

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-168-8-41-47

Этиология и клинические особенности синдрома обострения хронической печеночной недостаточности у пациентов с острой декомпенсацией цирроза печени

Дуданова О.П., Павлюкова И.П., Ларина Н.А., Шубина М.Э., Родина А.С.

Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования Петрозаводский государственный университет, г. Петрозаводск, Россия

Etiology and clinical features of acute-on-chronic liver failure in patients with acute decompensation of liver cirrhosis

O.P. Dudanova, I.P. Pavlyukova, N.A. Larina, M.E. Shubina, A.S. Rodina

Federal State Budgetary Institution of Higher Education Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia

Для цитирования: Дуданова О.П., Павлюкова И.П., Ларина Н.А., Шубина М.Э., Родина А.С. Этиология и клинические особенности синдрома обострения хронической печеночной недостаточности у пациентов с острой декомпенсацией цирроза печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;168(8): 41–47. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-168-8-41-47

For citation: Dudanova O.P., Pavlyukova I.P., Larina N.A., Shubina M.E., Rodina A.S. Etiology and clinical features of acute-on-chronic liver failure in patients with acute decompensation of liver cirrhosis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;168(8): 41–47. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-168-8-41-47

Дуданова Ольга Петровна, профессор, д.м.н., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гигиены

Павлюкова Ирина Петровна, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гигиены

Ларина Надежда Алексеевна, к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гигиены

Шубина Марина Эдуардовна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гигиены

Родина Алиса Сергеевна, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гигиены

Olga P. Dudanova, Professor, Doctor of Medical Sciences, head. Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Hygiene; Scopus Author ID 6603343207, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2613-5694>

Irina P. Pavlyukova, assistant of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Hygiene

Nadezhda A. Larina, Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Hygiene

Marina E. Shubina, PhD, Associate Professor of the Department of Propedeutics of Internal Diseases and Hygiene

Alisa S. Rodina, assistant of the Department of Propedeutics of Internal Diseases and Hygiene

✉ **Corresponding author:****Дуданова Ольга Петровна**Olga P. Dudanova
odudanova@gmail.com

Резюме

Цель — определение этиологии и клинических особенностей обострения хронической печеночной недостаточности (ОХПН) у больных с острой декомпенсацией цирроза печени (ЦП).

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ клинических особенностей ОХПН у 71 больного ЦП, умершего в течение 28 дней нахождения в стационаре. Определялась этиология ЦП, выполнялись традиционные клинико-лабораторные и инструментальные исследования, рассчитывались шкалы chronic liver failure organ failure score (CLIF OF S), chronic liver failure-consortium acute-on-chronic liver failure score (CLIF-C ACLF S), model for end stage liver disease score (MELD S) и Чайлд-Пью.

Результаты. Алкогольный генез ЦП выявлялся у 63,4% пациентов, алкогольный в сочетании с метаболическим (НАЖБП) — у 15,5%, алкогольный в сочетании с вирусным — у 4,2%, метаболический — у 1,4%, вирусный — у 4,2%, аутоиммунный — у 1,4%, лекарственный — у 1,4%, неуточненный — у 8,5%. Триггерами развития ОХПН являлись активная алкоголизация у 39,4% больных, бактериальная инфекция — у 19,7%, кровотечение из вен пищевода — у 15,5%, реактивация HCV-инфекции — у 4,2%, аутоиммунная атака — у 1,4%. ОХПН-1 выявлялась у 26,8%, ОХПН-2 — у 19,7%, ОХПН-3 — у 53,5% больных. Частота органной недостаточности составила: печеночной — 73,2%, почечной — 54,9%, коагуляционной — 54,9%, церебральной — 21,6%, циркуляторной — 18,3%, дыхательной — 11,3%. CLIF OF S, CLIF-C ACLF S достоверно возрастали уже при ОХПН-2, а MELD и Чайлд-Пью — только при ОХПН-3.

Заключение. У большинства больных (63,4%) ЦП с признаками ОХПН выявлялся алкогольный генез поражения печени и триггером развития ОХПН являлась активная алкоголизация (39,4%). Наиболее частым клиническим проявлением ОХПН являлась печеночная недостаточность (73,2%), почечная (54,9%) и коагуляционная (54,9%). CLIF OF S, CLIF-C ACLF S имели лучшую диагностическую и прогностическую значимость по сравнению с MELD S и Чайлд-Пью.

Ключевые слова: обострение хронической печеночной недостаточности, острая декомпенсация цирроза печени, шкалы CLIF OF, CLIF-C ACLF, MELD, Чайлд-Пью

Summary

The aim — to determine the etiology and clinical features of the acute-on-chronic liver failure (ACLF) in patients with acute decompensation of liver cirrhosis (LC).

Materials and methods. A retrospective analysis of the clinical features of ACLF was performed in 71 patients with LC, who died within 28 days of hospital stay. The etiology of the LC was determined, traditional clinical, laboratory and instrumental data were performed, the chronic liver failure organ failure score (CLIF OF S), chronic liver failure-consortium acute-on-chronic liver failure score (CLIF-C ACLF S), model for end stage liver disease score (MELD S) and Child-Pugh score (Ch-P S) were calculated.

