

e-ISSN: 2345-0592 <b>Online issue</b> Indexed in <i>Index Copernicus</i>	<b>Medical Sciences</b>  Official website: <a href="http://www.medicosciences.com">www.medicosciences.com</a>	
--	--	---

## Diagnosis and treatment of alcoholic hepatitis

Martyna Šopauskienė<sup>1</sup>, Rugilė Dubickaitė<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Lithuanian University of Health Sciences, Academy of Medicine, Faculty of Medicine

### Abstract

**Background.** Harmful use of alcohol and its associated consequences is a public health priority. Worldwide, 3 million deaths every year result from the harmful use of alcohol. Its toxicity affects most organ systems, particularly the liver. Alcoholic hepatitis (AH) is an acute inflammatory liver disease caused by excessive and prolonged alcohol intake.

**Aim:** to determine diagnosis and treatment of alcoholic hepatitis.

**Methods:** a review of the literature was performed using PubMed, ClinicalKey, ScienceDirect databases.

**Results.** The diagnosis of AH is usually made based on clinical history, symptoms, clinical findings, and laboratory features. AH patients present a history of excessive alcohol use: in women >40 g/day, in men >60 g/day. The heavy alcohol use should have occurred for >6 months, with <60 days of absence before the onset of symptoms. The symptoms include jaundice, nausea, vomiting, anorexia, fatigue, upper abdominal pain on the right side, abstinence syndrome. Laboratory features include elevated AST, serum total bilirubin concentration, AST/ALT ratio >1.5. A liver biopsy may be considered to verify the diagnosis of AH. Treatment and prognosis depend on the severity of the disease. The main treatment for AH is alcohol cessation and nutritional therapy. Corticosteroids are the main pharmacological treatment for severe AH. Other medications include N-acetylcysteine (NAC) and granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF). Liver transplantation may be considered in severe AH patients not responding to medical therapy. Abstinence from alcohol is one of the main goals in the treatment of alcoholic hepatitis.

**Conclusions.** The diagnosis of AH is based on the clinical history of alcohol abuse, symptoms including jaundice, nausea, vomiting, anorexia, fatigue, abdominal pain, abstinence syndrome, and laboratory features including elevated AST, serum total bilirubin concentration, AST/ALT ratio >1.5. The treatment of AH includes abstinence from alcohol and corticosteroids, NAC, and G-CSF.

**Keywords:** alcoholic hepatitis, alcohol, liver, hepatology, treatment, diagnosis, prognosis.

## Alkoholinio hepatito diagnostika ir gydymas

Martyna Šopauskienė<sup>1</sup>, Rugilė Dubickaitė<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas.

### Santrauka

**Įvadas.** Alkoholio vartojimas ir su juo susijusios pasekmės yra viena iš prioritetinių visuomenės sveikatos problemų. Dėl žalingo alkoholio vartojimo kasmet miršta apie 3 milijonai žmonių pasaulyje. Alkoholis yra kenksmingas daugeliui organų sistemų, ypač reikšmingas hepatotoksinis poveikis. Alkoholinis hepatitas (AH) yra apibūdinamas kaip ilgalaikio gausaus alkoholio vartojimo sukeltas ūmus kepenų uždegimas.

**Tikslas:** susipažinti su alkoholinio hepatito diagnostika ir gydymu.

**Metodai:** literatūros paieška atlikta naudojantis LSMU virtualios bibliotekos prieiga prie elektroninių žurnalų PubMed, ClinicalKey ir ScienceDirect.

