ratio – an indicator of alcoholic liver disease. Dig Dis Sci 1979;24:835–838.
[145] Nalpas B, Vassault A, Charpin S, Lacour B, Berthelot P. Serum mitochondrial aspartate aminotransferase as a marker of chronic alcoholism: diagnostic value and interpretation in a liver unit. Hepatology 1986;6:608–614.
[146] Nyblom H, Berggren U, Balldin J, Olsson R. High AST/ALT ratio may indicate advanced alcoholic liver disease rather than heavy drinking. Alcohol Alcohol 2004;39:336–339.
[147] Lieber CS, Weiss DG, Morgan TR, Paronetto F. Aspartate aminotransferase to platelet ratio index in patients with alcoholic liver fibrosis. Am J Gastroenterol 2006;101:1500–1508.
[148] Naveau S, Raynard B, Ratziu V, Abella A, Imbert-Bismut F, Messous D, et al. Biomarkers for the prediction of liver fibrosis in patients with chronic alcoholic liver disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2005;3:167–174.
[149] Cales P, Oberti F, Michalak S, Hubert-Fouchard I, Rousselet MC, Konate A, et al. A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis. Hepatology 2005;42:1373–1381.
[150] Rosenberg WM, Voelker M, Thiel R, Becka M, Burt A, Schuppan D, et al. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. Gastroenterology 2004;127:1704–1713.
[151] Parkes J, Roderick P, Harris S, Day C, Mutimer D, Collier J, et al. Enhanced liver fibrosis test can predict clinical outcomes in patients with chronic liver disease. Gut 2010;59:1245–1251.
[152] Mueller S, Millonig G, Sarovska L, Friedrich S, Reimann FM, Pritsch M, et al. Increased liver stiffness in alcoholic liver disease: differentiating fibrosis from steatohepatitis. World J Gastroenterol 2010;16:966–972.
[153] Nahon P, Kettaneh A, Tengher-Barna J, Ziol M, de Lédinghen V, Douvin C, et al. Assessment of liver fibrosis using transient elastography in patients with alcoholic liver disease. J Hepatol 2008;49:1062–1068.
[154] Nguyen-Khac E, Chatelain D, Tramier B, Decrombecque C, Robert B, Joly JP, et al. Assessment of asymptomatic liver fibrosis in alcoholic patients using fibroscan: prospective comparison with seven non-invasive laboratory tests. Aliment Pharmacol Ther 2008;28:1188–1198.
[155] Nguyen-Khac E, Saint-Leger P, Tramier B, Coevoet H, Capron D, Dupas JL. Noninvasive diagnosis of large esophageal varices by Fibroscan: strong influence of the cirrhosis etiology. Alcohol Clin Exp Res 2010;34:1146–1153.
[156] Janssens F, de Suray N, Piessevaux H, Horsmans Y, de Timary P, Starkel P. Can transient elastography replace liver histology for determination of advanced fibrosis in alcoholic patients: a real-life study. J Clin Gastroenterol 2010;44:575–582.
[157] Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, Castera L, Le Bail B, Adhoute X, et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. Gut 2006;55:403–408.
[158] Mueller S, Sandrin L. Liver stiffness: a novel parameter for the diagnosis of liver disease. Hepatic Med Evid Res 2010;2:49–67.
[159] Castera L, Pinzani M. Biopsy and non-invasive methods for the diagnosis of liver fibrosis: does it take two to tango? Gut 2010;59:861–866.
[160] Gelsi E, Dainese R, Truchi R, Marine-Barjoan E, Anty R, Autuori M, et al. Effect of detoxification on liver stiffness assessed by Fibroscan ((R)) in alcoholic patients. Alcohol Clin Exp Res 2011;35:566–570.
[161] Zoli M, Cordiani MR, Marchesini G, Lervese T, Labate AM, Bonazzi C, et al. Prognostic indicators in compensated cirrhosis. Am J Gastroenterol 1991;86:1508–1513.
[162] d'Assignies G, Ruel M, Khiat A, Lepanto L, Chagnon M, Kauffmann C, et al. Noninvasive quantitation of human liver steatosis using magnetic resonance and bioassay methods. Eur Radiol 2009;19:2033–2040.
[163] Mancini M, Prinster A, Annuzzi G, Liuzzi R, Giacco R, Medagli C, et al. Sonographic hepatic-renal ratio as indicator of hepatic steatosis: comparison with (1)H magnetic resonance spectroscopy. Metabolism 2009;58:1724–1730.
[164] Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. J Hepatol 2010;53:372–384.
[165] Sandahl TD, Jepsen P, Thomsen KL, Vilstrup H. Incidence and mortality of alcoholic hepatitis in Denmark 1999–2008: a nationwide population based cohort study. J Hepatol 2011;54:760–764.
[166] Kryger P, Schlichting P, Dietrichson O, Juhl E. The accuracy of the clinical diagnosis in acute hepatitis and alcoholic liver disease. Clinical versus morphological diagnosis. Scand J Gastroenterol 1983;18:691–696.
[167] Mookerjee RP, Lackner C, Stauber R, Stadlbauer V, Deheragoda M, Aigelsreiter A, et al. The role of liver biopsy in the diagnosis and prognosis of patients with acute deterioration of alcoholic cirrhosis. J Hepatol 2011;55:1103–1111.