Results. Alcoholic genesis of LC was detected in 63.4% of patients, alcoholic in combination with metabolic (NAFLD) — in 15.5%, alcoholic in combination with viral — in 4.2%, metabolic — in 1.4%, viral — in 4.2%, autoimmune — in 1.4%, drug — in 1.4%, unidentifiable — in 8.5%. Triggers for the development of ACLF were active alcoholism in 39.4% of patients, bacterial infection in 19.7%, esophageal bleeding in 15.5%, active HCV infection in 4.2%, autoimmune attack in 1.4%. ACLF grade 1 was revealed in 26.8%, ACLF grade 2 — in 19.7%, ACLF grade 3 — in 53.5% of patients. The frequency of organ failures were: liver — 73.2%, kidney — 54.9%, coagulation — 54.9%, cerebral — 21.6%, circulation — 18.3%, lungs — 11.3%. CLIF OF S, CLIF-C ACLF S significantly increased already at ACLF grade 2, and MELD S and Ch-P S — only at ACLF grade 3.

Conclusion. The alcoholic genesis of LC was revealed in the most patients (63.4%) and active alcoholism was the trigger for ACLF development (39.4%). The most frequent clinical manifestations of ACLF were liver failure (73.2%), kidney (54.9%) and coagulation (54.9%). CLIF OF S, CLIF-C-ACLF S had better diagnostic and prognostic significance than MELD S and Ch-P S.

Key words: acute-on-chronic liver failure, acute decompensation of liver cirrhosis, CLIF OF, CLIF-C ACLF, MELD, child-pugh

Обострение хронической печеночной недостаточности (ОХПН) является наиболее частой причиной летальных исходов у пациентов с острой декомпенсацией цирроза печени (ЦП). В англоязычной литературе данный синдром переводится как «острая на хроническую печеночную недостаточность» — «Acute-on-Chronic Liver Failure (ACLF)» [1]. Выявление и стратификация ее имеет важное диагностическое и прогностическое значение, позволяя объективно оценить тяжесть состояния пациента, планировать объем интенсивной терапии, целесообразность трансплантации печени, вероятность летального исхода в ближайшие и отдаленные сроки. Существует более 13 определений ОХПН, предложенных различными гастроэнтерологическими сообществами, наиболее оптимальным является определение, принятое Европейским обществом по изучению печени на основании исследования CANONIC [1, 2, 3]. ОХПН — синдром, характеризующийся острой декомпенсацией цирроза печени с развитием недостаточности одного или нескольких органов и систем (печени, почек, мозга, легких, системной циркуляции, коагуляции), ассоциированный с высокой 30–40% смертностью в ближайшие 28 дней. Определение ОХПН североамериканского консорциума аналогично европейскому и подразумевает сочетание 2 или более внепеченочных органных недостаточностей у больных ЦП [4, 5]. Азиатская ассоциация по изучению печени определяет ОХПН как острую печеночную недостаточность, манифестирующую желтухой, коагулопатией, в течение 4 недель осложняющуюся асцитом и/или энцефалопатией у пациентов с предварительно диагностированным или недиагностированным хроническим заболеванием печени/циррозом печени и ассоциированным с высокой 28-дневной смертностью [6]. Незначительная разница в критериях

ОХПН европейскими, североамериканскими и азиатскими учеными является постоянным предметом дискуссии на страницах журнала [7, 8, 9]. Мы в работе используем рекомендации Европейской ассоциации по изучению печени, которая в качестве предшествующих развитию ОХПН факторов рассматривает алкоголь, лекарства, бактериальную инфекцию, гепатотропную вирусную инфекцию, травму, хирургическое вмешательство и кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода. Согласно числу пораженных органов ОХПН градируется на 3 степени: 1 — только почечная недостаточность или единственная непеченочная недостаточность, если ассоциирована с ренальной дисфункцией и/или церебральной дисфункцией; 2 — недостаточность двух органов или систем; 3 — недостаточность ≥ 3 органов и систем. Вероятность летального исхода в течение 28 дней по мере прогрессирования ОХПН от 1 до 3 степени возрастает с 23% до 74%. Степень недостаточности органов оценивается в баллах по шкале CLIF-C OF score (Chronic Liver Failure — Consortium Organ Failure). Печеночная недостаточность оценивается в 1 балл при уровне билирубина < 6 мг/дл, в 2 балла при уровне билирубина ≥ 6 мг/дл, но < 12 мг/дл и в 3 балла при уровне билирубина ≥ 12 мг/дл. Почечная недостаточность оценивалась в 1 балл при уровне креатинина < 2 мг/дл, в 2 балла при уровне креатинина ≥ 2 мг/дл, но < 3 мг/дл и в 3 балла — при уровне креатинина ≥ 3 мг/дл. Церебральная недостаточность оценивается в 1 балл при энцефалопатии 0, в 2 балла — при энцефалопатии 1–2 степени и в 3 балла — при энцефалопатии 3–4 степени. Недостаточность свертывающей системы оценивается в 1 балл при МНО < 2 , в 2 балла — при МНО $\geq 2,0$, но $< 2,5$ и в 3 балла — при МНО $\geq 2,5$. Циркуляторная недостаточность оценивается в 1 балл при АД ≥ 70 мм рт. ст., в 2 балла — при

АД <70 мм рт. ст. и в 3 балла — при использовании вазопрессоров. Дыхательная недостаточность оценивается в 1 балл при $SpO_2/FiO_2 >357$, в 2 балла — при $SpO_2/FiO_2 >214$, но ≤ 357 , в 3 балла — при $SpO_2/FiO_2 \leq 214$ [1].