**Rezultatai.** AH diagnostika apima anamnezės, klinikinių požymių, apžiūros rezultatų ir laboratorinių tyrimų duomenų vertinimą. Pacientams būdingas gausus alkoholio vartojimas: moterims >40 g, vyrams >60 g gryno alkoholio per dieną, šešis ir daugiau mėnesių, alkoholio vartojimo nutraukimas ne vėliau kaip 60 dienų iki simptomų pradžios. AH klinika pasireiškia odos ir gleivinių gelta, pykinimu, vėmimu, anoreksija, bendru silpnumu, skausmu po dešiniu šonkaulių lanku, gali būti stebimi abstinencijos sindromo simptomai. Kraujo laboratoriniuose tyrimuose matomas AST, bendro bilirubino koncentracijos padidėjimas, AST/ALT santykis >1,5. Kai kuriais atvejais svarbu alkoholinį hepatitą patvirtinti histologiškai. Gydymas ir prognozė priklauso nuo AH sunkumo. Pagrindinis gydymo metodas yra visiškas alkoholio vartojimo nutraukimas ir pakankamos mitybos užtikrinimas. Esant sunkiai formai skiriamas medikamentinis gydymas kortikosteroidais, papildomos medikamentinio gydymo galimybės apima N-acetilcisteino, granulocitų kolonijas stimuliuojančio faktoriaus skyrimą. Nesant atsako į gydymą, veiksminga ankstyva kepenų transplantacija. Vienas pagrindinių AH gydymo tikslų – priklausomybės alkoholiui gydymas ir visiška abstinencija.

**Išvados:** AH diagnostika susideda iš alkoholio vartojimo anamnezės, nusiskundimų- gelta, pykinimas, anoreksija, pilvo skausmas, abstinencijos sindromas, laboratorinių tyrimų duomenų- padidėjusi AST, bendro bilirubino koncentracija, AST/ALT>1,5. AH gydomas nutraukiant alkoholio vartojimą, skiriant kortikosteroidus, papildomos gydymo galimybės apima N-acetilcisteino ir GSF skyrimą.

**Raktažodžiai:** alkoholinis hepatitas, alkoholis, hepatologija.

## 1. Įvadas

Alkoholio vartojimo problema ir su ja susijusios pasekmės yra plačiai nagrinėjamos mokslinėje literatūroje – tai viena iš prioritetinių sveikatos problemų pasaulyje. PSO duomenimis dėl žalingo alkoholio vartojimo kasmet miršta apie 3 milijonai žmonių, o tai sudaro 5,3 proc. visų mirčių. [1] Alkoholio vartojimas yra pagrindinis neįgalumo ir ankstyvos mirties rizikos veiksnys 15- 49 metų amžiaus grupėje. [2] Pastaruoju metu nesutariama dėl saugaus alkoholio kiekio, tačiau žinoma, kad dideli kiekiai žalingi daugeliui organų sistemų. Ypač reikšmingas alkoholio hepatotoksinis poveikis, lemiantis ligų spektro, vadinamo su alkoholiu susijusiomis kepenų ligomis, išsivystymą. Alkoholinis hepatitas (AH) yra apibūdinamas kaip ilgalaikio gausaus alkoholio vartojimo sukeltas ūmus kepenų uždegimas. [3] Paprastai pacientai vartoja alkoholį iki pat stacionarizavimo arba nutraukia vartojimą 4-8 savaitės prieš pasireiškiant ligos simptomams. [4] Literatūros duomenimis šia liga sergančių pacientų mirtingumas gali siekti iki 60 proc. [5]

## 2. Darbo tikslas

Susipažinti su alkoholinio hepatito diagnostika ir gydymu.

## 3. Tyrimo medžiaga ir metodai

Literatūros paieška atlikta naudojantis LSMU virtualios bibliotekos prieiga prie elektroninių žurnalų PubMed, ClinicalKey ir ScienceDirect. Naudoti raktiniai žodžiai: alcoholic hepatitis, alcohol, liver, hepatology, treatment, diagnosis, prognosis.

