

## СИСТЕМИ ЗА ОЦЕНКА И ПРОГНОЗА ПРИ АЛКОХОЛЕН ХЕПАТИТ

С. Чурчев и Л. Танкова

Клиничен център по гастроентерология, Клиника по гастроентерология,  
УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ” – София

## SYSTEMS FOR SCORING AND PROGNOSIS IN ALCOHOLIC HEPATITIS

S. Churchev and L. Tankova

Clinical Center of Gastroenterology, Clinic of Gastroenterology, University Hospital “Tsaritsa Yoanna – ISUL” – Sofia

**Резюме.** Алкохолната злоупотреба и свързаните с нея заболявания са една от основните причини за предотвратима болестност и смъртност по света. Алкохолният хепатит (АХ) като отделна клинична единица е най-тежката форма на алкохолна чернодробна болест, характеризираща се с висок краткосрочен леталитет. Значителната разлика в смъртността между леките и тежките форми на АХ, както и възможността за терапевтично повлияване при навременна намеса налагат създаването на клинични системи за оценка и прогноза на алкохолната чернодробна болест. Съществуват редица такива системи, като основната им цел е определяне на краткосрочната преживяемост и преценка за необходимостта от прилагане на глюкокортикоидна терапия. Изборът на най-подходяща терапия и необходимостта от „интензифицирането“ ѝ се определят от възможностите за определянето на прогнозата при даден пациент. В обзора се разглеждат основните оценъчни системи за прогнозиране на кратко- и дългосрочната преживяемост при пациенти с АХ: Maddrey дискриминантна функция (ДФ), MELD, Glasgow alcoholic hepatitis score (GAHS) и ABIC (Age, Bilirubin, INR, Creatinine), както и Лил-модел (Lille-модел), оценяващ ефекта от приложена кортикостероидна терапия. Пациентите с тежко заболяване според прогностичните системи (ДФ  $\geq 32$ ; GAHS  $\geq 9$ , MELD  $> 18$ ) вероятно ще имат полза от прилагане на кортикостероидно лечение.

**Ключови думи:** алкохолен хепатит, прогностични системи, Maddrey дискриминантна функция, MELD, GAHS, ABIC, Lille модел

**Summary.** Alcohol abuse and the array of diseases associated with it are one of the main reasons for preventable morbidity and mortality worldwide. Alcoholic hepatitis /AH/ as an entity is the most severe form of alcoholic liver disease, characterized by high mortality rate. The substantial difference in mortality rates between mild and severe forms of AH, and the possibility for more aggressive therapeutic measures in the later ones, requires the creation of prognostic systems for scoring of AH. Several scoring systems have been developed to determine prognosis in patients with AH and aid in determining which patients will benefit from interventions beyond supportive care. In this article the main scoring systems for accessing the short- and long term survival in patients with AH – Maddrey Discriminant Function, MELD, Glasgow alcoholic hepatitis score (GAHS) and ABIC (Age, Bilirubin, INR, Creatinine), as well as the Lille model (which measures the effect of corticosteroid therapy), – are reviewed. The patients with severe disease evaluated by the prognostic scores (DF  $\geq 32$ ; GAHS  $\geq 9$ , MELD  $> 18$ ) will probably benefit from corticosteroid treatment.

**Key words:** alcohol hepatitis, prognostic systems, Maddrey’s discriminant function, MELD, GAHS, ABIC, Lille model

## ВЪВЕДЕНИЕ

Алкохолната злоупотреба и свързаните с нея болести са една от основните причини за заболяемост и смъртност по света (2 500 000 смъртни случая годишно, 4% от общата смъртност) [17]. Алкохолният хепатит (АХ) е проява на “остър върху хроничен” чернодробен синдром, при който пациентът се представя с признаци на остра декомпенсация при данни за хронично чернодробно заболяване в условията на настояща или скорошна алкохолна злоупотреба [1].

Алкохолният хепатит (АХ) като отделна клинична единица е най-тежката форма на алкохолна чернодробна болест, характеризираща се с висок краткосрочен леталитет. Едномесечната смъртност на пациенти с АХ, лекувани с плацебо, в рандомизирани контролирани проучвания е 22.44% в САЩ и 18.45% в Европа [21].