В основе патогенеза ОХПН лежит выраженная системная воспалительная реакция на патогенные бактериальные, вирусные антигены и биологические структуры, образующиеся при гибели печеночных клеток, с последующим иммунным параличом и развитием полиорганной недостаточности. Иммунные дефекты проявляются в тяжелой функциональной недостаточности нейтрофилов и моноцитов, повышенном риске инфекций и недостаточности органов [10, 11]. Образующиеся провоспалительные цитокины и метаболиты негативно влияют на сосудистое микроциркуляторное русло, ухудшают перфузию почек и других тканей, способствуя их дисфункции, вызывают некроз и апоптоз клеток [12].

Европейские и азиатские авторы отмечают значительную разницу в этиологической структуре ЦП с ОХПН. В Азии частой причиной данного синдрома является активация вирусной гепатотропной инфекции (вируса гепатита В, С, Е) — у 52–67–80% больных [13, 14, 15]. В Европе, напротив, преобладает алкогольный генез поражения печени — у 52–79% пациентов [1–3]. Выяснение этиологии ЦП крайне важно, так как она может

существенно влиять на клиническое течение ОХПН и ее исходы.

В качестве триггеров развития ОХПН многие авторы отмечают бактериальную инфекцию и активный алкоголизм [1–3, 16, 17], реже — кровотечение из варикозных вен пищевода [4], активацию вирусной инфекции [13], прием гепатотоксичных лекарств [18], но нередко непосредственных предшествующих негативных факторов не удается обнаружить [1–3, 19]. Очаги инфекции, провоцирующие ОХПН, также отличаются по локализации: одни авторы чаще обнаруживают инфекцию мочевыводящих путей, другие — асцит-перитонит или патологию органов дыхания или мягких тканей [18–21]. Гетерогенны не только этиология, провоцирующие факторы, но и клинические проявления, комбинации органных недостаточностей, предикторные биомаркеры при ОХПН. Исследования по синдрому ОХПН начались относительно недавно, и существует необходимость в расширении знаний и информации о причинах и триггерах его развития, особенностях патофизиологии, клиники, диагностики данного синдрома среди пациентов различных регионов мира.

Целью исследования явилось определение этиологической структуры и клинических особенностей синдрома ОХПН у больных с острой декомпенсацией цирроза печени.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ особенностей развития ОХПН у 71 больного с острой декомпенсацией ЦП, умерших в сроки от 1 до 28 суток с момента госпитализации в терапевтический стационар. Мужчин было 38 (53,5%), женщин 33 (46,5%), средний возраст составил $57,6 \pm 10,9$ (27–88) года. Диагноз ЦП устанавливался на основании общепринятых клинических, лабораторных и инструментальных данных (абдоминальной сонографии, эзофагогастроскопии), у 25 (35,2%) пациентов — данных патологоанатомического и морфологического исследования. Алкогольный генез цирроза печени устанавливался с учетом анамнестических данных об употреблении алкоголя более 30 г/день в пересчете на чистый этанол для мужчин и более 20 г/день для женщин, при наличии алкогольных стигм и признаков алкогольного поражения других органов. Вирусная этиология ЦП подтверждалась при обнаружении HBsAg, HBeAg, AbHCV IgM, IgG, выявлении геномов вирусов гепатита В и С методом полимеразной цепной реакции. Аутоиммунное поражение печени устанавливалось при обнаружении высокого титра антител к ядрам и митохондриям — ANA и AMA. Неалкогольная жировая болезнь печени диагностировалась у больных с ожирением, сахарным диабетом 2 типа после исключения алкогольного, вирусного, аутоиммунного генеза поражения печени. Лекарственный генез поражения печени устанавливался на основании анамнестических данных об употреблении гепатотоксичных препаратов. Острая декомпенсация ЦП устанавливалась согласно критериями CANONIC [1–3]: при быстром

ухудшении состояния пациента и развитии асцита 2–3 степени в течение последних 2–4 недель, энцефалопатии, желтухи, кровотечения из варикозных вен пищевода, бактериальной инфекции, активации гепатотропной вирусной инфекции. Степень ОХПН (ACLF-Grade), индекс органных недостаточностей (CLIF Organ Failure score), индекс ОХПН (CLIF-C ACLF score) рассчитывались с помощью калькулятора (<http://www.efclif.com/scientific-activity/score-calculators/clif-c-aclf>). Определялись прогностические шкалы Чайлд-Пью и MELD, последняя — с помощью калькулятора (<http://www.mayoclinic.org/meld>). Все показатели вычислялись в первые 2 суток пребывания пациента в стационаре и в последующем при появлении новых признаков органных недостаточностей. Пациенты получали гепатотропные препараты, диуретики, дюфалак, бета-блокаторы, по показаниям — вазопрессоры, глюкокортикоиды, антибактериальные средства. При кровотечении из варикозно расширенных вен пищевода устанавливался зонд Блэкмора, выполнялось переливание свежзамороженной плазмы, эритроцитарной массы. При дыхательной недостаточности проводилась искусственная вентиляция легких. Никому из пациентов не проводилось экстракорпоральных методов лечения (гемодиализа, альбуминового диализа) и трансплантации печени. Статистическая обработка данных выполнялась с использованием программы «Statgraph2.1». При сравнении групп использовался тест Манна-Уитни, значения $p < 0,05$ рассматривались как статистически значимые.

