

НАУКОВІ ОГЛЯДИ

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2022-26(4)-22

УДК: 616.36-004-008.64-07-037-08

ГОСТРА ДЕКОМПЕНСАЦІЯ ЦИРОЗУ ПЕЧІНКИ ТА ГОСТРА-НА-ХРОНІЧНУ ПЕЧІНКОВА НЕДОСТАТНІСТЬ: ДІАГНОСТИЧНІ ТА ПРОГНОСТИЧНІ КРИТЕРІЇ, СТРАТЕГІЯ ЛІКУВАННЯ

Ткаченко Т. В., Шевчук С. В., Масік Н. П.

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:
e-mail: tatiana.tkachenko88@gmail.com

Статтю отримано 05 серпня 2022 р.; прийнято до друку 12 вересня 2022 р.

Анотація. В останні роки отримані нові дані щодо перебігу цирозу печінки (ЦП) та шляхів його декомпенсації. Гостра-на-хронічну печінкову недостатність (ГХПН) є нещодавно ідентифікованим окремим клінічним синдромом, що розвивається у 30% пацієнтів з гострою декомпенсацією ЦП, характеризується печінковою та позапечінковою органною недостатністю та високою короткостроковою смертністю. Метою даного огляду стало описати клінічне та прогностичне значення гострої декомпенсації ЦП та ГХПН, патофізіологічні механізми їх розвитку, існуючі діагностичні та лікувальні підходи. Пошук у базі даних PubMed за ключовими словами "liver cirrhosis", "acute decompensation of cirrhosis", "acute-on-chronic liver failure" дозволив відібрати 46 джерел, опублікованих у 2005-2022 роках. У даному огляді обговорені нові уявлення про стадії перебігу компенсованого та декомпенованого ЦП, які різняться тяжкістю портальної гіпертензії, кількістю та типом декомпенсаційних подій, виживаністю хворих. Розглянуто клінічне та прогностичне значення гострої декомпенсації ЦП, яка маніфестує нещодавнім асцитом, кровотечею, печінковою енцефалопатією, бактеріальною інфекцією та потребує госпіталізації хворого. Обговорені траєкторії подальшого розвитку гострої декомпенсації, які представлені стабільним або нестабільним декомпенованим ЦП, пре-ГХПН та ГХПН. Розглянуті поточні європейські діагностичні критерії ГХПН, критерії тяжкості ГХПН та інструменти прогнозування виживаності хворих. Наведені останні дані про патофізіологічну роль портальної гіпертензії, системного запалення, порушення метаболізму й імунопатологічного пошкодження клітин у розвитку органної недостатності при ГХПН. Розглянуті існуючі терапевтичні заходи та перспективні методи лікування хворих з гострою декомпенсацією ЦП та ГХПН.

Ключові слова: цироз печінки, гостра декомпенсація цирозу, гостра-на-хронічну печінкову недостатність.

Вступ

На хронічні захворювання печінки страждають щонайменше 1,5 мільярда людей у світі, близько 2 мільйонів із них помирають щорічно [29]. Природний перебіг хронічних захворювань печінки характеризується прогресуванням некрозапальних змін, фіброгенезом, структурною перебудовою органу з формуванням цирозу печінки (ЦП), поглибленням портальної гіпертензії, печінкової недостатності та розвитком асоційованих з ними ускладнень. Однорічна смертність хворих варіює від 3,4% при компенсованому ЦП до 67% при декомпенованому ЦП [41]. У зв'язку з цим декомпенований ЦП розглядається як термінальне захворювання печінки, яке незмінно призводить до смерті, якщо не виконується трансплантація [10].

Перехід компенсованого ЦП у декомпенований є переломним моментом і "прогностичним вододілом", який знаменує стрімке зниження виживаності хворих [3]. Завершені нещодавно великі європейські проспективні дослідження CANONIC та PREDICT, які залучили 1343 та 1273 госпіталізованих пацієнтів, дозволили сформулювати нову концепцію декомпенсації ЦП [31, 38, 39]. Було встановлено, що гостра декомпенсація ЦП та її найважча форма - гостра-на-хронічну печінкову недостатність (ГХПН, англ. Acute-on-Chronic Liver Failure, ACLF) є основними причинами госпіталізації та смерті таких пацієнтів [6, 31, 36]. У реальній клінічній практиці

поширеність, клінічне та прогностичне значення гострої декомпенсації ЦП та ГХПН є недооціненими [46]. У той же час рання діагностика, ідентифікація пацієнтів високого ризику, застосування відповідних клінічних рішень дозволять покращити виживання хворих та ефективно використати медичних ресурсів.

Метою даного огляду стало описати клінічне та прогностичне значення гострої декомпенсації ЦП та ГХПН, патофізіологічні механізми їх розвитку, існуючі діагностичні підходи та терапевтичні мішені.

Матеріали та методи

Пошук у базі даних PubMed був проведений за ключовими словами "liver cirrhosis", "acute decompensation of cirrhosis", "acute-on-chronic liver failure". Огляд анотаций 1516 джерел дозволив відібрати для подальшого аналізу 46 робіт, опублікованих з 2005 по 2022 рік.

Результати. Обговорення

Природний перебіг ЦП та основні етапи декомпенсації ЦП. Прогресування фіброзу печінки та структурна перебудова органу ведуть до збільшення градієнту венозного тиску в печінці, розвитку портальної гіпертензії, що в свою чергу обумовлює підвищену проникність кишечника, бактеріальну транслокацію та асоціюється з ризиком кровотеч, інфекційних ускладнень, прогресу-

ючим системним запаленням. Системна циркуляція бактеріальних ендотоксинів, медіаторів запалення індукує зміни мезентеріального та системного кровообігу, а саме спланхнічну вазодилатацію, гіпердинамічний кровообіг, а в подальшому тяжкі гемодинамічні порушення та зниження перфузії органів. Ці патологічні процеси обумовлюють настання послідовних стадій ЦП, які кардинально різняться клінічними проявами та виживанням хворих [11, 22].

Сучасні уявлення про етапи прогресування ЦП були сформовані в результаті аналізу 118 проспективних та обсерваційних досліджень, спрямованих на визначення предикторів довгострокового виживання хворих і були доповнені пізніше [10, 11]. Компенсований і декомпенсований ЦП є окремими стадіями захворювання, які відрізняються не лише відсутністю або наявністю клінічної симптоматики та основних ускладнень ЦП, але й виживаністю, яка становить, відповідно, 12 та 2-4 роки [35]. Основним клінічним наслідком компенсованого ЦП є декомпенсація захворювання, основним наслідком декомпенсованого ЦП є смерть хворих [11, 12, 35].