[168] Ramond MJ, Poynard T, Rueff B, Mathurin P, Theodore C, Chaput JC, et al. A randomized trial of prednisolone in patients with severe alcoholic hepatitis. N Engl J Med 1992;326:507–512.
[169] Katoonizadeh A, Laleman W, Verslype C, Wilmer A, Maleux G, Roskams T, et al. Early features of acute-on-chronic alcoholic liver failure: a prospective cohort study. Gut 2011;59:1561–1569.
[170] Lucey M, Mathurin P, Morgan TR. Alcoholic hepatitis. N Engl J Med 2009;360:2758–2769.
[171] Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, Weber FL, Mezey E, White RI. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. Gastroenterology 1978;75:193–199.
[172] Carithers Jr RL, Herlong HF, Diehl AM, Shaw EW, Combes B, Fallon HJ, et al. Methylprednisolone therapy in patients with severe alcoholic hepatitis: a randomized multicenter trial. Ann Intern Med 1989;110:685–690.
[173] Phillips M, Curtis H, Portmann B, Donaldson N, Bomford A, O'Grady J. Antioxidants versus corticosteroids in the treatment of severe alcoholic hepatitis – a randomised clinical trial. J Hepatol 2006;44:784–790.
[174] Dominguez M, Rincon D, Abraldes JG, Miquel R, Colmenero J, Bellot P, et al. A new scoring system for prognostic stratification of patients with alcoholic hepatitis. Am J Gastroenterol 2008;103:2747–2756.
[175] Dunn W, Jamil LH, Brown LS, Wiesner RH, Kim WR, Menon KVN, et al. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. Hepatology 2005;41:353–358.
[176] Forrest EH, Evans CD, Stewart S, Phillips M, Oo YH, McAvoy NC, et al. Analysis of factors predictive of mortality in alcoholic hepatitis and derivation and validation of the Glasgow alcoholic hepatitis score. Gut 2005;54:1174–1179.
[177] Srikureja W, Kyulo NL, Runyon BA, Hu KQ. Meld is a better prognostic model than Child–Turcotte–Pugh score or discriminant function score in patients with alcoholic hepatitis. J Hepatol 2005;42:700–706.
[178] Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, Ramond MJ, Diaz E, Fartoux L, et al. The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. Hepatology 2007;45:1348–1354.
[179] Mathurin P, O'Grady J, Carithers RL, Phillips M, Louvet A, Mendenhall CL, et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data. Gut 2011;60:255–260.
[180] Moreau R, Lebrec D. Acute rena failure in patients with cirrhosis: perspectives in the age of MELD. Hepatology 2003;37:233–243.
[181] Louvet A, Wartel F, Castel H, Dharancy S, Hollebecque A, Canva-Delcambre V, et al. Prospective screening of infection in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids: early response to therapy is the key factor. Gastroenterology 2009;137:541–548.
[182] Imperiale TF, O'Connor J, McCullough AJ. Corticosteroids are effective in patients with severe alcoholic patients. Am J Gastroenterol 1999;94:3066–3067.
[183] Daures JP, Peray P, Bories P, Blanc P, Youfsi A, Michel H, et al. Place de la corticothérapie dans le traitement des hépatites alcooliques aiguës. Résultats d'une méta-analyse. Gastroenterol Clin Biol 1991;15:223–228.
[184] Imperiale TF, McCullough AJ. Do corticosteroids reduce mortality from alcoholic hepatitis? Ann Intern Med 1990;113:299–307.
[185] Reynolds TB. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis: how many studies it will take? Hepatology 1990;12:619–621.
[186] Christensen E, Gludd C. Glucocorticosteroids are ineffective in alcoholic hepatitis: a meta-analysis adjusting for confounding variables. Gut 1995;37:113–118.
[187] Rambaldi A, Saconato HH, Christensen E, Thordlund K, Wetterslev J, Gluud C. Systematic review: glucocorticosteroids for alcoholic hepatitis – a Cochrane Hepato-Biliary Group systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomized clinical trials. Aliment Pharmacol Ther 2008;27:1167–1178.
[188] Cabre E, Rodriguez-Iglesias P, Caballeria J, Quer JC, Sanchez-Lombrana JL, Pares A, et al. Short- and long-term outcome of severe alcohol-induced hepatitis treated with steroids or enteral nutrition: a multicenter randomized trial. Hepatology 2000;32:36–42.
[189] Mendenhall CL, Anderson S, Garcia-Pont P, Goldberg S, Kiernan T, Seef LB, et al. Short-term and long-term survival in patients with alcoholic hepatitis treated with oxandrolone and prednisolone. N Engl J Med 1984;311:1464–1470.
[190] Mathurin P, Abdelnour M, Ramond MJ, Carbonnell N, Fartoux L, Serfaty L, et al. Early change in bilirubin levels (ECBL) is an important prognostic factor in severe biopsy-proven alcoholic hepatitis (AH) treated by prednisolone. Hepatology 2003;38:1363–1369.