Результаты

Среди обследованных пациентов преобладал ЦП алкогольной этиологии — у 45 (63,4%), смешанной — алкогольной в сочетании с метаболической (НАЖБП) — у 11 (15,5%), алкогольной в сочетании с вирусной — у 3 (4,2%), только вирусной — у 3 (4,2%), только метаболической (НАЖБП) — у 1 (1,4%), аутоиммунной — у 1 (1,4%), лекарственной — у 1 (1,4%) и неуточненной этиология осталась у 6 (8,5%) пациентов (табл. 1). Все пациенты поступили с признаками острой декомпенсации ЦП. Чаще всего выявлялись сочетанные признаки острой декомпенсации: асцит 2–3 степени + печеночная энцефалопатия — у 30 (52,1%) больных, на втором месте — только энцефалопатия — у 23 (32,4%), кровотечение из варикозных вен пищевода — у 11 (15,5%) и только асцит — у 6 (8,5%).

Триггерами развития острой декомпенсации ЦП и ОХПН явились активная алкоголизация в течение последних 3 месяцев — у 28 (39,4%), острый алкогольный гепатит — у 6 (8,5%), бактериальная инфекция — у 14 (19,7%), кровотечение из ВРВП — у 11 (15,5%), активация HCV-инфекции — у 3 (4,2%), аутоиммунная атака — у 1 (1,4%), прием цитостатических препаратов — у 1 (1,4%), хирургическая операция — у 1 (1,4%), неизвестной причина осталась у 7 (9,9%) пациентов (табл. 2).

Среди 14 пациентов с бактериальной инфекцией у 8 (57,1%) диагностирована пневмония, у 3 (21,4%) — асцит-перитонит, у 1 — (7,1%) гнойный синусит, осложненный менингитом, у 1 (7,1%) — пиелонефрит, у 1 (7,1%) — инфекция мягких тканей.

По частоте обнаружения органических недостаточностей на первом месте стояла печеночная недостаточность — у 52 (73,2%) пациентов, затем с одинаковой частотой почечная недостаточность и недостаточность свертывающей системы — у 39 (54,9%), церебральная недостаточность — у 15 (21,6%), циркуляторная — у 13 (18,3%), дыхательная — у 8 (11,3%) пациентов (табл. 3).

В зависимости от степени ОХПН распределение пациентов было следующим: ОХПН-1 выявлялась — у 19 (26,8%), ОХПН-2 — у 14 (19,7%) и ОХПН-3 — у 38 (53,5%) пациентов. ОХПН-1 была обусловлена только одной почечной недостаточностью — у 2 (10,5%), печеночной в сочетании с дисфункцией почек или мозга — у 12 (63,2%) и нарушением коагуляции с дисфункцией почек или мозга — у 5 (26,3%) больных (табл. 4). ОХПН-2 была обусловлена сочетанием печеночной и почечной недостаточности у 7 (50,0%) пациентов, сочетанием печеночной и коагуляционной недостаточности — у 4 (28,6%) и печеночной и церебральной — у 3 (21,4%) пациентов (табл. 5).

ОХПН-3 выявлялась у 38 пациентов: сочетание недостаточности 4 органов и систем (печеночной, почечной, нарушением свертываемости крови и циркуляции) выявлялось у 5 (13,2%) пациентов; у остальных было сочетание недостаточности 3 органов и систем: печеночная, почечная и коагуляционная недостаточность — у 13 (34,2%), почечная, церебральная и коагуляционная — у 12 (31,6%), печеночная, легочная и циркуляторная — у 8 (21,0%) (табл. 6).

Таблица 1.

Этиологическая структура цирроза печени с острой декомпенсацией и ОХПН

Table 1.

Etiological structure of liver cirrhosis with acute decompensation and ACLF

Этиология ЦП	Число пациентов, n	%
Алкогольная	45	63,4
Алкогольная + вирусная	3	4,2
Алкогольная + метаболическая (НАЖБП)	11	15,5
Вирусная	3	4,2
Метаболическая (НАЖБП)	1	1,4
Аутоиммунная (ПБЦ + АИГ)	1	1,4
Лекарственная	1	1,4
Неуточненная	6	8,5
Итого	71	100,0

Таблица 2.

Триггеры развития ОХПН у пациентов ЦП

Table 2.

Triggers for the development of ACLF in patients with LC

Триггер	Число пациентов, n	%
Алкоголизация в течение 1–3 месяцев	27	39,4
Острый алкогольный гепатит	6	8,5
Вирусная инфекция	3	4,2
Кровотечение из ВРВ пищевода	11	15,5
Бактериальная инфекция	14	19,7
Аутоиммунная атака	1	1,4
Прием лекарственных средств	1	1,4
Хирургическая операция	1	1,4
Неуточненная причина	7	9,9

Таблица 3.