Компенсований ЦП включає три послідовних клінічних стани, які відрізняються тяжкістю портальної гіпертензії. Стадія 0 характеризується легкою портальною гіпертензією, ознаками чого є відсутність варикозно розширених вен стравоходу, градієнт венозного тиску в печінці в межах 5-10 мм рт. ст., жорсткість паренхіми печінки в межах 15-20 кПа. Застосування етіотропної терапії у цій стадії є ефективним методом попередження подальшої декомпенсації. Стадія 1 характеризується клінічно значущою портальною гіпертензією, ознаками чого є збільшення градієнту венозного тиску в печінці більше 10 мм рт. ст., збільшення жорсткості паренхіми печінки більше 20 кПа при відсутності варикозно розширених вен стравоходу. Вважається, що жорсткість паренхіми печінки в межах 20-25 кПа сама по собі або в поєднанні зі спленомегалією та тромбоцитопенією є свідченням значущої портальної гіпертензії у хворих на компенсований ЦП, які ще не мають варикозу стравоходу. Стадія 2 характеризується наявністю варикозно розширених вен стравоходу [11]. Застосування у 1 та 2 стадії неселективних бета-блокаторів зменшує ризик подальшої декомпенсації [20]. П'ятирічна смертність в 1 та 2 стадії становить відповідно 1,5% та 10% [35].

Декомпенсація є критичною точкою перебігу ЦП, оскільки суттєво збільшує ризик виникнення наступних декомпенсаційних подій, ГХПН і смерті. Перехід захворювання в 3, 4 або 5 стадію визначається типом і кількістю декомпенсаційних подій. Стадія 3 характеризується виникненням кровотечі з вен стравоходу, стадія 4 - появою інших, негеморагічних, ускладнень (асцит, енцефалопатія тощо), стадія 5 - появою другого ускладнення або одразу кількох ускладнень. 5-річна смертність хворих у 3, 4 та 5 стадії становить відповідно 20%, 30% та 88% [12]. Пізня декомпенсаційна стадія

(стадія 6) характеризується появою інфекційних ускладнень, ниркової недостатності, рефрактерного асциту, персистоючої енцефалопатії, позапечінкової органної дисфункції, високим рівнем системного запалення та однорічною смертністю в межах 60-80% [11].

Гостра декомпенсація ЦП та траєкторії подальшого розвитку ЦП. Гостра декомпенсація ЦП характеризується гострою появою однієї або кількох декомпенсаційних подій: маніфестного асциту, шлунково-кишкової кровотечі, печінкової енцефалопатії (ПЕ), бактеріальної інфекції, які стають причиною госпіталізації хворих [22]. Поступовий розвиток мінімальної ПЕ, асциту 1 ступеню тощо, які не призводять до госпіталізації, не слід розглядати як гостру декомпенсацію ЦП. Пацієнти з гострою декомпенсацією ЦП є клінічно неоднорідними та мають різний ризик короткострокової смертності. Обсерваційні дослідження CANONIC та PREDICT дозволили встановити, що пацієнти з гострою декомпенсацією ЦП належать до 2 фенотипів: ті, у кого не виникає ГХПН (близько 70% хворих) та пацієнти з ГХПН (близько 30% хворих) [31, 38, 39]. Основними траєкторіями подальшого розвитку захворювання у хворих з першим фенотипом є стабільний декомпенсований ЦП, нестабільний декомпенсований ЦП та пре-ГХПН [22].

Субфенотип стабільного декомпенсованого ЦП характеризується наявністю типових ускладнень ЦП, низьким рівнем системного запалення, високою імовірністю рекомпенсації. Дисфункція печінки (жовтяниця), мозку (ПЕ) та нирок виникають у 23%, 14% та 7% хворих, відповідно. Повторні, протягом наступних 90 днів, госпіталізації з приводу подальших декомпенсаційних подій та позапечінкова органна дисфункція не характерні, 1-річна смертність становить 10% [22, 37, 39].

Субфенотип нестабільного декомпенсованого ЦП характеризується тяжкою портальною гіпертензією та асоціюється з більшою частотою бактеріальних інфекцій, шлунково-кишкових кровотеч, які спричиняють подальші декомпенсаційні події. Для цього субфенотипу характерні повторні госпіталізації протягом наступних 90 днів, які, однак, не пов'язані з розвитком ГХПН. Дисфункція мозку, кровообігу та печінки виникає частіше, у 29%, 19% та 16% хворих, відповідно, проте ризик розвитку недостатності інших органів і ГХПН є низьким. Для стабільного та нестабільного декомпенсованого ЦП характерний низький рівень системного запалення. Однорічна смертність хворих з нестабільним декомпенсованим ЦП становить 36% [22, 37, 39].

Субфенотип пре-ГХПН є епізодом гострої декомпенсації ЦП, протягом 90 днів з моменту виникнення якого розвивається ГХПН. Головною відмінною рисою цього субфенотипу є значне системне запалення та збільшення частоти ниркової дисфункції до 23%. Однорічна смертність хворих сягає 67% [22, 37, 39].

Другим фенотипом гострої декомпенсації ЦП є ГХПН. Консорціум Європейської асоціації з вивчення печінки - хронічної печінкової недостатності (European Association

for the Study of the Liver - Chronic Liver Failure Consortium, EASL-CLIF-C) визначає ГХПН як специфічний синдром у хворих на ЦП, який характеризується гострою декомпенсацією, органною недостатністю та високою короткостроковою смертністю. Органна недостатність включає відмову одного або кількох із шести органів/систем: печінки, нирок, мозку, дихальної системи, кровообігу та згортання крові [25]. Найчастіше рееструються ниркова, печінкова та коагуляційна недостатність, у 56%, 44% і 28% хворих відповідно [31].

Центральною ознакою ГХПН є тяжка системна запальна реакція, яка супроводжується високими рівнями маркерів запалення (С-реактивного білка, співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів) та прозапальних медіаторів (інтерлейкін-6, інтерлейкін-1-бета та ін.). Ступінь тяжкості ГХПН асоціюється з тяжкістю системного запалення, натомість розрешення ГХПН супроводжується зменшенням системного запалення [31, 38, 39]. ГХПН є надзвичайно динамічним ускладненням ЦП, тому маніфестна поліорганна недостатність у хворих з гострою декомпенсацією ЦП може розвинути протягом кількох днів. Тяжкість ГХПН і виживаність хворих визначаються кількістю уражених систем, а 28-денна смертність коливається в межах 22-77% [18].