## 4. Rizikos veiksniai

AH rizika didėja vartojant alkoholį 30-60 g/d. Alkoholio vartojimo įpročiai, tokie kaip alkoholio vartojimas ne valgio metu, stipriųjų

gėrimų ar alaus, didelių kiekių alkoholio vartojimas, didina riziką. [5] Moterims didesnė rizika išsivystyti alkoholio sukeltai kepenų ligai negu vyrams. [6] Riziką susirgti didina viršsvoris, KMI >27 kg/m<sup>2</sup> vyrams ir >25 kg/m<sup>2</sup> moterims. [7] AH yra siejamas su nepakankama mityba ir baltymų, vitaminų B2, B12, A, cinko trūkumu mityboje. [5] Genetiniai faktoriai (pvz., PNPLA3 genotipas) ir rūkymas tai pat gali didinti riziką susirgti alkoholiniu hepatitu. [6]

## 5. Patogenezė

Kepenų pažeidimas įvyksta dėl žarnyno disbiozės, kurią sukelia suvartotas alkoholis. [8] Alkoholis taip pat didina žarnyno pralaidumą, didindamas tarpląstelinį pralaidumą. [9] Šie veiksniai sąlygoja bakterijų apykaitos produktų patekimą į kepenis per vartų veną, o tai sukelia klasikinių sterilių nekrozinį atsaką. Atsako metu aktyvuojami makrofagai ir nekrozės vietą infiltruoja neutrofilinės ląstelės. [10] Kepenis alkoholis veikia ir tiesiogiai: alkoholis ir jo metabolitas acetaldehididas sukelia hepatocitų apoptozę ir nekrozę. [11]

## 6. Diagnostika.

### 6.1. Ligos anamnezė ir klinikiniai požymiai

Pacientą reikia apklausti dėl alkoholio vartojimo, ypač esant didelių kiekių ir dažno vartojimo, kuris vyko ne vėliau kaip 8 savaitės prieš simptomų atsiradimą. [12] Svarbu išsiaiškinti alkoholio vartojimo dažnį, kiekį, kiek metų trunka, narkotikų, hepatotoksiškų vaistų vartojimą. Pacientas turėtų būti apklausiamas apie gastrointestininio kraujavimo pasireiškimą, galimų infekcijų požymius. [13]

AH pasireiškia ūmia klinika: odos ir gleivinių gelta, pykinimu, vėmimu, anoreksija. Taip pat

gali pasireikšti bendras silpnumu ir nuovargis, karščiavimas, pilvo skausmas viršutiniame dešiniajame kvadrante, čiupiamos padidėjusios skausmingos kepenys. [14] Pilvo auskultacijos metu gali būti girdimas hepatinis ūžesys. [15] Kartu su AH galimi lėtinės kepenų ligos (vorinė angioma, delnų eritema, gelta), portinės hipertenzijos (splenomegalija, ascitas, hepatinė encefalopatija), abstinencijos sindromo (galvos skausmas, prakaitavimas, tachikardija, rankų tremoras, nerimas; sunkiais atvejais galimas delyras, ažitacija, traukuliai) simptomai. [16] Pacientams, sergantiems AH, galimas sisteminio uždegiminio atsako sindromas (SUAS) nesant infekcijos. [17] SUAS pasireiškia esant dviems ir daugiau požymiams: ŠSD >100 k/min., kūno temperatūra >38 °C arba <36 °C, kvėpavimo dažnis >12 k/min. ir leukopenija <4x10<sup>9</sup>/l arba leukocitoze >12x10<sup>9</sup>/l. [18]

## 6.2. Laboratoriniai ir vaizdiniai tyrimai

AH metu stebimas INR, bilirubino, GGT koncentracijos padidėjimas ir albumino sumažėjimas. Taip pat bendrame kraujo tyrime galima anemija, leukopenija, trombocitopenija. [5] Matomas AST ir ALT koncentracijos padidėjimas kartu su AST/ALT santykiu >1,5. [13] Taip pat galima atlikti serologinius tyrimus ligos diferenciacijai dėl virusinių hepatitų, autoimuninių ligų. [12] Ultragarsinis tyrimas gali būti naudojamas biliarinės obstrukcijos diferenciacijai. [12] KT ir MRT tyrimai gali būti naudingi diagnozuojant alkoholinę kepenų ligą. AH sergantiems pacientams išvardinti vaizdiniai tyrimai gali padėti diagnozuoti hepatomegaliją, cirozę ir ascitą. [5]