Частота обнаружения недостаточности органов и систем у больных ЦП с признаками ОХПН

Table 3.

The frequency of detection of organ failure in patients with LC with signs of ACLF

	Число больных	%
Печеночная недостаточность	52	73,2
Почечная недостаточность	39	54,9
Недостаточность свертывающей системы	39	54,9
Церебральная недостаточность	15	21,6
Недостаточность циркуляции	13	18,3
Дыхательная недостаточность	8	11,3
Сочетание недостаточности различных органов и систем	52	73,2

Вид ОХПН	Только почечная нед	Печеночная недостаточность		Нарушение коагуляции		Итого
		С дисфункцией почек	С энцефалопатией	С дисфункцией почек	С энцефалопатией	
Число больных, n	2	7	5	3	2	
Итого, n (%)	2 (10,5%)	12 (63,2%)		5 (26,3%)		19 (100,0%)

Таблица 4.
Виды органной недостаточности у пациентов ОХПН-1

Table 4.
Types of organ failure in patients with ACLF-1

Вид органной недостаточности	Печеночная + почечная	Печеночная + коагуляционная	Печеночная + церебральная	Итого
Число больных, n (%)	7 (50,0%)	4 (28,6%)	3 (21,4%)	14 (100,0%)

Таблица 5.
Виды органной недостаточности у больных с ОХПН-2

Table 5.
Types of organ failure in patients with ACLF-2

Вид органной недостаточности	Печеночная + почечная + нарушение коагуляции и циркуляции	Печеночная + почечная + коагуляции	Почечная + церебральная + нарушение коагуляции	Печеночная + легочная + нарушение циркуляции	Итого

Таблица 6.
Виды органной недостаточности у больных с ОХПН-3

Table 6.
Types of organ failure in patients with ACLF-3

Степени ОХПН/сроки летальных исходов	1-я неделя	2-3 неделя	4-я неделя
ОХПН 1 степени	3	6	10
ОХПН 2 степени	8	6	0
ОХПН 3 степени	28	10	0
Итого	39 (54,9%)	22 (31,0%)	10 (14,1%)

Таблица 7.
Распределение пациентов циррозом печени с ОХПН по срокам летальных исходов

Table 7.
The distribution of patients with liver cirrhosis with ACLF by the deadlines

Показатели	ОХПН-1, n=19	ОХПН-2, n=14	ОХПН-3, n=38
Возраст, годы	58,9±10,9	59,4±9,9	55,1±12,9
АЛАТ, Ед/л	51,4±36,3	78,1±51,2	72,2±57,5
АСАТ, Ед/л	93,5±46,1	247,7±229,1	206,8±120,7 *
ГГТП, Ед/л	145,5±127,3	398,4±154,0	622,2±328,1*
ЩФ, Ед/л	219,5±165,3	241,5±295,5	178,7±90,9
СРП, мг/л	45,5±25,5	127,2±39,5*	139,5±59,9*
Билирубин, мг/дл (мкмоль/л)	11,2±3,2 (191,5±54,7)	11,5±3,0 (196,7±51,3)	9,6±5,2 (164,2±94,1)
Креатинин, мг/дл (мкмоль/л)	1,78±0,3 (157,4±26,5)	2,2±1,0 (194,5±88,4)	2,4±0,9* (212,2±79,6)*
МНО	2,0±0,4	1,9±0,6	2,6±0,4*
Лейкоциты, n×10 ⁹ /л	10,0±3,8	13,9±9,9	14,9±5,9*
Тромбоциты, n×10 ⁹ /л	93,2±39,4	121,8±54,8	82,2±55,3**
Na, ммоль/л	134,3±4,9	137,3±7,4	131,1±4,5*
Альбумин, г/л	25,5±0,92,9	22,1±3,0	24,4±3,2
Среднее АД, мм рт. ст.	110,9±23,5	114,4±15,7	91,6±21,9 *
Чайлд-Пью, баллы	9,4±1,6	9,8±1,8	11,8±1,3*
MELD, баллы	28,6±5,8	31,6±5,2	35,1±1,6*
CLIF OF score, баллы	9,5±0,5	10,5±0,7*	13,2±1,5*
CLIF-C ACLF score, баллы	50,6±3,2	57,0±2,9*	61,0±4,1*, **

Таблица 8.
Клинико-лабораторные показатели у пациентов циррозом печени с разными степенями ОХПН (M±m)

Примечание:
* — разница достоверна между ОХПН-1 и ОХПН-3
** — разница достоверна между ОХПН-2 и ОХПН-3.

Table 8.
Clinical and laboratory parameters in patients with liver cirrhosis with different degrees of ACLF (M±m)

Note:
* — the difference is significant between ACLF-1 and ACLF-3
** — the difference is significant between ACLF-2 and ACLF-3.