[191] Louvet A, Diaz E, Dharancy S, Coevoet H, Texier F, Thévenot T, et al. Early switch to pentoxifylline in patients with severe alcoholic hepatitis is inefficient in non-responders to corticosteroids. J Hepatol 2008;48:465–470.

[192] Mathurin P, Moreno C, Samuel D, Dumortier J, Salleron J, Durand F, et al. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. N Engl J Med 2011;365:1790–1800.

[193] Akriviadis E, Botla R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Shakil O. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. Gastroenterology 2000;119:1637–1648.

[194] Lebrec D, Thabut D, Oberti F, Perarnau JM, Condat B, Barraud H, et al. Pentoxifylline does not decrease short-term mortality but does reduce complications in patients with advanced cirrhosis. Gastroenterology 2010;138:1755–1762.

[195] Krishna De B, Gangopadhyay S, Dutta D, Baksi SD, Pani A, Ghosh P. Pentoxifylline versus prednisolone for severe alcoholic hepatitis: a randomized controlled trial. World J Gastroenterol 2009;15:1613–1619.

[196] Mathurin P, Louvet A, Dao T, Nahon P, Diaz E, Carbonell N, et al. Addition of pentoxifylline to prednisolone for severe alcoholic hepatitis does not improve 6-month survival: results of the Corpentox trial. Hepatology 2011;54:391A.

[197] Spahr L, Rubbia-Brandt L, Frossard JL, Giostra E, Rougemont AL, Pugin J, et al. Combination of steroids with infliximab or placebo in severe alcoholic hepatitis: a randomized pilot study. J Hepatol 2002;37:448–455.

[198] Spahr L, Rubbia-Brandt L, Pugin J, Giostra E, Frossard JL, Borisch B, et al. Rapid changes in alcoholic hepatitis histology under steroids: correlation with soluble intercellular adhesion molecule-1 in hepatic venous blood. J Hepatol 2001;35:582–589.