## 6.3. Kepenų biopsija ir histologiniai tyrimai

Kepenų biopsija gali patvirtinti diagnozę arba padėti prognozuoti ligos eigą, diferencijuoti nuo kitų kepenų pažeidimų. [19] Histologinio tyrimo metu AH būdinga makrovezikulinė steatozė, lobularinė neutrofilų infiltracija ir hepatocitų pažeidimai (Mallory-Denk kūneliai ir/ar balioninė degeneracija), bilirubino stazė ir kepenų audinio fibrozė. [20] Dažnai klinikinėje praktikoje kepenų biopsiją atlikti gali būti sudėtinga dėl paciento gretutinių ligų: pačios kepenų cirozės, vartų venos hipertenzijos ar kraujo krešėjimo sutrikimų. [19]

## 6.4. Diagnostiniai kriterijai

Diagnostiniai kriterijai:

- Geltos atsiradimas per paskutines 8 sav.
- Alkoholio vartojimas moterims >40 g, vyrams >60 g gryno alkoholio per dieną, šešis ir daugiau mėnesių; alkoholio vartojimo nutraukimas ne vėliau kaip prieš 60 d. nuo geltos pasireiškimo.
- AST > 50 IU/l, AST/ALT santykis >1,5 ir abiejų rodiklių koncentracija <400 IU/l
- Bendras bilirubinas >50 μmol/l
- Histologiškai patvirtinta

**Neabejotina AH:** kliniškai diagnozuota ir histologiškai patvirtinta.

**Tikėtina AH:** kliniškai diagnozuota ir atmetos kitos kepenų ligų priežastys.

**Galima AH:** kliniškai diagnozuota, tačiau galimos ir kitos kepenų pažeidimo priežastys: galimas išeminis hepatitas (sunkus gastrointestininis kraujavimas, hipotenzija ar kokaino vartojimas per paskutines 7 d.), vaistų sukeltas kepenų pažeidimas, nepatvirtintas alkoholio vartojimas (pvz., pacientas neigia vartojęs), atipiniai laboratoriniai tyrimai (pvz., AST < 50 IU/mL arba > 400 IU/mL, AST/ALT santykis < 1,5), antinukleariniai antikūnai

>1:160. Šiuo atveju rekomenduojama atlikti kepenų biopsiją. [6]

### 6.5. Ligos sunkumo įvertinimo skalės

Ligos sunkumui ir kortikosteroidų terapijos poreikiui nustatyti naudojamos dvi skalės: MDF (Maddrey Discriminant Function score) ir GAHS (Glasgow Alcoholic Hepatitis Score). MDF skalės įvertinimui naudojami bendro bilirubino koncentracija ir protrombino laikas. Liga laikoma sunkia jei suskaičiuojami >32 balai ir tokiu atveju gydymui rekomenduojama skirti gliukokortikoidus. Surinkus <32 balus, liga laikoma nesunkia ir gydymas kortikosteroidais nerekomenduojamas. [5]

GAHS skalėje naudojamas paciento amžius, leukocitų kiekis, šlapalo, bendro bilirubino koncentracija ir protrombino laikas. Gydymas kortikosteroidais rekomenduojamas, kai surenkami >9 balai. [21]

## 7. Gydymas

### 7.1. Nemedikamentinis gydymas

Alkoholinio hepatito gydymas priklauso nuo ligos sunkumo laipsnio. [22] Lengvo ir vidutinio laipsnio AH dažniausiai gydomas konservatyviai: nutraukiant alkoholio vartojimą ir stebint dėl galimo komplikacijų išsivystymo. Jei alkoholio vartojimas, esant AH nenutraukiamas, didėja visceralinio kraujavimo, ascito, hepatinės encefalopatijos išsivystymo ir mirties tikimybė. [23] AH pacientų mityba dažnai yra nepakankama, todėl būtina užtikrinti pakankamą kalorijų kiekio suvartojimą. Tyrimai parodė, kad maisto papildai, potencialiai mažinantys oksidacinį stresą (beta-karotinas, vitaminai A, C, E ir selenas) gali pagerinti pacientų, gydomų medikamentais, klinikinės išeitis. [24]