Летальный исход наступил в течение первой недели госпитализации — у 39 (54,9%) пациентов, в течение 2–3 недели — у 22 (31,0%) и в течение 4-й недели госпитализации — у 10 (14,1%) пациентов (табл. 7). Максимальное число больных, умерших в течение 1-й недели госпитализации, имели ОХПН-3 — 28 пациентов, что составило 71,8% от умерших в данный срок. Максимально длительно (до 4 недель с момента госпитализации) выживали 10 пациентов с ОХПН-1, никто из больных со 2 и 3 степенью ОХПН не дожил до 4 недели пребывания в стационаре.

При анализе клинико-лабораторных данных у больных ОХПН разных степеней была выявлена достоверная разница между пациентами с ОХПН-1 и ОХПН-3 в следующих показателях: уровне аспаратаминотрансферазы (АСАТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), С-реактивного протеина (СРП), креатинина, международного нормализованного отношения (МНО), лейкоцитов, тромбоцитов, Na, среднего артериального давления (АД), индексах Чайлд-Пью, MELD, CLIF OF score, CLIF-C ACLF score (табл. 8). Достоверная разница в показателях шкал CLIF OF score и CLIF-C-ACLF отмечалась, начиная с ОХПН-2.

Обсуждение полученных результатов

Среди обследованных нами пациентов чаще всего выявлялся ЦП алкогольной этиологии — у 63,4% пациентов, а с учетом смешанной этиологии алкогольной и вирусной, алкогольной

и метаболической — в целом у 82,1% пациентов в развитии ЦП играла роль хроническая алкогольная интоксикация. На преобладающий алкогольный фактор у больных ЦП с признаками ACLF указывают и другие авторы [1, 2, 17, 24], которые также нашли алкоголизм у 58–60% больных, а также алкоголизм в сочетании с вирусным гепатитом С — еще у 10% [1–3, 16, 17, 18, 22]. В бразильском исследовании алкогольный ЦП выявлялся у 50%, вирусный гепатит С — у 33,3% и неалкогольный стеатогепатит — у 16,7% пациентов [21]. В Китае вирусная этиология ЦП у больных с ОХПН обнаруживалась у 70–82% пациентов, в Индии — у 67–52%, в Корее — у 80%, а алкогольная этиология встречалась значительно реже — у 13%–15%–26% пациентов [13, 14, 15]. В Европе, напротив, преобладал алкогольный генез поражения печени: в Германии — у 52–79% пациентов, в Австрии — у 71%, в Англии — у 65%, а вирусная инфекция выявлялась реже — у 10–23% пациентов [1–3]. Некоторые исследователи и в Индии часто обнаруживали алкогольный генез ЦП с признаками ОХПН — у 58–64,8% больных [16, 17].

Провоцирующим событием в развитии острой декомпенсации ЦП и последующем развитии ОХПН также являлась алкоголизация в течение последних 1–3 месяцев — у 38% обследованных больных, бактериальная инфекция — у 19,7% и кровотечение из вен пищевода — у 15,5%. По данным европейских и индийских авторов на первом месте среди триггеров стояла бактериальная инфекция — у 39,1–48,3–66% [2, 16, 19, 22, 23], затем активный алкоголизм — у 22,9% и кровотечение — у 17,8–37,9% [2, 19], в бразильском исследовании — у 16,7% алкоголизм, у 22,2% — кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода [21]. В североамериканском исследовании у 52% больных провоцирующим событием была реактивация вируса гепатита С и у 15,8% — бактериальная инфекция [4], в китайской работе у 100% причиной острой декомпенсации ЦП была реактивация вируса гепатита В [14]. Невыясненный триггерный фактор в нашем исследовании остался у 9,9%, многие авторы отмечают более высокий процент случаев, когда причина острой декомпенсации остается неуточненной — до 43% [1–3]. В структуре бактериальных инфекций в нашем исследовании первое место занимала пневмония, которая выявлялась у 57,1% и асцит-перитонит — у 21% пациентов. По данным американских авторов, чаще обнаруживалась инфекция мочевыводящих путей — у 28,5%, спонтанный бактериальный перитонит — у 22,5% [4, 5], по данным португальских и китайских авторов — пневмония — у 27,5% [19, 20].

Среди обследованных преобладала ОХПН-3 — у 53,5% с недостаточностью 3–4 органов и систем. Первое место среди органной недостаточности занимала печеночная недостаточность, которая

встречалась у 73,2%, затем с одинаковой частотой почечная и коагуляционная недостаточности — у 54,9% больных. Некоторые авторы отмечают преобладание 1 степени ОХПН среди своих пациентов — у 48,8–72,2% [1, 21]; более частое развитие почечной недостаточности — у 56%–83% [2, 19] и церебральной — у 55,7%, чуть реже печеночной — у 44% [2] и еще реже легочной — у 15,8%–9,9% [1, 4].