Патофізіологія та фактори ризику розвитку гострої декомпенсації ЦП і ГХПН. Головною причиною майбутніх декомпенсаційних подій та ГХПН у хворих на ЦП є прогресуюча портальна гіпертензія. Підвищення гідростатичного тиску в ворітній вені веде до рефлекторної спланхнічної та системної вазодилатації, формування гіпердинамічного кровообігу, зменшення ефективного об'єму крові, компенсаторної активації симпатoadренової, ренін-ангіотензин-альдостеронової систем і ниркової та церебральної вазоконстрикції. Активний колатеральний ангиогенез веде до варикозу вен стравоходу, шлунка та прямої кишки. Шлунково-кишкова кровотеча, асцит, спонтанний бактеріальний перитоніт є наслідками прогресуючої портальної гіпертензії та тригерами майбутніх декомпенсаційних подій. Зростання тиску в ворітній вені спричиняє порушення іннервації та набряк епітелію кишківника, мікробну транслокацію та ендотоксинемію, що запускає розвиток системного запалення [13, 40]. Тобто, основними чинниками виникнення системного запалення при ЦП є портальна гіпертензія та бактеріальна транслокація. Зв'язок між портальною гіпертензією і системним запаленням підтверджується також тим, що у хворих після операції транс'югулярного внутрішньопечінкового портосистемного шунтування та резолюції портальної гіпертензії зменшується рівень циркулюючих медіаторів запалення [40]. Розвиток гемодинамічних порушень та, як наслідок, циротичної кардіопатії та гепаторенального синдрому пояснює зв'язок портальної гіпертензії з органною недостатністю, притаманною ГХПН [13].

Останні дані засвідчують, що системне запалення є фундаментом розвитку пре-ГХПН та власне ГХПН [8].

Дослідження PREDICT продемонструвало, що вміст С-реактивного білка та лейкоцитів у хворих з пре-ГХПН є суттєво вищим, ніж у хворих на стабільний або нестабільний субфенотипи декомпенсованого ЦП. Вміст прозапальних медіаторів у хворих з гострою декомпенсацією ЦП незалежно асоціюється з розвитком поліорганної недостатності протягом наступних 28 днів [28, 37]. Оскільки тяжке системне запалення здатне спричинити відмову багатьох органів, цілком імовірно, що саме базальний рівень системного запалення на момент гострої декомпенсації і визначає імовірність розвитку ГХПН.

Не дивлячись високий рівень гуморальних маркерів запалення, частота інфекційних ускладнень у хворих на пре-ГХПН та ГХПН є високою [42]. У дослідженні CANONIC 65% хворих на ГХПН мали ознаки інфекції на момент госпіталізації або під час госпіталізації [31]. У дослідженні PREDICT 53% хворих, госпіталізованих з приводу гострої декомпенсації ЦП, мали ознаки інфекції [39]. Така висока частота первинних і розвиток вторинних інфекцій у хворих на гостро декомпенсований ЦП може свідчити про непропорційну низьку активність або неспроможність клітинного імунного захисту та імуносупресію.

У відповідь на системне запалення та інфекції у хворих на ГХПН розвиваються глибокі порушення метаболізму, подібні до таких у пацієнтів з сепсисом і поліорганною недостатністю [27, 30]. Гіперкатаболічний стан, інтенсивні процеси глікогенолізу, ліполізу та протеолізу, підвищення рівнів глюкози, жирних кислот, амінокислот крові є необхідними для підтримання активності запалення та функціонування периферичних органів. За умов системного запалення метаболізм глюкози та інших поживних речовин пріорітезується на потреби імунної системи, яка потребує великих витрат енергії для продукції про- та протизапальних медіаторів, гострофазових білків, активації та проліферації клітин. Перерозподіл джерел енергії та депривація доступу до поживних речовин клітин інших органів у поєднанні із запальним станом спричиняє мітохондріальну дисфункцію в нирках, серці та печінці, сприяючи розвитку поліорганної недостатності [30, 44].

Виявлення провокуючих чинників ГХПН є надзвичайно важливим для вибору тактики лікування та профілактики декомпенсаційних подій у хворих на ЦП. Дослідження PREDICT залучило 1 273 хворих з гострою декомпенсацією ЦП, у 202 із яких розвинулась ГХПН. У 43% хворих вдалося ідентифікувати чотири основних провокуючих фактори виникнення ГХПН: бактеріальна інфекція, алкоголь-залежне пошкодження печінки, шлунково-кишкова кровотеча та токсична енцефалопатія. Було встановлено, що поширеність мікробіологічно доведеної бактеріальної інфекції та тяжкого алкогольного гепатиту у пацієнтів з ГХПН була суттєво вищою, ніж у пацієнтів без ГХПН (44,0% та 43,6% проти 22,3% та 18,7%, відповідно). Тяжка шлунково-кишкова кровотеча з гіповолемічним шоком і токсична енцефалопатія, асоційована з прийомом опіюїдів або бензодіазепінів, мала місце у

5,9% хворих з ГХПН та 1,2% без ГХПН [38, 39].

Відомі сьогодні клінічні та експериментальні дані дозволяють вважати, що вплив провокуючих чинників реалізується через певні молекулярні структури: асоційований з патогеном молекулярний патерн (у випадку бактеріальної інфекції та мікробної транслокації) та асоційований з пошкодженням клітин молекулярний патерн (у випадку алкогольного гепатиту та геморагічного шоку). Взаємодія з відповідними патерн-розпізнавальними рецепторами спричиняє каскад системної запальної відповіді та вивільнення медіаторів запалення. Наслідком цього є глибокі порушення системної гемодинаміки, що трансформуються від індукованої ендотоксином периферичної вазодилатації та ефективної гіповолемії до інтенсивної вазоконстрикції та гіперперфузії органів. Порушення окисного фосфорилування та утворення АТФ, мітохондріальна дисфункція, а також імунопатологічне пошкодження органів і тканин є ще одними наслідками системного запалення, що роблять внесок у формування поліорганної недостатності [9, 33, 44]. У 56,6% хворих з ГХПН, залучених до дослідження PREDICT, не вдалось виявити явних провокуючих факторів [39]. Імовірно, що певний рівень бактеріальної транслокації та системного запалення у таких пацієнтів самі по собі є тригерами декомпенсаційних подій та ГХПН [18].