Tarptautinių organizacijų klinikinės gairės pabrėžia priklausomybės alkoholiui gydymo

svarbą, siekiant išvengti su alkoholio vartojimu susijusių ligų, tarp jų ir AH, pasikartojimo. Visiškas alkoholio vartojimo nutraukimas yra vienas svarbiausių AH gydymo tikslų, nes esant atkryčiui, didėja šia liga sergančių pacientų mirtingumas. [25]

### 7.2. Medikamentinis gydymas

Pacientų, sergančių sunkios formos AH, mirtingumas yra reikšmingai didesnis, lyginant su tais pacientais, kurie serga lengva arba vidutine ligos forma. Tačiau sunkia forma sergantiems pacientams yra mažas medikamentinio gydymo galimybių pasirinkimas, kuris skiriamas greta alkoholio vartojimo nutraukimo. Vienas iš vaistų, turinčių sisteminę priešuždegiminę poveikį, yra kortikosteroidai. [3] 2018 metais atliktoje meta-analizėje, į kurią įtraukta 16 klinikinių tyrimų, buvo padaryta išvada, kad kortikosteroidai turi tik nedidelį poveikį trumpalaikiam išgyvenamumui, sergant alkoholiniu hepatitu. [26] Be to, gydymas kortikosteroidais netinkamas esant infekcijoms, todėl reikšmingai daliai pacientų, sergančių šia liga, negali būti skiriamas. Apie 20 proc. pacientų, sergančių AH, serga ir hepatitu C. [27] Kitos infekcijos (bakterinis peritonitas, pneumonija, celiulitas, šlapimo takų infekcijos), sergant sunkia AH forma, stacionarizavimo metu nustatomos daugiau nei 26 proc. pacientų. Skyrus gydymą kortikosteroidais, bakterinė infekcija išsivysto daugiau nei 23 proc. pacientų. [28]

Tyrimai rodo, kad N-acetilcisteino skyrimas kartu su kortikosteroidais sumažino ankstyvųjų komplikacijų (infekcijos, hepatorenalinio sindromo) dažnį, lyginant su kortikosteroidų skyrimu be papildomų medikamentų. [29] Yra duomenų, kad prednizolono skyrimas kartu su

N-acetilcisteinu pagerina vieno mėnesio išgyvenamumą, sergant AH, lyginant su kontroline grupe. Vis dėlto neįrodyta, kad N-acetilcisteinas pagerina 6 mėnesių išgyvenamumą. [23]

Kai kurie tyrimai rodo, kad pentoksifilino skyrimas gali pagerinti sunkia AH sergančių pacientų išgyvenamumą lyginant su placebo grupe. [30] Tačiau remiantis vėliau atliktų tyrimų rezultatais, pentoksifilino poveikis išgyvenamumui nepasitvirtino. [31] Atsižvelgiant į AH patogenezėje reikšmingą hepatocitų pažeidimą, ligos gydymui gali būti skiriamas granulocitų kolonijas stimuliuojantis faktorius (G-KSF). Atlikus tyrimą, kuriame lygintas pentoksifilino ir pentoksifilino kartu su G-KSF poveikis, sergant sunkia AH forma, nustatyta, kad kombinuotas gydymas padidino 90 dienų išgyvenamumą. [32] Tačiau prieš rekomenduojant G-KSF skyrimą klinikinėje praktikoje reikalingi tolimesni tyrimai. [33]

### 7.3. Kepenų transplantacija

Kepenų transplantacija yra kitas efektyvus AH gydymo metodas. Klinikiniai tyrimai parodė, kad ankstyva kepenų transplantacija pacientams, kuriems gydymas kortikosteroidais nėra veiksmingas, reikšmingai pagerina išgyvenamumą, lyginant su pacientais, kuriems ankstyva transplantacija nebuvo atlikta. [34] Nors tai yra efektyvi priemonė, gerinanti klinikines išėitis, kepenų transplantacija turi trūkumų ir negali būti pagrindinis gydymo metodas visiems sunkia AH forma sergantiems pacientams. Donorų trūkumas, ligos recidyvas po transplantacijos, ilgalaikio alkoholio vartojimo sukeltos gretutinės ligos blogina transplantacijos klinikines išėitis. Be to, AH yra ūmi būklė, sukelianti encefalopatiją ir didelį mirtingumą.