По мере прогрессирования степени ОХПН от 1-й до 3-ей отмечался достоверный рост уровней АСАТ, ГГТП, креатинина, МНО, СРП, лейкоцитов, показателей шкал Чайлд-Пью и MELD, снижение уровней тромбоцитов, натрия и АД. Увеличение АСАТ, МНО, показателей шкал Чайлд-Пью, MELD и снижение числа тромбоцитов подтверждало более продвинутое stadium ЦП с нарастающим синдромом портальной гипертензии, при которой чаще возникала ОХПН-3. С прогрессированием ЦП, портальной гипертензии, ухудшалась перфузия почек, возникали условия для развития гепаторенального синдрома, отмечался достоверный рост уровня креатинина у больных с ОХПН-3. Все исследователи связывают нарастание тяжести ОХПН с дисфункцией почек и почечной недостаточностью [1–4, 9, 14, 18, 19]. Креатинин и МНО являются основными биомаркерами ОХПН, по мнению большинства авторов.

Увеличение уровня ГГТП при нарастании тяжести ОХПН среди наблюдаемых нами пациентов, вероятно, подтверждало более значительную степень алкоголизации, и не было связано с внутриспеченочным холестазом и печеночным повреждением, так как уровень ЩФ даже снижался при ОХПН-3 по сравнению с ОХПН-2. Известно, что ГГТП является ферментом, который значительно повышается при избыточном потреблении алкоголя, особенно в течение 30 дней после алкоголизации [24]. Закономерно, что при большем уровне потребленного алкоголя у больных отмечалось более выраженное повреждение внутренних органов с развитием полиорганной недостаточности. Увеличение числа лейкоцитов и СРП при ОХПН-3 по сравнению с ОХПН-1 свидетельствовал об усилении системной воспалительной реакции. Эти результаты совпадали с данными других исследователей [1–4, 12].

Циркуляторная дисфункция у наблюдаемых больных ОХПН проявлялась в достоверном снижении АД при прогрессировании ОХПН-1 до ОХПН-3. Подобные результаты получили итальянские и американские авторы в своем исследовании, показав, что снижение среднего АД является независимым предиктором развития ОХПН у больных ЦП [4, 25].

Достоверный рост показателей шкал Чайлд-Пью и MELD отмечался только при ОХПН-3, в то время как показатели CLIF OF score и CLIF-C ACLF score достоверно увеличивались уже у пациентов с ОХПН-2, что свидетельствовало об их большей диагностической и прогностической значимости.

Заключение

В этиологической структуре ЦП, который осложнился развитием ОХПН, алкогольный генез в качестве монофактора выявлялся у 63,4% пациентов, а в сочетании с другими (метаболическими и вирусными) — еще у 23,7% больных.

Основными триггерами развития ОХПН были активная алкоголизация (39,4%), бактериальная инфекция (19,7%) и кровотечение из вен пищевода (15,5%).

Чаще всего у больных ЦП с острой декомпенсацией выявлялась печеночная недостаточность

(73,2%), на втором месте — почечная (54,9%) и коагуляционная (54,9%).

По мере роста степени тяжести ОХПН достоверно ухудшались следующие биомаркеры: креатинин, МНО, С-реактивный протеин, число лейкоцитов, тромбоцитов, уровень АСАТ, ГГТП и артериальное давление.

Шкалы органной недостаточности (CLIF OF) и обострения хронической печеночной недостаточности (CLIF-C ACLF) имели лучшую диагностическую и прогностическую значимость по сравнению со шкалами MELD и Чайлд-Пью.

