

ОСТРАЯ НА ХРОНИЧЕСКУЮ ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ*ГУО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Беларусь*

Острая на хроническую печеночная недостаточность – это новый клинический синдром, который характеризуется острой декомпенсацией у пациентов с хроническими заболеваниями печени, приводит к развитию полиорганной недостаточности и характеризуется высоким уровнем смертности. С патофизиологической точки зрения в основе развития данного синдрома лежит чрезмерный системный воспалительный ответ организма на провоцирующий фактор. Степень иммунного ответа и тяжесть органной недостаточности определяет исход пациентов с острой на хроническую печеночной недостаточностью. Чаще диагностируется у пациентов молодого возраста, с активным алкоголизмом, реактивацией вирусного гепатита В, тяжелее протекает у пациентов без декомпенсации цирроза печени в анамнезе.

Ключевые слова: цирроз печени, острая декомпенсация, органная недостаточность, прогноз

Традиционно выделяли два вида печеночной недостаточности (ПН): острую и хроническую. Острая ПН характеризуется быстрым ухудшением функции печени в отсутствие предшествующих заболеваний печени и развивается в ответ на острое печеночное повреждение. Хроническая ПН – прогрессирующее медленное ухудшение функции печени, в основе которого лежит хроническое заболевание печени. В 1995г был выделен еще один вид ПН – острая на хроническую ПН (acute on chronic liver failure – ACLF). Этот синдром характеризуется острым ухудшением функции печени у пациентов с хроническими заболеваниями печени, развитием полиорганной недостаточности, высоким уровнем краткосрочной смертности. ACLF – это не терминальная стадия развития длительно протекающего цирроза печени (ЦП), так как данный синдром развивался и тяжело протекал у пациентов без предшествующей декомпенсации ЦП или развивался в течение 3 месяцев после первого эпизода декомпенсации [1, 2, 3]. У пациентов без декомпенсации ЦП в анамнезе ACLF характеризовался значительным повышением уровня воспалительных медиаторов и высоким уровнем смертности по сравнению с пациентами с предшествующим эпизодом декомпенсации [1, 2, 3, 4].

До недавнего времени не было доказательной базы для определения ACLF. В 2013г были опубликованы результаты большого проспективного исследования CANONIC, которое проводилось в 29 гепатологических центрах в 8 европейских странах и включало 1343 пациента, госпитализированных с острой декомпенсацией цирроза печени (ЦП). В ходе данного исследования были определены диагностические критерии ACLF, течение и прогноз у пациентов с данным синдромом.

Патофизиологические механизмы синдрома

Для понимания клинической последовательности развития ACLF было предложено использовать концепцию PIRO (predisposition, injury, response, organ failure) [3, 5, 6].

Данная концепция была разработана изначально для оценки клинической характеристики и исхода пациентов с сепсисом.

Предрасположенность (predisposition, P)

Практически любое хроническое заболевание печени может быть предрасполагающим фактором развития ACLF: цирроз печени любой этиологии, метаболические и холестатические заболевания печени, хро-

нический гепатит, неалкогольный стеатогепатит. Стеатоз не включен в данный список. Цирроз печени алкогольной этиологии составляет 50-70% от всех хронических заболеваний печени, которые приводят к развитию ACLF в Европейских странах и США. Напротив, в большинстве стран Азии 70% составляют циррозы печени вирусной этиологии, 15% – алкогольной.

Повреждение (провоцирующее событие) (injury, I)

Провоцирующие факторы варьируют в зависимости от географического региона. Основным провоцирующим фактором в странах Азии является реактивация вируса гепатита В, других гепатотропных вирусов, таких как вирус гепатита С, в Индии – ко-инфекция гепатита Е [1, 2, 3].

В Европе наиболее частым провоцирующим фактором является активный алкоголизм в течение последних 3 месяцев [1, 2, 3, 5]. Этот фактор присутствовал в 24,5% пациентов с ACLF [1, 3].

Пациенты с ЦП более склонны к развитию инфекции и сепсиса, чем общая популяция [5]. Причины этого многообразны и включают дефекты в барьерах, повышение проницаемости стенки кишечника для макромолекул и бактерий, синдром избыточного бактериального роста, бактериальную транслокацию, наличие дисфункции ретикуло-эндотелиальной системы, снижение количества и функционального состояния клеток Купфера, нарушение механизмов фагоцитоза микроорганизмов [7].

Любая инфекция (бактериальная, вирусная, грибковая) может приводить к синдрому системного воспалительного ответа, который потенциально вызывает острое печеночное повреждение. В исследовании CANONIC с синдромом ACLF были ассоциированы спонтанный бактериальный перитонит (СПБ), пневмония, инфекции мочевыводящих путей [1, 2, 4].

Среди более редких неинфекционных провоцирующих факторов регистрировались токсический гепатит, хирургические вмешательства, лапароцентез без заместительной терапии альбумином [3, 5].

Интересен тот факт, что в 40- 45% случаев провоцирующий фактор не был определен [1, 2, 3].

Вид провоцирующего фактора не коррелировал с тяжестью ACLF и уровнем смертности [1]. Тяжесть синдрома зависела от индивидуального ответа организма на повреждение [1, 2, 3, 5].

Ответ организма на повреждение (response, R)

Ответ организма на повреждение может являться ведущим фактором в определении тяжести ACLF и прогнозировании исхода.