Діагностичні та прогностичні критерії гострої декомпенсації ЦП та ГХПН. Європейська фундація з вивчення хронічної печінкової недостатності (European Foundation for the Study of Chronic Liver Failure, EF-CLIF) за результатами дослідження CANONIC, що базується на даних 1 343 пацієнтів 29 європейських центрів, визначає ГХПН як "гостре погіршення вже існуючого хронічного захворювання печінки, іноді пов'язане з провокуючими факторами, яке асоціюється із збільшенням 28-ден-

ної смертності, яка може сягати 76% при тяжкій ГХПН внаслідок поліорганної недостатності" [31].

Органну недостатність слід моніторувати у всіх пацієнтів з гострою декомпенсацією ЦП, незалежно від наявності в анамнезі провокуючих факторів або попередніх епізодів гострої декомпенсації [46]. Модифікована послідовна шкала оцінки органної недостатності EASL-CLIF-C Organ Failure Scale дозволяє оцінити стан печінки, нирок, мозку, системи згортання крові, кровообігу, дихання та визначити ступінь порушення їх функції - дисфункцію чи недостатність/відмову (табл. 1). Стан коагуляції крові включений до шкали як окремий показник, оскільки є вагомим прогностичним чинником у пацієнтів з системним запаленням або сепсисом незалежно від функції печінки [24, 31].

Клінічні дані, отримані в дослідженні CANONIC, дозволили сформувати концепцію ступенів тяжкості ГХПН, які були визначені відповідно до короткострокової, протягом 28 днів з моменту госпіталізації, смертності хворих. В якості "точки відліку" поганого короткострокового виживання була взята смертність пацієнтів з тяжким сепсисом, яка в середньому становить 15% протягом 28 днів. Як видно з таблиці 2, високий ризик короткострокової смертності мали пацієнти з ізольованою нирковою недостатністю, пацієнти з ізольованою ненирковою недостатністю в поєднанні з дисфункцією нирок або мозку, пацієнти з недостатністю двох та більше органів або систем. Ґрунтуючись на результатах дослідження CANONIC, консорціум EASL-CLIF рекомендує встановлювати діагноз ГХПН та визначати ступінь тяжкості ГХПН залежно від кількості уражених органів та тяжкості (дисфункція або недостатність) їх ураження (табл. 3).

Також було встановлено, що вік хворих і кількість лейкоцитів крові, поряд з тяжкістю органної недостатності

Таблиця 1. Шкала органної недостатності EASL-CLIF-C. (EASL-CLIF-C Organ Failure Scale) [24, 31].

Система органів	1 бал	2 бали	3 бали
Печінка	Білірубін <6,0 мг/дл <103 мкмоль/л	Білірубін 6,0-11,9 мг/дл 103-204 мкмоль/л	Білірубін ≥12 мг/дл ≥205 мкмоль/л
Нирки	Креатинін <1,5 мг/дл <133 мкмоль/л Креатинін 1,5-1,9 мг/дл 133-168 мкмоль/л	Креатинін 2,0-3,4 мг/дл 177-300 мкмоль/л	Креатинін ≥3,4 мг/дл ≥300 мкмоль/л або замісна ниркова терапія
Мозок (критерії PE West Haven)	Ступінь 0	Ступінь I - II	Ступінь III - IV
Коагуляція	MNV <2,0	MNV 2,0-2,4	MNV ≥2,5
Циркуляція	Середній АТ ≥70 мм рт. ст	Середній АТ <70 мм рт. ст	Необхідність вазопресорів
Дихання	PaO ₂ /FiO ₂ >300 SpO ₂ /FiO ₂ >357	PaO ₂ /FiO ₂ 200-300 SpO ₂ /FiO ₂ 215-357	PaO ₂ /FiO ₂ <200 SpO ₂ /FiO ₂ <214 або механічна вентиляція

Примітки: MNV - міжнародне нормалізоване відношення. PaO₂ - парціальний тиск артеріального кисню. FiO₂ - фракція кисню, що вдихається. SpO₂ - насичення крові киснем, виміряне за допомогою пульсоксиметрії. Середній АТ = діастолічний тиск + пульсовий тиск/3. Блакитні комірки відповідають дисфункції органів, рожеві комірки - недостатності органів.

Таблиця 2. Поширеність ГХПН та пов'язана з нею 28-денна смертність без трансплантації згідно з діагностичними критеріями та ступенем тяжкості у 1 343 європейських пацієнтів, госпіталізованих з приводу гострої декомпенсації ЦП [31].

Групи пацієнтів	Поширеність	28-денна смертність	Визначений ступінь ГХПН
	% хворих		
Органна недостатність відсутня	68,3	4,4	ГХПН відсутня
Одиночна, нениркова органна недостатність без супутньої ниркової або мозкової дисфункції	9,9	6,3	
Одиночна ниркова недостатність	6,7	18,6	ГХПН 1 ступеню
Одиночна, нениркова органна недостатність в поєднанні з нирковою або мозковою дисфункцією	4,2	27,8	
Дві органних недостатності	7,5	32,0	ГХПН 2 ступеню
Три органних недостатності	1,9	68,0	ГХПН 3 ступеню
Чотири - шість органних недостатності	1,4	88,9	

Таблиця 3. Визначення ГХПН за критеріями EASL-CLIF-C [31].

ГХПН	Категорії хворих на ЦП
Підлягають оцінці	Пацієнти з гострою декомпенсацією ЦП, яка визначається як нещодавня поява асцити, шлунково-кишкової кровотечі, ПЕ, бактеріальної інфекції або комбінації цих ускладнень, що призвела до непланової госпіталізації
ГХПН відсутня	1. Жодної органної недостатності немає
	2. Пацієнти з ізольованою недостатністю одного органу/системи (печінка, коагуляція, циркуляція, дихання), креатинін сироватки крові менше 1,5 мг/дл (133 мкмоль/л), ПЕ відсутня
	3. Пацієнти з ізольованою мозковою недостатністю (ПЕ III - IV ступеню), креатинін сироватки крові менше 1,5 мг/дл (133 мкмоль/л)
ГХПН 1 ступеню	1. Пацієнти з ізольованою нирковою недостатністю (креатинін сироватки крові більше 2,0 мг/дл (177 мкмоль/л))
	2. Пацієнти з ізольованою печінковою, коагуляційною, циркуляторною або легеневою недостатністю, яка асоціюється з креатиніном сироватки крові в межах 1,5 - 1,9 мг/дл (133 - 168 мкмоль/л) та/або ПЕ I - II ступеню
	3. Пацієнти з мозковою недостатністю (ПЕ III - IV ступеню), яка асоціюється з креатиніном сироватки крові в межах 1,5 - 1,9 мг/дл (133 - 168 мкмоль/л)
ГХПН 2 ступеню	Пацієнти з недостатністю 2 органів або систем
ГХПН 3 ступеню	Пацієнти з недостатністю 3 та більше органів або систем

Примітка. ПЕ - печінкова енцефалопатія, оцінена за критеріями West Haven.