Šia liga sergančių pacientų bendra būklė dažnai yra per sunki dalyvauti priklausomybių gydymo programose. Prieš atliekant transplantaciją, šios programos yra privalomos, sergant kitomis su alkoholio vartojimu susijusiomis ligoms (pvz., kepenų ciroze). [34]

### 8. Prognozė

Prognostiniai AH veiksniai yra encefalopatija, inkstų funkcijos nepakankamumas, koaguliopatija (atsižvelgiant į protrombino laiką), serumo bilirubino koncentracija. [4] Tiksliau ligos išėitis galima prognozuoti pagal MELD (Model For End-stage Liver Disease) skalę – jei taškų skaičius yra 21 arba daugiau, 90 dienų mirtingumo tikimybė yra 20 proc. Ligos prognozė taip pat priklauso nuo ligos sunkumo. Esant sunkiai AH formai (DF>32) mirtingumas gali siekti 30-60 proc., o nesunkaus (DF<32) AH prognozuojamas mirtingumas yra 10 proc. [5] Literatūros duomenimis, trumpalaikis išgyvenamumas/prognozė priklauso nuo kepenų funkcijos atsistatymo. Didesnis nei 6 mėnesių išgyvenamumas (sunkios formos) labiausiai priklauso nuo visiško alkoholio nevartojimo. [35,36]

### 9. Išvados

Alkoholinis hepatitas pasireiškia ūmiai: gelta, pykinimu, vėmimu, anoreksija, karščiavimu, pilvo skausmu. Svarbu teisingai surinkti paciento gyvenimo anamnezę: alkoholio vartojimas moterims >40 g, vyrams >60 g gryno alkoholio per dieną, šešis ir daugiau mėnesių, o alkoholio vartojimo nutraukimas ne vėliau kaip 60 d. prieš geltos pasireiškimą. Kraujo laboratoriniuose tyrimuose matomas AST, bendro bilirubino koncentracijos padidėjimas, AST/ALT santykis >1,5. Kai

kuriais atvejais svarbu alkoholinį hepatitą patvirtinti histologiškai.

Pagrindinis AH gydymo metodas yra visiškas alkoholio vartojimo nutraukimas ir pakankamos mitybos užtikrinimas. Kortikosteroidai skiriami esant sunkiai ligos formai. Papildomos gydymo galimybės apima N-acetilcisteino, granulocitų kolonijas stimuliuojančio faktoriaus skyrimą, o pentoksifilino veiksmingumas mažai tikėtinas. Nesant atsako į gydymą, veiksminga ankstyva kepenų transplantacija. Vienas pagrindinių AH gydymo tikslų – priklausomybės alkoholiui gydymas ir visiška abstinencija.