[199] Naveau S, Chollet-Martin S, Dharancy S, Mathurin P, Jouet P, Piquet MA, et al. A double blind randomized controlled trial of infliximab associated with prednisolone in acute alcoholic hepatitis. Hepatology 2004;39:1390–1397.

[200] Boetticher NC, Peine CJ, Kwo P, Abrams GA, Patel T, Aqel B, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of etanercept in the treatment of alcoholic hepatitis. Gastroenterology 2008;135:1953–1960.

[201] Moreno C, Langlet P, Hittelet A, Lasser L, Degre D, Evrard S, et al. Enteral nutrition with or without N-acetylcysteine in the treatment of severe acute alcoholic hepatitis: a randomized multicenter controlled trial. J Hepatol 2010;53:1117–1122.

[202] Nguyen-Khac E, Thevenot T, Piquet MA, Benferhat S, Goria O, Chatelain D, et al. Glucocorticoids plus N-acetylcysteine in severe alcoholic hepatitis. N Engl J Med 2011;365:1781–1789.

[203] Cabre E, Gonzalez-Huix F, Abdad-Lacruz A, Esteve M, Acero D, Fernades-Banares F, et al. Effects of total enteral nutrition on the short-term outcome of severely malnourished cirrhotics: a randomized controlled trial. Gastroenterology 1990;98:715–720.

[204] Jalan R, Sen S, Steiner C, Kapoor D, Alisa A, Williams R. Extracorporeal liver support with molecular absorbents recirculating system in patients with severe alcoholic hepatitis. J Hepatol 2003;38:24–31.

[205] Halle P, Pare P, Kaptein K, Kanel G, Redeker AG, Reynolds TB. Double-blind controlled trial of propylthiouracyl in patients with severe acute alcoholic hepatitis. Gastroenterology 1982;82:925–931.

[206] Orrego H, Blake JE, Blendis LM, Compton KV, Israel Y. Long-term treatment of alcoholic liver disease with propylthiouracil. N Engl J Med 1987;317:1421–1427.

[207] Orrego H, Kalant H, Israel Y, Blake J, Medline A, Rankin JG, et al. Effect of short-term therapy with propylthiouracil in patients with alcoholic liver disease. Gastroenterogy 1978;76:105–115.

[208] Akriviadis EA, Steindel H, Pinto PC, Fong TL, Kanel G, Reynolds TB, et al. Failure of colchicine to improve short-term survival in patients with alcoholic hepatitis. Gastroenterology 1990;99:811–818.

[209] Trinchet JC, Beaugrand M, Callard P, Hartmann DJ, Gotheil C, Nusgens BV. Treatment of alcoholic hepatitis with colchicine. Results of a randomized double blind trial. Gastroenterol Clin Biol 1989;13:551–555.

[210] Saunders JB, Walters JRF, Davies P, Paton A. A 20-year prospective study of cirrhosis. BMJ 1981;282:263–266.

[211] Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sørensen HT, Vilstrup H. The clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study. Hepatology 2010;51:1675–1682.

[212] Fleming KM, Aithal GP, Card TR, West J. The rate of decompensation and clinical progression of disease in people with cirrhosis: a cohort study. Aliment Pharmacol Ther 2010;32:1343–1350.

[213] Tandon P, Garcia-Tsao G. Bacterial infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis. Semin Liver Dis 2008;28:26–42.

[214] N'Kontchou G, Paries J, Htar MTT, Ganne-Carrie N, Costentin L, Grando-Lemaire V, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with alcoholic or viral c cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol 2006;4:1062–1068.

[215] Das V, Boelle PY, Galbois A, Guidet B, Maury E, Carbonell N, et al. Cirrhotic patients in the medical intensive care unit: early prognosis and long-term survival. Crit Care Med 2010;38:2108–2116.

[216] Bell H, Jahnsen J, Kittang E, Raknerud N, Sandvik L. Long-term prognosis of patients with alcoholic liver cirrhosis: a 15-year follow-up study of 100 Norwegian patients admitted to one unit. Scand J Gastroenterol 2004;39:858–863.