Терминът *остър алкохолен хепатит* (ОАХ), използван за първи път от Beckett и сътр. [2] през 1961 г., включва широк спектър клинични прояви – от асимптомно, умерено покачване на „чернодробните показатели“ до фулминантна чернодробна недостатъчност и дори смърт. Понастоящем терминът “остър” алкохолен хепатит не се препоръчва, тъй като се касае за обостряне на хронично чернодробно заболяване.

Значителната разлика в смъртността между леките и тежките форми на АХ, както и възможността за терапевтично повлияване при навременна намеса налагат създаването на клинични системи за оценка и прогноза на алкохолната чернодробна болест. Съществуват редица такива системи, като основната им цел е определяне на краткосрочната преживяемост и преценка за необходимостта от прилагане на глюкокортикоидна терапия. Изборът на най-подходяща терапия и необходимостта от „интензифицирането“ ѝ се определят от възможностите за определянето на прогнозата при даден пациент.

### ПРЕДИКТИВНИ МОДЕЛИ

Има пет основни оценъчни системи за прогнозиране на кратко- и дългосрочната преживяемост при пациенти с АХ: Child-Pugh (CP); MELD; Maddrey дискриминантна функция (ДФ); Glasgow alcoholic hepatitis score (GAHS) и ABIC (Age, Bilirubin, INR, Creatinine) (табл.1).

**Maddrey дискриминантната функция** (ДФ) е първата и най-широко използвана оценъчна система за идентифициране на пациентите с алкохолен хепатит с висок риск за краткосрочна

смъртност. Описана е за първи път през 1978 г. в плацебо-контролирано проучване върху ползата от кортикостероидна терапия при 55 пациенти с алкохолен хепатит [12]. През 1989 г. при провеждане на ново плацебо-контролирано проучване при 66 пациенти с алкохолен хепатит е предложена модификация на ДФ [3].

Таблица 1. Параметри, включени в различните прогностични системи

Прогностична система	Билирубин	INR/PT	Креатинин	Възраст	Албумин	Урея	Левкоцити	Δ билираст
MELD	X	X	X					
GAHS	X	X		X		X	X	
ABIC	X	X	X	X				
Лил-модел	X	X	X	X	X			X

За изчислението на ДФ се използва следната формула:

$4.6 \times (\text{PT на пациента} - \text{контролното PT (в секунди)}) + \text{сер. билирубин (mg/dl)}$

(При стойности на билирубина според SI системата в micromol/l, за превръщане в mg/dl се разделя на 17.)

При метаанализ се установява 68% краткосрочна (28 дни) преживяемост при пациенти с мДФ  $\geq 32$  и приложение на плацебо и 93% при тези с мДФ  $< 32$  [7]. Американската асоциация за изследване на чернодробни заболявания препоръчва използване на ДФ за идентифициране на пациенти с тежък алкохолен хепатит със смъртност над 50% в рамките на съответната хоспитализация. Стойност на ДФ  $\geq 32$  се асоциира с 1-месечна смъртност между 35 и 45% и е основание за започване на кортикостероидно лечение или терапия с пентоксифилин. Основен недостатък на ДФ е използването на протромбиновото време (PT), при което има значителни различия между отделните лаборатории – факт, довел до създаването на нови системи за оценка на алкохолната чернодробна болест [5, 16]. Редица автори оспорват точността на модела при определяне на крайния изход. Kulkarni и сътр. съобщават, че пациенти с нисък ДФ  $\leq 32$  може да имат смъртност, достигаща 17% [10].

**MELD система** (Model for End Stage Liver Disease – модел за краен стадий на чернодробно заболяване). Първоначално е създаден като система за предсказване на преживяемостта при пациенти, подложени на трансюгуларен порто-

системен шънт (TIPS) [13]. Понастоящем MELD намира широко приложение както при оценка на необходимостта от чернодробна трансплантация, така и за предикция на 3-месечната преживяемост/смъртност при чернодробни заболявания (табл. 2). Редица изследвания демонстрират предимството на MELD, пред Child–Pugh класификацията и Maddrey дискриминантната функция при хоспитализирани високорискови пациенти с алкохолен хепатит със или без оформена чернодробна цироза [20]. В ретроспективно проучване при пациенти с алкохолен хепатит MELD скор > 21 се свързва с 20% тримесечна смъртност [5]. Посочената граница (> 21) има 75% чувствителност и специфичност при предсказване на 3-месечната смъртност при тези пациенти. Предимството на MELD над DF е определянето на INR, което е стандартизирано в лабораториите за разлика от PT.