#### 10. Literatūra

- Harmful use of alcohol [Prieiga per internetą]. World Health Organization. [cituojama pagal 2021 m. balandžio 6 d.]. Available at: [https://www.who.int/health-topics/alcohol#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/alcohol#tab=tab_1)
- Griswold MG, Fullman N, Hawley C, Arian N, Zimsen SRM, Tymeson HD, et al. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990-2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*. 2018 m. rugsėjo 22 d.;392(10152):1015–35.
- Schrawat TS, Liu M, Shah VH. The knowns and unknowns of treatment for alcoholic hepatitis. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*. 2020 m.;5(5):494–506.
- Thursz M, Morgan TR. Treatment of Severe Alcoholic Hepatitis. *Gastroenterology*. 2016 m.;150(8):1823–34.
- Hosseini N, Shor J, Szabo G. Alcoholic Hepatitis: A Review. T. 54, Alcohol and Alcoholism. Oxford University Press; 2019. p. 408–16.
- Crabb DW, Bataller R, Chalasani NP, Kamath PS, Lucey M, Mathurin P, et al. Standard Definitions and Common Data Elements for Clinical Trials in Patients with Alcoholic Hepatitis: Recommendation from the NIAAA Alcoholic Hepatitis Consortia. T. 150, *Gastroenterology*. W.B. Saunders; 2016. p. 785–90.
- Chiba T, Seki A, Aoki R, Ichikawa H, Negishi M, Miyagi S, et al. *Bmi1* promotes hepatic stem cell expansion and tumorigenicity in both *Ink4a/Arf* -dependent and -independent manners in Mice. *Hepatology*. 2010 m. rugsėjo 1 d.;52(3):1111–23.
- Betrapally NS, Gillevet PM, Bajaj JS. Changes in the Intestinal Microbiome and Alcoholic and Nonalcoholic Liver Diseases: Causes or Effects? *Gastroenterology*. 2016 m. birželio 1 d.;150(8):1745-1755.e3.
- Keshavarzian A, Fields JZ, Vaeth J, Holmes EW. The Differing Effects of Acute and Chronic Alcohol on Gastric and Intestinal Permeability. *The American Journal of Gastroenterology*. 1994 m. gruodžio 1 d.;89(12):2205–11.
- Szabo G, Petrasek J. Inflammation activation and function in liver disease. T. 12, *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. Nature Publishing Group; 2015. p. 387–400.
- McClain C, Barve S, Joshi-Barve S, Song Z, Deaciuc I, Chen T, et al. Dysregulated Cytokine Metabolism, Altered Hepatic Methionine Metabolism and Proteasome Dysfunction in Alcoholic Liver Disease.

- Alcoholism: Clinical & Experimental Research. 2005 m. lapkričio;29(Supplement):180S-188S.
12. Im GY. Acute Alcoholic Hepatitis. T. 23, Clinics in Liver Disease. 2019. p. 81–98.
  13. Singal AK, Bataller R, Ahn J, Kamath PS, Shah VH. ACG clinical guideline: Alcoholic liver disease. T. 113, American Journal of Gastroenterology. Nature Publishing Group; 2018. p. 175–94.
  14. Singal AK, Kodali S, Vucovich LA, Darley-Usmar V, Schiano TD. Diagnosis and Treatment of Alcoholic Hepatitis: A Systematic Review. T. 40, Alcoholism: Clinical and Experimental Research. Blackwell Publishing Ltd; 2016. p. 1390–402.
  15. Han SHB, Rice S, Cohen SM, Reynolds TB, Fong TL. Duplex Doppler ultrasound of the hepatic artery in patients with acute alcoholic hepatitis. Journal of Clinical Gastroenterology. 2002 m.;34(5):573–7.
  16. Basra G, Basra S, Parupudi S. Symptoms and signs of acute alcoholic hepatitis. World Journal of Hepatology. 2011 m.;3(5):118–20.
  17. Michelena J, Altamirano J, Abraldes JG, Affò S, Morales-Ibanez O, Sancho-Bru P, et al. Systemic inflammatory response and serum lipopolysaccharide levels predict multiple organ failure and death in alcoholic hepatitis. Hepatology. 2015 m. rugsėjo 1 d.;62(3):762–72.
  18. Marik PE, Taeb AM. SIRS, qSOFA and new sepsis definition. T. 9, Journal of Thoracic Disease. AME Publishing Company; 2017. p. 943–5.
  19. Altamirano J, Miquel R, Katoonizadeh A, Abraldes JG, Duarte-Rojo A, Louvet A, et al. A histologic scoring system for prognosis of patients with alcoholic hepatitis. Gastroenterology. 2014 m.;146(5).
  20. Lucey MR, Mathurin P, Morgan TR. Alcoholic Hepatitis. New England Journal of Medicine. 2009 m. birželio 25 d.;360(26):2758–69.
  21. Forrest EH, Evans CDJ, 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 m. rugpjūčio 1 d.;54(8):1174–9.
  22. Liu M, Shah VH. An Official Learning Resource of AASLD review new Prospects for Medical Management of acute alcoholic Hepatitis. 2019.
  23. Crabb DW, Im GY, Szabo G, Mellinger JL, Lucey MR. Diagnosis and Treatment of Alcohol-Associated Liver Diseases: 2019 Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2020 m.;71(1):306–33.
  24. Fiolla AD, Israelsen M, Hamberg O, Krag A, Gluud LL. Nutritional therapy in cirrhosis or alcoholic hepatitis: A systematic review and meta-analysis. T. 35, Liver International. Blackwell Publishing Ltd; 2015. p. 2072–8.
  25. Szabo G, Kamath PS, Shah VH, Thursz M, Mathurin P. Alcohol-Related Liver Disease: Areas of Consensus, Unmet Needs and Opportunities for Further Study. T. 69, Hepatology. John Wiley and Sons Inc.; 2019. p. 2271–83.
  26. Louvet A, Thursz MR, Kim DJ, Labreuche J, Atkinson SR, Sidhu SS, et al.