за шкалою EASL-CLIF-C, є незалежними предикторами смертності хворих [34]. Отримані дані дозволили створити інструмент прогнозування смертності хворих протягом наступних 1, 3, 6 та 12 місяців, який дістав назву CLIF-C ACLF Score. Електронні калькулятори підрахунку балів за шкалою органної недостатності EASL-CLIF-C Organ Failure Scale та розрахунку прогнозу за інструментом CLIF-C ACLF Score доступні за посиланням <https://www.efclif.com/scientific-activity/score-calculators>.

Аналіз динаміки органної недостатності в перші 7 днів з моменту встановлення діагнозу ГХПН у 388 хворих, показав, що у 49,2% із них мало місце зменшення тяжкості або повна резолюція органної недостатності, у 30,4% - стійкий або хвилеподібний перебіг, у 20,4% - погіршення [21]. З'ясувалось, що тяжкість ГХПН на сьомий день мала більший вплив на виживання, ніж початкова тяжкість цього ускладнення. Незалежно від початкової тяжкості, ГХПН 1 та 2 ступеню на сьомий день асоціювались з короткостроковою смертністю від 6% до 18%, тоді як

ГХПН 3 ступеню - від 42% до 92%. Наявність на сьомий день від початку ГХПН відмови чотирьох і більше органів/систем, рахунок CLIF-C ACLF Score >64 та невиконання ранньої трансплантації печінки асоціювалось із 100% короткостроковою смертністю. Очевидно, що наявність протипоказань до трансплантації чи її недоступність свідчить про безперспективність інтенсивної підтримуючої терапії у таких хворих. У той же час виконання ранньої трансплантації асоціювалось з доброю виживаністю хворих протягом року [21].

Подальші валідаційні дослідження показали, що CLIF-C ACLF Score має вищу точність у прогнозуванні смертності хворих на ГХПН, ніж традиційні інструменти прогнозування - Model For End-Stage Liver Disease (MELD), MELD-Na та Child-Turcotte-Pugh Score. Також було підтверджено, що динаміка розвитку ГХПН у перші два тижні та повторний розрахунок CLIF-C ACLF Score через 3-7 днів дозволяє більш точно прогнозувати короткострокову смертність, ніж початковий розрахунок [24]. Було

доведено, що CLIF-C ACLF Score певною мірою дозволяє визначити терапевтичну тактику. Зокрема пацієнти з ГХПН 3 ступеню мали високий ризик короткострокової смертності, але й найбільшу користь від ранньої трансплантації печінки. CLIF-C ACLF Score >70 асоціювалась з поганим прогнозом та неефективністю будь-яких втручань [14].

Дослідження CANONIC показало, що 28-денна смертність пацієнтів з гострою декомпенсацією ЦП, які не мають ГХПН, є невисокою і становить 4,6%. Проте на 3-му місяці спостереження смертність у цій групі хворих зросла до 12,6%, на 6-му місяці - до 18,3%, на 12-му місяці - до 27,6%. Це вказує на те, що деякі пацієнти з гострою декомпенсацією ЦП, у яких не розвинулась ГХПН, все ж таки мають високий ризик смерті. Раннє виявлення і лікування таких пацієнтів дозволило б попередити розвиток ГХПН у майбутньому. З іншого боку, рання виписка пацієнтів низького ризику дозволила б економити ресурси стаціонару [23, 24, 34].

Аналіз клінічних даних 1 016 пацієнтів дослідження CANONIC та даних 225 хворих зовнішньої валідаційної когорти дозволив встановити, що вік хворих, вміст натрію та креатиніну в сироватці крові, кількість лейкоцитів крові та протромбіновий час (МНВ) є найкращими предикторами смертності хворих на гостру декомпенсацію ЦП без ГХПН. Розроблений на цій основі інструмент, який дістав назву CLIF-C Acute Decompensation Score, продемонстрував добру якість у прогнозуванні смертності хворих у наступні 1, 3, 6 та 12 місяці [23]. Електронний калькулятор CLIF-C ADs доступний за посиланням <https://www.efclif.com/scientific-activity/score-calculators>. Тримісячна виживаність пацієнтів з рахунком CLIF-C Acute Decompensation Score <45 становила 98,2%, що дозволяє розцінювати їх як осіб низького ризику та переводити на амбулаторне лікування, мінімізуючи таким чином ризик госпітальної інфекції та витрати на стаціонарне лікування. Тримісячна виживаність пацієнтів з рахунком CLIF-C Acute Decompensation Score >60 була зівставна з такою у пацієнтів з ГХПН 1 ступеню і становила 68,7%. Це дозволяє розцінювати їх як хворих високого ризику, проводити активну терапію, планувати трансплантацію печінки, щоб запобігти розвитку органної недостатності та смерті [2, 23].

Лікування гострої декомпенсації ЦП та ГХПН. Основним принципом ведення пацієнтів з гострою декомпенсацією ЦП та ГХПН є виявлення й усунення провокуючих факторів, лікування ускладнень ЦП і підтримуюча терапія при органній недостатності [5, 32]. Рішення про місце лікування пацієнта з гострою декомпенсацією ЦП повинно ґрунтуватись на оцінці EASL-CLIF-C Organ Failure Scale та розрахунку CLIF-C ACLF Score. Якщо ознаки ГХПН відсутні, розрахунок тяжкості гострої декомпенсації ЦП повинен проводитись за CLIF-C Acute Decompensation Score. Пацієнти зі встановленим діагнозом ГХПН повинні бути госпіталізовані у відділення інтенсивної терапії [26].

Оскільки бактеріальні інфекції є провокуючим фактором розвитку ГХПН, а їх частота на момент встановлення діагнозу ГХПН та протягом наступних чотирьох тижнів становить 37% та 46%, відповідно, усі пацієнти повинні бути ретельно обстежені для виключення інфекцій. Антибактеріальні препарати широкого спектру з урахуванням локальної антибіотикорезистентності повинні бути невідкладно призначені усім пацієнтам з ГХПН. Рання ефективна антибактеріальна терапія асоціюється з покращенням прогнозу у хворих на ГХПН. Емпірична профілактика грибкових інфекцій показана лише у пацієнтів груп ризику [16, 17, 45].