**Таблица 2. Предикция на 3-месечна смъртност според MELD**

MELD резултат	Смъртност %
< 9	1.9
10–19	6
20–29	19.6
30–39	52.6
> 40	71.3

#### **Glasgow alcoholic hepatitis score (GAHS).**

GAHS е създаден от Forrest и сътр. на базата на анализ върху 241 пациенти с остър алкохолен хепатит. Впоследствие резултатите са валидирани и новият модел е сравнен с ДФ и MELD в ново независимо проучване, публикувано през 2005 г. [7]. При създаването на този прогностичен индекс авторите проследяват пациентите (n = 241) до 84-тия ден, което позволява по точна преценка на клиничния курс на заболяването и определяне не само на краткосрочната (до 28-ия ден) преживяемост. При техния анализ ДФ показва висока специфичност, но ниска чувствителност при прогнозиране на летален изход от алкохолен хепатит, с неправилна оценка на изхода от заболяването на 28-ия ден при 51% от случаите. Чрез множествени последователни логистични регресии авторите на модела определят основните фактори, необходими за създаването му – възраст, абсолютен брой левкоцити, урея, INR и билирубин (табл 3). След оценка на показателите (1-3 т.) се получава сбор от 5 до 12 точки, като наличието на 9 точки определя тежко заболяване.

**Таблица 3. Glasgow Alcoholic Hepatitis Score (GAHS) за оценка на алкохолен хепатит**

Параметри	1	2	3
Възраст	< 50	≥ 50	–
Левкоцити (10 <sup>9</sup> /l)	< 15	≥ 15	–
Урея (mmol/l)	< 5	≥ 5	–
INR	< 1.5	1.5-2	> 2
Билирубин μmol/l	< 125	125-250	> 250

При последвалия анализ пациенти с ДФ при постъпване ≥ 32 имат преживяемост от 64 и 52% съответно на 28-ия и 84-тия ден, докато тези с GAHS ≥ 9 имат преживяемост от 46 и 40% на 28-ия и 84-тия ден [7, 9]. GAHS, отчетен в рамките на първата седмица от хоспитализацията, показва значително по-висока точност в предсказване на изхода на 28-ия и 84-тия ден в сравнение с ДФ. В допълнение GAHS демонстрира предимства и пред MELD в кратко- и дългосрочната прогноза при пациенти с алкохолна чернодробна болест. GAHS идентифицира подгрупата пациенти с ДФ > 32, които ще се възстановят без стероиди [9]. Пациенти с GAHS < 9 е вероятно да нямат полза от КС лечение независимо от ДФ > 32. Пациенти с GAHS > 9 имат изключително лоша прогноза, ако не се лекуват [7].

Основни недостатъци на тази система са липсата на хистологична верификация чрез чернодробна биопсия на алкохолния хепатит при групата пациенти, използвана при създаването ѝ, както и липса на валидация в проспективни проучвания.

**ABIC (Age, Bilirubin, INR, Creatinine).** ABIC прогностичният модел е създаден през 2008 г. въз основа на мултивариационен анализ при 103-ма пациенти от Барселона с биопсично доказан алкохолен хепатит [4]. При тази система се използват показатели, аналогични на тези при MELD, но с променено съотношение при формиране на крайния резултат и добавяне на възрастта като независим критерий, определящ преживяемостта.

Изчислява се по формулата:

$$(Възраст \times 0.1) + (\text{сер. билирубин} \times 0.08) + (\text{сер. креатинин} \times 0.3) + (\text{INR} \times 0.08)$$

ABIC категоризира пациентите с АХ в 3 групи: високо-, умерено- и нискорискова група, основано на риска за смъртност на 90-ия ден и на първата година. ABIC сбор от < 6.71, 6.71-8.99, и ≥ 9 определят 90-дневната преживяемост, съответно 100%, 70% и 25% [18]. При този модел е

въведена категория със „средна тежест“ на алкохолния хепатит, като значението ѝ за клиничната практика предстои да бъде изяснено.