- Corticosteroids Reduce Risk of Death Within 28 Days for Patients With Severe Alcoholic Hepatitis, Compared With Pentoxifylline or Placebo—a Meta-analysis of Individual Data From Controlled Trials. *Gastroenterology*. 2018 m. rugpjūčio 1 d.;155(2):458-468.e8.
27. Shoreibah M, Anand BS, Singal AK. Alcoholic hepatitis and concomitant hepatitis C virus infection. *World Journal of Gastroenterology*. 2014 m. rugsėjo 14 d.;20(34):11929–34.
  28. Louvet A, Wartel F, Castel H, Dharancy S, Hollebecque A, Canva-Delcambre V, et al. Infection in Patients With Severe Alcoholic Hepatitis Treated With Steroids: Early Response to Therapy Is the Key Factor. *Gastroenterology*. 2009 m.;137(2):541–8.
  29. Nguyen-Khac E, Thevenot T, Piquet M-A, Benferhat S, Gorla O, Chatelain D, et al. Glucocorticoids plus N -Acetylcysteine in Severe Alcoholic Hepatitis . *New England Journal of Medicine*. 2011 m. lapkričio 10 d.;365(19):1781–9.
  30. 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 m.;119(6):1637–48.
  31. Thursz MR, Richardson P, Allison M, Austin A, Bowers M, Day CP, et al. Prednisolone or Pentoxifylline for Alcoholic Hepatitis. *New England Journal of Medicine*. 2015 m. balandžio 23 d.;372(17):1619–28.
  32. Singh V, Sharma AK, Narasimhan RL, Bhalla A, Sharma N, Sharma R. Granulocyte colony-stimulating factor in severe alcoholic hepatitis: A randomized pilot study. *American Journal of Gastroenterology*. 2014 m. rugsėjo 11 d.;109(9):1417–23.
  33. Moreau R, Rautou PE. Editorial: G-CSF therapy for severe alcoholic hepatitis: Targeting liver regeneration or neutrophil function? T. 109, *American Journal of Gastroenterology*. Nature Publishing Group; 2014. p. 1424–6.
  34. Mathurin P, Moreno C, Samuel D, Dumortier J, Salleron J, Durand F, et al. Early Liver Transplantation for Severe Alcoholic Hepatitis. *New England Journal of Medicine*. 2011 m. lapkričio 10 d.;365(19):1790–800.
  35. Altamirano J, López-Pelayo H, Michelena J, Jones PD, Ortega L, Ginès P, et al. Alcohol abstinence in patients surviving an episode of alcoholic hepatitis: Prediction and impact on long-term survival. *Hepatology*. 2017 m. gruodžio 1 d.;66(6):1842–53.
  36. Louvet A, Labreuche J, Artru F, Bouthors A, Rolland B, Saffers P, et al. Main drivers of outcome differ between short term and long term in severe alcoholic hepatitis: A prospective study. *Hepatology*. 2017 m. lapkričio 1 d.;66(5):1464–73.