Пацієнтам з гострим ураженням нирок слід відмінити бета-блокатори, діуретики та інші нефротоксичні засоби, забезпечити активну інфузійну терапію з додаванням альбуміну (1 г на 1 кг маси тіла протягом 48 год.). Пацієнтам з гострим ураженням нирок та гепаторенальним синдромом слід розпочати безперервну інфузію терліпресину (2 мг протягом 24 год.) та альбуміну (20-40 г протягом 24 год.) [15]. Замісна ниркова терапія може бути використана у пацієнтів, які очікують на трансплантацію печінки. У пацієнтів з циркуляторною недостатністю слід досягти середнього артеріального тиску >65 мм рт. ст. у перші години шляхом інфузії кристалоїдів та 5% розчину альбуміну [45]. Норадреналін є вазопресорним засобом першої лінії, терліпресин може мати переваги у пацієнтів з септичним шоком [19]. Гемотрансфузії показані при клінічно значущій кровотечі. Тромбоцитарна маса може застосовуватись у пацієнтів з критичною тромбоцитопенією. Пацієнтам з напруженим асцитом для зменшення дихальної недостатності проводять парацентез. Дихальну недостатність корегують оксигенотерапією, у разі потреби - легенево-протективною вентиляцією [15]. Профілактика стрес-індукованих виразок шлунка показана усім пацієнтам. Ефективне оральне або ентеральне харчування повинно бути забезпечено усім пацієнтам одразу після встановлення діагнозу ГХПН [43].

Найбільш ефективним методом лікування ГХПН сьогодні є трансплантація печінки [4, 36]. Нещодавнє багаточентрове європейське дослідження засвідчило, що однорічна виживаність пацієнтів після ранньої трансплантації печінки становила більше 80%, незалежно від тяжкості ГХПН [7]. Оптимальні терміни трансплантації печінки при ГХПН та критерії відбору хворих ще не визначені. Інтенсивно досліджуються нові методи лікування, такі як екстракорпоральні системи підтримки печінки, трансплантація стовбурових клітин, трансплантація фекальної мікробіоти, антицитокінові засоби [1, 19, 45].

Висновки та перспективи подальших розробок

1. ГХПН є нещодавно ідентифікованим окремим клінічним синдромом, що розвивається у пацієнтів з гострою декомпенсацією ЦП і характеризується високою активністю системного запалення, органною недостатністю та низькою виживаністю хворих. Доступні сьогодні

інструменти дозволяють встановлювати діагноз гострої декомпенсації ЦП та ГХПН та з високою імовірністю прогнозувати виживаність хворих.

Подальші дослідження мають бути спрямовані на вивчення патофізіологічних механізмів розвитку цього ускладнення, виявлення маркерів раннього пошкодження органів і систем, ідентифікації пацієнтів високого ризику розвитку ГХПН, розробку нових методів профілактики, інтенсивної органопідтримуючої та замісної терапії. Оскільки ГХПН є потенційно зворотним станом,

нові зусилля повинні бути націлені на вивчення потенційних терапевтичних мішеней ГХПН, таких як кишкова мікробіота, імунна та метаболічна дисрегуляція, запальна відповідь. Трансплантація є одним із обнадійливих засобів розрешення ГХПН, однак подальшого дослідження потребують стратифікація пацієнтів для визначення перспективності трансплантації, показання, протипоказання та терміни її виконання, особливо у пацієнтів з тяжкою ГХПН.