През 2010 г. Forrest и сътр. извършват ретроспективен анализ на 181 пациенти от GAHS валидиращата група и сравняват GAHS и ABIC оценъчните модели [8]. Тези автори намират, че и двете системи превъзхождат DF. Отбелязва се също, че точността на ABIC скората намалява на 1-вата седмица след хоспитализацията, докато точността на Glasgow скората леко се подобрява. Освен това GAHS системата за разлика от ABIC модела диференцира пациентите, които е вероятно да имат полза от KC [8].

През 2013 г. Lafferty и сътр. извършват проспективен анализ, проучвайки приложението на GAHS, ДФ, MELD и ABIC при пациенти с АХ. GAHS, ДФ, MELD, и ABIC са калкулирани при приемането и серийно на първата седмица при 182-ма пациенти [11]. При GAHS скор над 9 се има предвид лечение с KC или пентоксифилин. Пациентите с GAHS < 9 имат подобен изход независимо от благоприятни или неблагоприятни показатели според ДФ, MELD или ABIC. Пациентите с GAHS  $\geq$  9, които получават кортикостероидна терапия, са с сигнификантно по-добра 90-дневна преживяемост в сравнение с тези без терапия съответно 58 срещу 30%. При спадане на билирубина с повече от 25% след седмица кортикостероидно лечение има подобрена преживяемост в сравнение със случаите, при които няма такова спадане – 82 срещу 44%.

Като обобщение пациентите с тежко заболяване според прогностичните системи (ДФ  $\geq$  32; GAHS  $\geq$  9, MELD > 18) вероятно ще имат полза от кортикостероидно лечение.

#### *Лил-модел (Lille-модел)*

Лил-моделът е динамична прогностична система, използвана за преценка на терапевтичния отговор след 7-дневно лечение с кортикостероиди. Създаден е през 2007 г. въз основа на данни, получени при лечение на пациенти с биопсично доказан алкохолен хепатит с ДФ  $\geq$  32. Лил-моделът използва базисното ниво на билирубин, албумин, протромбиново време и креатинин, както и промяната в стойностите на билирубина на 7-ия ден. В оригиналната кохорта 6-месечната преживяемост е била 25% в случаите с Лил-модел > 0,45 и 85% при тези с Лил < 0.45 [11]. Наличието или липсата на клиничен отговор определя по-нататъшното поведение – спиране на кортикостероидната терапия или продължаването ѝ за 28 дни. Пациентите с Lille-скор < 0.16, 0.16-0.56,

> 0.56 се класифицират съответно като пълни респондери, частични и нулеви, което корелира с 28-дневна преживяемост респективно 91%, 79% и 53% [7].

Своевременното идентифициране на неотговарящите на кортикостероидно лечение е важно за спиране на терапията. Например след 7-ия ден на лечение с кортикостероиди Lille-скор над 0.45 предсказва слаб отговор. Препоръчва се прекъсване на лечението особено при липса на отговор (Lille-скор > 0.56).

Проста и много ефективна алтернатива е оценка на отговора на билирубина. Ако билирубинът не се подобри 1 седмица след кортикостероиди, лечението трябва да бъде преустановено [14]. В тази ситуация разумна алтернатива е преминаването към пентоксифилин.

При тежък алкохолен хепатит клиничната картина е подобна на тази при декомпенсирана цироза и понякога е трудно да се установи дали е асоцииран с цироза. Хистологично по-голямата част от пациентите с тежък алкохолен хепатит имат или сигнификантна фиброза, или цироза. Краткосрочната прогноза при АХ е по-лоша от тази на декомпенсираната цироза, както определя конференцията в Baveno IV; вероятността за 1-годишна смъртност е 20% при декомпенсирана цироза [6]. Поради това е важно да се разграничат пациентите с АХ особено тези с много лоша краткосрочна прогноза от тези с декомпенсирана цироза, тъй като първите подлежат на специфично потенциално ефективно лечение [15].

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Алкохолният хепатит е състояние, което се свързва с висока смъртност и остава предизвикателство за клиницистите. Оценката на тежестта на заболяването е крайъгълен камък за поведението при тези пациенти. Няколко прогностични скората са описани и повечето от тях предсказват краткосрочна смъртност при пациенти с АХ. Те са по-малко ефективни за преценка на дългосрочната преживяемост, защото въздържанието от алкохола е най-важната променлива за дългосрочна преживяемост [19]. При леките форми на АХ от основно значение е храненето и алкохолната абстиненция. При тежките форми настоящите алтернативи включват преднизолон и пентоксифилин, въпреки че почти 40% от пациентите няма да отговорят на лечебните схеми. При рефрактерните и внимателно подбрани пациенти, трансплантацията на черен дроб може да е полезен ход, но широкото ѝ прилагане при АХ към днешна дата не е прието.