Литература | References

- Moreau R., Jalan R., Gines P., Pavesi M., Angeli P. et al. Acute-on-Chronic Liver Failure Is a Distinct Syndrome That Develops in Patients With Acute Decompensation of Cirrhosis. *Gastroenterology*. — 2013. — Vol. 144. — P. 1426–1437.
- Arroyo V., Moreau R., Jalan R., Gines P. On behalf of the investigators of the EASL-CLIF Consortium CANONIC Study. Acute-on-chronic liver failure: A new syndrome that will re-classify cirrhosis. *Journal of Hepatology*. — 2015. — Vol. 62. — P. S131–S143.
- Jalan R., Pavesi M., Saliba F., Amorós A., Fernandez J., Holland-Fischer P. et al. CANONIC Study Investigators; EASL-CLIF Consortium. The CLIF Consortium Acute Decompensation score (CLIF-C ADs) for prognosis of hospitalized cirrhotic patients without acute-on-chronic liver failure. *J. Hepatol.* — 2015. — Vol. 62 (4). — P. 831–40.
- Bajaj J.S., O’Leary J.G., Reddy K.R., Wong F., Biggins S.W., Patton H. et al. Survival in infection-related acute-on-chronic liver failure is defined by extrahepatic organ failures. *Hepatology*. — 2014. — Vol. 60 (1). — P. 250–6.
- O’Leary J.G., Reddy K.R., Garcia-Tsao G., Biggins S.W., Wong F., Fallon M.B. et al. NACSELD acute-on-chronic liver failure (NACSELD-ACLF) score predicts 30-day survival in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology*. — 2018. — Vol. 67 (6). — P. 2367–2374.
- Sarin S.K., Kumar A., Almeida J.A., Chawla Y.K., Fan S.T., Garg H. et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the study of the liver (APASL). *Hepatal. Int.* — 2009. — Vol. 3 (1). — P. 269–82.
- Duseja A., Choudhary N.S., Gupta S., Dhiman R.K., Chawla Y. APACHE II score is superior to SOFA, CTP and MELD in predicting the short-term mortality in patients with acute-on-chronic liver failure (ACLF). *J. Dig. Dis.* — 2013. — Vol. 14. — P. 484–90.
- Singh H., Pai C.G. Defining acute-on-chronic liver failure: East, West or Middle ground? *World J. Hepatol.* — 2015. — Vol. 7 (25). — P. 2571–2577.
- Hernaez R., Solà E., Moreau R., Ginès P. Acute-on-chronic liver failure: an update. *Gut*. — 2017. — Vol. 0. — P. 1–13.
- Wasmuth H.E., Kunz D., Yagmur E., Timmer-Stranghöner A., Vidacek D., Siewert E. et al. Patients with acute on chronic liver failure display “sepsis-like” immune paralysis. *J. Hepatol.* — 2005. — Vol. 42 (2). — P.195–201.
- Tuchendler E., Tuchendler P.K., Madej G. Immuno-deficiency caused by cirrhosis. *Clin. Exp. Hepatol.* — 2018. — Vol. 4 (3). — P.158–164.
- Macdonald S., Andreola F., Bachtiger P., Amoros A., Pavesi M., Mookerjee R. et al. Cell death markers in patients with cirrhosis and acute decompensation. *Hepatology*. — 2018. — Vol. 67 (3). — P. 989–1002.
- Li N., Huang C., Yu K.K., Lu Q., Shi G.F., Zheng J.M. Validation of prognostic scores to predict short-term mortality in patients with HBV-related acute-on-chronic liver failure: The CLIF-C OF is superior to MELD, CLIF SOFA, and CLIF-C ACLF. *Medicine (Baltimore)*. — 2017. — Vol. 96 (17). — P. e6802.
- Wu J., Li Y.Y., Hu J.H., Jia L., Shi M., Meng F.P. et al. Differential characteristics and prognosis of patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure defined by European Association for the Study of the Liver — Chronic Liver Failure criteria. *Hepatal. Res.* — 2018. — Vol. 48 (2). — P. 153–164.
- Frias M., López-López P., Rivero A., Rivero-Juarez A. Role of Hepatitis E Virus Infection in Acute-on-Chronic Liver Failure. *Biomed. Res. Int.* — 2018. — Vol. 2018. — P. 9098535.
- Dhiman R.K., Agrawal S., Gupta T., Duseja A., Chawla Y. Chronic Liver Failure-Sequential Organ Failure Assessment is better than the Asia-Pacific Association for the Study of Liver criteria for defining acute-on-chronic liver failure and predicting outcome. *World J. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 20 (40). — P. 14934–41.
- Gupta T., Dhiman R.K., Rathi S., Agrawal S., Duseja A., Taneja S., Chawla Y. Impact of Hepatic and Extrahepatic Insults on the Outcome of Acute-on-Chronic Liver Failure. *J. Clin. Exp. Hepatol.* — 2017. — Vol. 7 (1). — P. 9–15.
- Laleman W., Verbeke L., Meersseman P., Wauters J., van Pelt J., Cassiman D. et al. Acute-on-chronic liver failure: current concepts on definition, pathogenesis, clinical manifestations and potential therapeutic interventions. *Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2011. — Vol.5 (4). — P. 523–37.
- Verdelho M., Perdigoto R., Machado J., Mateus É., Marcelino P., Pereira R. et al. Acute-on-Chronic Liver Failure: A Portuguese Single-Center Reference Review. *GE Port. J. Gastroenterol.* — 2018. — Vol. 25 (1). — P. 18–23.
- Chan A.C., Fan S.T., Lo C.M., Liu C.L., Chan S.C., Ng K.K. et al. Liver transplantation for acute-on-chronic liver failure. *Hepatal. Int.* — 2009. — Vol. 3 (4). — P. 571–81.
- Picon R.V., Bertol F.S., Tovo C.V., de Mattos Á.Z. Chronic liver failure-consortium acute-on-chronic liver failure and acute decompensation scores predict mortality in Brazilian cirrhotic patients. *World J. Gastroenterol.* — 2017. — Vol. 23 (28). — P. 5237–5245.
- Alexopoulou A., Vasilieva L., Mani I., Agiasotelli D., Pantelidaki H., Dourakis S.P. Single center validation of mortality scores in patients with acute decompensation of cirrhosis with and without acute-on-chronic liver failure. *Scand. J. Gastroenterol.* — 2017. — Vol. 52 (12). — P. 1385–1390.
- Gustot T., Felleiter P., Pickkers P., Sakr Y., Rello J. Velissaris D. et al. Impact of infection on the prognosis of critically ill cirrhotic patients: results from a large worldwide study. *Liver Int.* — 2014. — Vol. 34 (10). — P. 1496–503.
- Whitfield J.B., Zhu G., Madden P.A., Montgomery G.W., Heath A.C., Martin N.G. Biomarker and genomic risk factors for liver function test abnormality in hazardous drinkers. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* — 2018. — Dec 27.
- Piano S., Tonon M., Vettore E., Stanco M., Pilutti C., Romano A. et al. Incidence, predictors and outcomes of acute-on-chronic liver failure in outpatients with cirrhosis. *J. Hepatol.* — 2017. — Vol. 67 (6). — P. 1177–1184.