Список посилань - References

- [1] Amin, A., & Mookerjee, R. P. (2019). Acute-on-chronic liver failure: definition, prognosis and management. *Frontline gastroenterology*, 11(6), 458-467. <https://doi.org/10.1136/flgastro-2018-101103>
- [2] Arroyo, V., Moreau, R., Jalan, R., & Gines, P. (2015). Acute-on-chronic liver failure: A new syndrome that will re-classify cirrhosis. *Journal of hepatology*, 62(1), 131-143. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.11.045>
- [3] Arroyo, V., Moreau, R., & Jalan, R. (2020). Acute-on-Chronic Liver Failure. *The New England journal of medicine*, 382(22), 2137-2145. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1914900>
- [4] Arru, F., Louvet, A., Ruiz, I., Levesque, E., Labreuche, J., Ursic-Bedoya, J., ... & Saliba, F. (2017). Liver transplantation in the most severely ill cirrhotic patients: A multicenter study in acute-on-chronic liver failure grade 3. *Journal of hepatology*, 67(4), 708-715. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.06.009>
- [5] Bajaj, J. S., O'Leary, J. G., Lai, J. C., Wong, F., Long, M. D., Wong, R. J., & Kamath, P. S. (2022). Acute-on-Chronic Liver Failure Clinical Guidelines. *The American journal of gastroenterology*, 117(2), 225-252. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001595>
- [6] Bajaj, J. S., Reddy, K. R., Tandon, P., Wong, F., Kamath, P. S., Garcia-Tsao, G., ... & O'Leary, J. G. (2016). The 3-month readmission rate remains unacceptably high in a large North American cohort of patients with cirrhosis. *Hepatology* (Baltimore, Md.), 64(1), 200-208. <https://doi.org/10.1002/hep.28414>
- [7] Belli, L. S., Duvoux, C., Artzner, T., Bernal, W., Conti, S., Cortesi, P. A., ... & Berenguer, M. (2021). Liver transplantation for patients with acute-on-chronic liver failure (ACLF) in Europe: Results of the ELITA/EF-CLIF collaborative study (ECLIS). *Journal of hepatology*, 75(3), 610-622. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.03.030>
- [8] Claria, J., Stauber, R. E., Coenraad, M. J., Moreau, R., Jalan, R., Pavesi, M., & Saliba, F. (2016). Systemic inflammation in decompensated cirrhosis: Characterization and role in acute-on-chronic liver failure. *Hepatology* (Baltimore, Md.), 64(4), 1249-1264. <https://doi.org/10.1002/hep.28740>
- [9] Cullaro, G., Sharma, R., Trebicka, J., Cardenas, A., & Verna, E. C. (2020). Precipitants of Acute-on-Chronic Liver Failure: An Opportunity for Preventative Measures to Improve Outcomes. *Liver Transplantation Society*, 26(2), 283-293. <https://doi.org/10.1002/lt.25678>
- [10] D'Amico, G., Garcia-Tsao, G., & Pagliaro, L. (2006). Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *Journal of hepatology*, 44(1), 217-231. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2005.10.013>
- [11] D'Amico, G., Morabito, A., D'Amico, M., Pasta, L., Malizia, G., Rebora, P., & Valsecchi, M. G. (2018). Clinical states of cirrhosis and competing risks. *Journal of hepatology*, 68(3), 563-576. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.10.020>
- [12] D'Amico, G., Pasta, L., Morabito, A., D'Amico, M., Caltagirone, M., Malizia, G., ... & Pagliaro, L. (2014). Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 39(10), 1180-1193. <https://doi.org/10.1111/apt.12721>
- [13] Engelmann, C., Claria, J., Szabo, G., Bosch, J., & Bernardi, M. (2021). Pathophysiology of decompensated cirrhosis: Portal hypertension, circulatory dysfunction, inflammation, metabolism and mitochondrial dysfunction. *Journal of hepatology*, 75(1), 49-66. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.01.002>
- [14] Engelmann, C., Thomsen, K. L., Zakeri, N., Sheikh, M., Agarwal, B., Jalan, R., & Mookerjee, R. P. (2018). Validation of CLIF-C ACLF score to define a threshold for futility of intensive care support for patients with acute-on-chronic liver failure. *Critical care* (London, England), 22(1), 254. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2156-0>
- [15] European Association for the Study of the Liver (2018). EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *Journal of hepatology*, 69(2), 406-460. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.024>
- [16] Fernandez, J., Acevedo, J., Wiest, R., Gustot, T., Amoros, A., Deulofeu, C., ... & Arroyo, V. (2018). Bacterial and fungal infections in acute-on-chronic liver failure: prevalence, characteristics and impact on prognosis. *Gut*, 67(10), 1870-1880. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314240>
- [17] Fernandez, J., Prado, V., Trebicka, J., Amoros, A., Gustot, T., Wiest, R., ... & Alessandria, C. (2019). Multidrug-resistant bacterial infections in patients with decompensated cirrhosis and with acute-on-chronic liver failure in Europe. *Journal of hepatology*, 70(3), 398-411. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.10.027>
- [18] Ferstl, P., & Trebicka, J. (2021). Acute Decompensation and Acute-on-Chronic Liver Failure. *Clinics in liver disease*, 25(2), 419-430. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2021.01.009>
- [19] Gambino, C., Piano, S., & Angeli, P. (2021). Acute-on-Chronic Liver Failure in Cirrhosis. *Journal of clinical medicine*, 10(19), 4406. <https://doi.org/10.3390/jcm10194406>
- [20] Garcia-Tsao, G., Abraldes, J. G., Berzigotti, A., & Bosch, J. (2017). Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology* (Baltimore, Md.), 65(1), 310-335. <https://doi.org/10.1002/hep.28906>
- [21] Gustot, T., Fernandez, J., Garcia, E., Morando, F., Caraceni, P., Alessandria, C., ... & McCormick, A. (2015). Clinical Course of acute-on-chronic liver failure syndrome and effects on prognosis. *Hepatology* (Baltimore, Md.), 62(1), 243-252. <https://doi.org/10.1002/hep.27849>
- [22] Jalan, R., D'Amico, G., Trebicka, J., Moreau, R., Angeli, P., & Arroyo, V. (2021). New clinical and pathophysiological perspectives defining the trajectory of cirrhosis. *Journal of hepatology*, 75(1), 14-26. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.01.018>