[217] Pessione F, Ramond MJ, Peters L, Pham BN, Batel P, Rueff B, et al. Five-year survival predictive factors in patients with excessive alcohol intake and cirrhosis. Effect of alcoholic hepatitis, smoking and abstinence. Liver Int 2003;23:45–53.

[218] Jepsen P, Vilstrup H, Andersen PK, Lash TL, Sørensen HT. Co-morbidity and survival of Danish cirrhosis patients: a nationwide population-based cohort study. Hepatology 2008;48:214–220.

[219] Stickel F, Hoehn B, Schuppan D, Seitz HK. Review article: nutritional therapy in alcoholic liver disease. Aliment Pharmacol Ther 2003;18:357–373.

[220] European Liver Transplant Registry. <http://www.eltr.org>; 2011 [cited 2011 November].

[221] Neuberger J. Transplantation for alcoholic liver disease: a perspective from Europe. Liver Transpl Surg 1998;4:S51–S57.

[222] US Transplant.org. <http://www.ustransplant.org/default.aspx>; 2011 [cited 2011 November].

[223] Neuberger J, Adams D, MacMaster P, Maidment A, Speed M. Assessing priorities for allocation of donor liver grafts: survey of public and clinicians. BMJ 1998;317:172–175.

[224] Hasin D, McCloud S, Li Q, Endicott J. Cross-system agreement among demographic subgroups: DSM-III, DSM-III-R, DSM-IV and ICD-10 diagnoses of alcohol use disorders. Drug Alcohol Depend 1996;41:127–135.

[225] Adam R, McMaster P, O'Grady JG, Castaing D, Klempnauer JL, Jamieson N, et al. Evolution of liver transplantation in Europe: report of the European Liver Transplant Registry. Liver Transpl 2003;9:1231–1243.

[226] Burra P, Mioni D, Cecchetto A, Cillo U, Zanus G, Fagiuoli S, et al. Histological features after liver transplantation in alcoholic cirrhotics. J Hepatol 2001;34:716–722.

[227] Mackie J, Groves K, Hoyle A, Garcia C, Garcia R, Gunson B, et al. Orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease: a retrospective analysis of survival, recidivism, and risk factors predisposing to recidivism. Liver Transpl 2001;7:418–427.

[228] Burra P, Senzolo M, Adam R, Delvart V, Karam V, Germani G, et al. Liver transplantation for alcoholic liver disease in Europe: a study from the ELTR (European Liver Transplant Registry). Am J Transplant 2010;10:138–148.

[229] Poynard T, Naveau S, Doffoel M, Boudjema K, Vanlemmens C, Mantion G, et al. Evaluation of efficacy of liver transplantation in alcoholic cirrhosis using matched and simulated controls: 5-year survival. Multi-centre group. J Hepatol 1999;30:1130–1137.

[230] Vanlemmens C, Di Martino V, Milan C, Messner M, Minello A, Duvoux C, et al. Immediate listing for liver transplantation versus standard care for Child–Pugh stage B alcoholic cirrhosis: a randomized trial. Ann Intern Med 2009;150:153–161.

[231] Carithers Jr RL, Herlong HF, Diehl AM, Shaw EW, Combes B, Fallon HJ, et al. Methylprednisolone therapy in patients with severe alcoholic hepatitis. A randomized multicenter trial. Ann Intern Med 1989;110:685–690.

[232] Veldt BJ, Laine F, Guillygomarc'h A, Lauvin L, Boudjema K, Messner M, et al. Indication of liver transplantation in severe alcoholic liver cirrhosis: quantitative evaluation and optimal timing. J Hepatol 2002;36:93–98.

[233] Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DL, Freeman RB, Port FK, Wolfe RA. The survival benefit of liver transplantation. Am J Transplant 2005;5:307–313.

[234] Lucey MR, Schaubel DE, Guidinger MK, Tome S, Merion RM. Effect of alcoholic liver disease and hepatitis C infection on waiting list and posttransplant mortality and transplant survival benefit. Hepatology 2009;50:400–406.

[235] Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. Hepatology 2001;33:464–470.