## Библиография

1. Aithal, G. P. Defining "acute on chronic liver failure": an identity crisis. – *Ind. J. Gastroenterol.*, **29**, 2010, 177-180.
2. Beckett, A. G., A. V. Livingstone et K. R. Hill. Acute alcoholic hepatitis. – *Br. Med. J.*, **2**, 1961, 1113-1119.
3. Carithers, R. L. Jr. et al. Methylprednisolone therapy in patients with severe alcoholic hepatitis. A randomized multicenter trial. – *Ann. Intern. Med.*, **110**, 1989, 685-690.
4. Dominguez, M. et al. A new scoring system for prognostic stratification of patients with alcoholic hepatitis. – *Am. J. Gastroenterol.*, **103**, 2008, 2747-2756.
5. Dunn, W. et al. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. – *Hepatology*, **41**, 2005, 353-358.
6. Fleming, K. M. et al. The rate of decompensation and clinical progression of disease in people with cirrhosis: a cohort study. – *Aliment. Pharmacol. Ther.*, **32**, 2010, 1343-1350.
7. Forrest, E. H. et al. Analysis of factors related to mortality in alcoholic hepatitis and the derivation and validation of the glasgow alcoholic hepatitis score. – *Gut*, **54**, 2005, 1174-1179.
8. Forrest, E. H. et al. Comparison of the Glasgow alcoholic hepatitis score and the ABIC score for the assessment of alcoholic hepatitis. – *Am. J. Gastroenterol.*, **105**, 2010, 701.
9. Forrest, E. H. et al. The Glasgow alcoholic hepatitis score identifies patients who may benefit from corticosteroids. – *Gut*, **56**, 2007, 1743-1746.
10. Kulkarni, K. et al. The role of the discriminant factor in the assessment and treatment of alcoholic hepatitis. – *J. Clin. Gastroenterol.*, **38**, 2004, 453-459.
11. Lafferty, H., A. J. Stanley et E. H. Forrest. The management of alcoholic hepatitis: a prospective comparison of scoring systems. – *Aliment. Pharmacol. Ther.*, **38**, 2013, 603-610.
12. Maddrey, W. C. et al. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. – *Gastroenterology*, **75**, 1978, 193-199.
13. Malinchoc, M. et al. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. – *Hepatology*, **31**, 2000, 864-871.
14. Mathurin, P. et al. Early change in bilirubin levels is an important prognostic factor in severe alcoholic hepatitis treated with prednisolone. – *Hepatology*, **38**, 2003, 1363-1369.
15. Mathurin, P. et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis (AH): individual data analysis of the last three randomized placebo controlled double blind trials of corticosteroids in severe AH. – *J. Hepatol.*, **36**, 2002, 480-487.
16. Potts, J. R. et S. Verma. Alcoholic hepatitis: diagnosis and management in 2012. – *Exp. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, **6**, 2012, 695-710.
17. Room, R., T. Babor et J. Rehm. Alcohol and public health. – *Lancet*, **365**, 2005, 519-530.
18. Sandahl, T. D. et al. Validation of prognostic scores for clinical use in patients with alcoholic hepatitis. – *Scand. J. Gastroenterol.*, **46**, 2011, 1127-1132.
19. Sandahl, T. D. Alcoholic Hepatitis: Incidence, Mortality, Prognostic Scoring and Causes of Death. – *Dan. Med. J.*, **60**, 2013, B4755.
20. Srikureja, W. et al. MELD score is a better prognostic model than Child-Turcotte-Pugh score or Discriminant Function score in patients with alcoholic hepatitis. – *J. Hepatol.*, **42**, 2005, 700-706.
21. Yu, C. H. et al. Early mortality of alcoholic hepatitis: a review of data from placebo-controlled clinical trials. – *World J. Gastroenterol.*, **16**, 2010, 2435-2439.

✉ Адрес за кореспонденция:

С. Чурчев

Клиничен център по гастроентерология

Клиника по гастроентерология

УМБАЛ "Царица Йоанна" – ИСУЛ

ул. "Бяло море" № 8

1527 София