- [23] Jalan, R., Pavesi, M., Saliba, F., Amoros, A., Fernandez, J., Holland-Fischer, P., ... & Gerbes, A. L. (2015). The CLIF Consortium Acute Decompensation score (CLIF-C ADs) for prognosis of hospitalised cirrhotic patients without acute-on-chronic liver failure. *Journal of hepatology*, 62(4), 831-840. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.11.012>
- [24] Jalan, R., Saliba, F., Pavesi, M., Amoros, A., Moreau, R., Gines, P., ... & Elkrief, L. (2014). Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. *Journal of hepatology*, 61(5), 1038-1047. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.06.012>
- [25] Jalan, R., Yurdaydin, C., Bajaj, J. S., Acharya, S. K., Arroyo, V., Lin, H. C., ... & Kamath, P. S. (2014). Toward an improved definition of acute-on-chronic liver failure. *Gastroenterology*, 147(1), 4-10. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.05.005>
- [26] Karvellas, C. J., Garcia-Lopez, E., Fernandez, J., Saliba, F., Sy, E., Jalan, R., ... & Arroyo, V. (2018). Dynamic Prognostication in Critically Ill Cirrhotic Patients With Multiorgan Failure in ICUs in Europe and North America: A Multicenter Analysis. *Critical care medicine*, 46(11), 1783-1791. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003369>
- [27] Lopez-Vicario, C., Checa, A., Urdangarin, A., Aguilar, F., Alcaraz-Quiles, J., Caraceni, P., ... & Claria, J. (2020). Targeted lipidomics reveals extensive changes in circulating lipid mediators in patients with acutely decompensated cirrhosis. *Journal of hepatology*, 73(4), 817-828. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.046>
- [28] Monteiro, S., Grandt, J., Uschner, F. E., Kimer, N., Madsen, J. L., Schierwagen, R., ... & Trebicka, J. (2021). Differential inflammasome activation predisposes to acute-on-chronic liver failure in human and experimental cirrhosis with and without previous decompensation. *Gut*, 70(2), 379-387. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-320170>
- [29] Moon, A. M., Singal, A. G., & Tapper, E. B. (2020). Contemporary Epidemiology of Chronic Liver Disease and Cirrhosis. *Clinical gastroenterology and hepatology*, 18(12), 2650-2666. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.07.060>
- [30] Moreau, R., Claria, J., Aguilar, F., Fenaille, F., Lozano, J. J., Junot, C., ... & Zaccherini, G. (2020). Blood metabolomics uncovers inflammation-associated mitochondrial dysfunction as a potential mechanism underlying ACLF. *Journal of hepatology*, 72(4), 688-701. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.11.009>
- [31] Moreau, R., Jalan, R., Gines, P., Pavesi, M., Angeli, P., Cordoba, J., ... & Arroyo, V. (2013). Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology*, 144(7), 1426-1437-14379. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.02.042>
- [32] Nanchal, R., Subramanian, R., Karvellas, C. J., Hollenberg, S. M., Peppard, W. J., Singbartl, K., ... & Alhazzani, W. (2020). Guidelines for the Management of Adult Acute and Acute-on-Chronic Liver Failure in the ICU: Cardiovascular, Endocrine, Hematologic, Pulmonary and Renal Considerations: Executive Summary. *Critical care medicine*, 48(3), 415-419. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004193>
- [33] Nautiyal, N., Maheshwari, D., Tripathi, D. M., Kumar, D., Kumari, R., Gupta, S., ... & Sarin, S. K. (2021). Establishment of a murine model of acute-on-chronic liver failure with multi-organ dysfunction. *Hepatology international*, 15(6), 1389-1401. <https://doi.org/10.1007/s12072-021-10244-0>
- [34] Olson, J. C., Wendon, J. A., Kramer, D. J., Arroyo, V., Jalan, R., Garcia-Tsao, G., & Kamath, P. S. (2011). Intensive care of the patient with cirrhosis. *Hepatology* (Baltimore, Md.), 54(5), 1864-1872. <https://doi.org/10.1002/hep.24622>
- [35] Planas, R., Montoliu, S., Balleste, B., Rivera, M., Miquel, M., Masnou, H., ... & Sola, R. (2006). Natural history of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites. *Clinical gastroenterology and hepatology*, 4(11), 1385-1394. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2006.08.007>
- [36] Sundaram, V., Jalan, R., Wu, T., Volk, M. L., Asrani, S. K., Klein, A. S., & Wong, R. J. (2019). Factors Associated with Survival of Patients With Severe Acute-On-Chronic Liver Failure Before and After Liver Transplantation. *Gastroenterology*, 156(5), 1381-1391.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.12.007>
- [37] Trebicka, J., Amoros, A., Pitarch, C., Titos, E., Alcaraz-Quiles, J., Schierwagen, R., ... & Arroyo, V. (2019). Addressing Profiles of Systemic Inflammation Across the Different Clinical Phenotypes of Acutely Decompensated Cirrhosis. *Frontiers in immunology*, 10, 476. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00476>
- [38] Trebicka, J., Fernandez, J., Papp, M., Caraceni, P., Laleman, W., Gambino, C., ... & Shawcross, D. L. (2021). PREDICT identifies precipitating events associated with the clinical course of acutely decompensated cirrhosis. *Journal of hepatology*, 74(5), 1097-1108. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.11.019>
- [39] Trebicka, J., Fernandez, J., Papp, M., Caraceni, P., Laleman, W., Gambino, C., ... & Zeuzem, S. (2020). The PREDICT study uncovers three clinical courses of acutely decompensated cirrhosis that have distinct pathophysiology. *Journal of hepatology*, 73(4), 842-854. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.06.013>
- [40] Trebicka, J., Reiberger, T., & Laleman, W. (2018). Gut-Liver Axis Links Portal Hypertension to Acute-on-Chronic Liver Failure. *Visceral medicine*, 34(4), 270-275. <https://doi.org/10.1159/000490262>
- [41] Tsochatzis, E. A., Bosch, J., & Burroughs, A. K. (2014). Liver cirrhosis. *Lancet* (London, England), 383(9930), 1749-1761. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60121-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60121-5)
- [42] Wasmuth, H. E., Kunz, D., Yagmur, E., Timmer-Stranghoner, A., Vidacek, D., Siewert, E., ... & Lammert, F. (2005). Patients with acute on chronic liver failure display "sepsis-like" immune paralysis. *Journal of hepatology*, 42(2), 195-201. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2004.10.019>
- [43] Weil, D., Levesque, E., McPhail, M., Cavallazzi, R., Theocharidou, E., Cholongitas, E., ... & Di Martino, V. (2017). Prognosis of cirrhotic patients admitted to intensive care unit: a meta-analysis. *Annals of intensive care*, 7(1), 33. <https://doi.org/10.1186/s13613-017-0249-6>
- [44] Zaccherini, G., Aguilar, F., Caraceni, P., Claria, J., Lozano, J. J., Fenaille, F., ... & Arroyo, V. (2021). Assessing the role of amino acids in systemic inflammation and organ failure in patients with ACLF. *Journal of hepatology*, 74(5), 1117-1131. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.11.035>
- [45] Zaccherini, G., Weiss, E., & Moreau, R. (2020). Acute-on-chronic liver failure: Definitions, pathophysiology and principles of treatment. *JHEP reports: innovation in hepatology*, 3(1), 100176. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100176>
- [46] Zhang, Y. Y., & Meng, Z. J. (2022). Definition and classification of acute-on-chronic liver diseases. *World journal of clinical cases*, 10(15), 4717-4725. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i15.4717>

ACUTE DECOMPENSATION OF LIVER CIRRHOSIS AND ACUTE-ON-CHRONIC LIVER FAILURE: DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC CRITERIA, TREATMENT STRATEGY

Tkachenko T. V., Shevchuk S. V., Masik N. P.

Annotation. In recent years, new data have been obtained regarding the course of liver cirrhosis (LC) and ways of its decompensation. Acute-on-chronic liver failure (ACLF) is a newly identified separate clinical syndrome that develops in 30% of patients with acute LC

decompensation, characterized by hepatic and extrahepatic organ failure and high short-term mortality. The aim of this review was to describe the clinical and prognostic value of acute LC decompensation and ACLF, the pathophysiological mechanisms of their development, and existing diagnostic and treatment approaches. A search in the PubMed database using the keywords "liver cirrhosis, acute decompensation of cirrhosis, acute-on-chronic liver failure" allowed us to select 46 sources published in 2005-2022. This review discusses new concepts about the stages of the course of compensated and decompensated LC, which differ in the severity of portal hypertension, the number and type of decompensation events, and patient survival. The clinical and prognostic value of acute LC decompensation, which manifests as recent ascites, bleeding, hepatic encephalopathy, bacterial infection, and requires hospitalization of the patient, was considered. The trajectories of the further development of acute decompensation, which are represented by stable or unstable decompensated LC, pre-ACLF, and ACLF, were discussed. Current European diagnostic criteria for ACLF, severity criteria for ACLF, and tools for predicting patient survival were reviewed. The latest data on the pathophysiological role of portal hypertension, systemic inflammation, metabolic disorders, and immunopathological cell damage in the development of organ failure in ACLF was given. The existing therapeutic measures and promising methods of treatment of patients with acute LC decompensation and ACLF were considered.

Keywords: liver cirrhosis, acute decompensation of cirrhosis, acute-on-chronic liver failure.