[236] Walter M, Scholler G, Moyzes D, Hildebrandt M, Neuhaus R, Danzer G, et al. Psychosocial prediction of abstinence from ethanol in alcoholic recipients following liver transplantation. Transplant Proc 2002;34:1239–1241.

[237] Burra P, Smedile A, Angelico M, Ascione A, Rizzetto M. Liver transplantation in Italy: current status. Study Group on Liver Transplantation of the Italian

Association for the Study of the Liver (A.I.S.F.). Dig Liver Dis 2000;32:249–256.
[238] Gish RG, Lee AH, Keeffe EB, Rome H, Concepcion W, Esquivel CO. Liver transplantation for patients with alcoholism and end-stage liver disease. Am J Gastroenterol 1993;88:1337–1342.
[239] Pageaux GP, Perney P, Larrey D. Liver transplantation for alcoholic liver disease. Addict Biol 2001;6:301–308.
[240] Tome S, Lucey MR. Timing of liver transplantation in alcoholic cirrhosis. J Hepatol 2003;39:302–307.
[241] Tome S, Martinez-Rey C, Gonzalez-Quintela A, Gude F, Brage A, Otero E, et al. Influence of superimposed alcoholic hepatitis on the outcome of liver transplantation for end-stage alcoholic liver disease. J Hepatol 2002;36:793–798.
[242] Kenngott S, Gerbes AL, Schauer R, Bilzer M. Rapid development of esophageal squamous cell carcinoma after liver transplantation for alcohol-induced cirrhosis. Transpl Int 2003;16:639–641.
[243] Murray JF, Dawson AM, Sherlock S. Circulatory changes in chronic liver disease. Am J Med 1958;24:358–367.
[244] Rayes N, Bechstein WO, Keck H, Blumhardt G, Lohmann R, Neuhaus P. Cause of death after liver transplantation: an analysis of 41 cases in 382 patients. Zentralbl Chir 1995;120:435–438.
[245] Sherman D, Williams R. Liver transplantation for alcoholic liver disease. J Hepatol 1995;23:474–479.
[246] Tang H, Boulton R, Gunson B, Hubscher S, Neuberger J. Patterns of alcohol consumption after liver transplantation. Gut 1998;43:140–145.
[247] Weinrieb RM, Van Horn DH, McLellan AT, Alterman AI, Calarco JS, O'Brien CP, et al. Alcoholism treatment after liver transplantation: lessons learned from a clinical trial that failed. Psychosomatics 2001;42:110–116.
[248] Weinrieb RM, Van Horn DH, McLellan AT, Volpicelli JR, Calarco JS, Lucey MR. Drinking behavior and motivation for treatment among alcohol-dependent liver transplant candidates. J Addict Dis 2001;20:105–119.
[249] Simo KA, Sereika S, Bitner N, Newton KN, Gerber DA. Medical epidemiology of patients surviving 10 years after liver transplantation. Clin Transplant 2010;25:360–367.
[250] Duvoux C, Delacroix I, Richardet JP, Roudot-Thoraval F, Metreau JM, Fagniez PL, et al. Increased incidence of oropharyngeal squamous cell carcinomas after liver transplantation for alcoholic cirrhosis. Transplantation 1999;67:418–421.
[251] Haagsma EB, Hagens VE, Schaapveld M, van den Berg AP, de Vries EG, Klompmaker IJ, et al. Increased cancer risk after liver transplantation: a population-based study. J Hepatol 2001;34:84–91.
[252] Berlakovich GA, Langer F, Freundorfer E, Windhager T, Rockenschaub S, Sporn E, et al. General compliance after liver transplantation for alcoholic cirrhosis. Transpl Int 2000;13:129–135.
[253] Cowling T, Jennings LW, Goldstein RM, Sanchez EQ, Chinnakotla S, Klintmalm GB, et al. Societal reintegration after liver transplantation: findings in alcohol-related and non-alcohol-related transplant recipients. Ann Surg 2004;239:93–98.
[254] Mathurin P, Lucey MR. Management of alcoholic hepatitis. J Hepatol 2012;56:S39–S45.