С одной стороны, ACLF характеризуется избыточным иммунным ответом на провоцирующий фактор и развитием синдрома системного воспалительного ответа, который в свою очередь может вызвать повреждение печени, других органов и систем.

С другой стороны, избыточное провоспалительное состояние приводит к длительной активации нейтрофилов и развитию энергетического истощения и неспособности противостоять инфекции.

Иммунный ответ в паренхиме печени мощно стимулируют липополисахариды (ЛПС) бактериального происхождения, поступающие в печень из кишечника. ЛПС активируют секрецию провоспалительных цитокинов через стимуляцию паттерн-распознающих рецепторов (PRRs) и Toll-подобных рецепторов (Toll like receptor – TLR) на поверхности клеток Купфера [8]. TLR экспрессируются на клетках, отвечающих за врожденный иммунитет: фагоцитах, дендритных клетках, естественных киллерах и т. д. [9]. Активированные клетки Купфера секретируют фактор некроза опухолей TNF- α , который вызывает апоптоз и (или) некроз гепатоцита. Сигналы гибели клеток проводятся через рецепторы TNF-R1, TNF-R2 и другие рецепторы семейства TNF на мембранах клеток [10]. При ACLF происходит избыточный апоптоз гепатоцитов, высокий уровень маркера апоптоза – цитокератина М 30 обнаружен у пациентов с синдромом [3].

Цитокины играют важную роль в развитии данного синдрома. Повышенный

сывороточный уровень некоторых цитокинов, включая TNF-а, интерлейкина-2, интерлейкина-4, интерлейкина-6, интерлейкина-8, интерлейкина-10 и интерферона, был описан у пациентов с данным синдромом [2, 3, 4, 5, 6, 11].

В исследовании CANONIC пациенты с ACLF имели более высокий лейкоцитоз в периферической крови и уровень С-реактивного белка (СРБ), который не был связан с бактериальной инфекцией [1, 2, 4]. Лейкоцитоз оказался независимым предиктором 28-дневной смертности в отсутствие трансплантации печени [1, 4].

Клинический исход (organ failure, O)

Вне зависимости от провоцирующего фактора, ухудшение печеночной функции и развитие полиорганной недостаточности является результатом чрезмерной активации системного воспаления с последующим периодом паралича иммунной системы. Первоначальный «цитокиновый шторм», ответственный за изменения в макро-, микроциркуляции и нарушении нормальной функции органов и систем, приводит к развитию полиорганной недостаточности. Затем в результате работы противоспалительной системы уровни цитокинов снижаются, в конечном итоге повышая восприимчивость пациента к нозокомиальной инфекции, сепсису [5, 12].

При ACLF может наблюдаться недостаточность различных органов и систем [13].

Критерии дыхательной недостаточности: отношение парциального давления кислорода в артериальной крови PaO_2 / фракции кислорода во вдыхаемой смеси $FiO_2 \leq 200$, или отношение значений сатурации $SpO_2 / FiO_2 > 89 - \leq 214$.

Дыхательная недостаточность характеризуется развитием двух видов осложнений. Первое – развитие гепатопульмонарного синдрома, портопальмонарной гипертензии, печеночного гидроторакса, с последующим возможным инфицированием. Второе – развитие инфекционных осложнений – пневмоний, в том числе аспирационных. Частота инфекций дыхательных путей регистрирует-

ся в 14-48% случаев от всех бактериальных инфекций. Пациенты имеют повышенный риск пневмонии из-за измененного сознания, повышенного внутрибрюшного давления, эндоскопических процедур при желудочно-кишечном кровотечении, синдрома бактериальной транслокации.

Критерии недостаточности системы гемостаза: $MHO \geq 2,5$, количество тромбоцитов $\leq 20 \times 10^9 / л$. Пациенты с печеночной патологией имеют «перебалансировку гемостаза», в результате повышения активности как свертывающей, так противосвертывающей систем. При ACLF воспалительный процесс может запустить дестабилизацию баланса в этих двух системах, что может проявиться либо кровотечением, либо тромботическими осложнениями.

Критерий неврологической недостаточности – развитие печеночной энцефалопатии (ПЭ) 3-4 ст. Пациенты с печеночной энцефалопатией, ассоциированной с ACLF, имели высокий уровень смертности. ПЭ часто была связана с бактериальной инфекцией, активным алкоголизмом и гипонатремией разведения.

Критерии недостаточности сердечно-сосудистой системы: необходимость использования инотропных препаратов, таких как терлипессин, катехоламины, для достижения целевого уровня систолического артериального давления 90 мм рт ст и выше. В отличие от декомпенсации ЦП, где сердечный выброс остается повышен, при ACLF снижен сердечный выброс, систолическая, диастолическая функции. Недостаточность сердечно-сосудистой системы ассоциируется с высоким риском смертности, особенно у пациентов с почечной дисфункцией.

Критерии почечной недостаточности: повышение уровня сывороточного креатинина более 2 мг/дл (176 мкмоль/л) или необходимость в заместительной терапии. Развитие острого повреждения почек – частый компонент синдрома и ассоциировался с плохим прогнозом. Наиболее частые причины развития почечной недостаточности – это бактериальная ин-

фекция (46%), гиповолемиа (32%), гепатorenальный синдром (ГРС) (13%), истинная почечная недостаточность (9%). У пациентов с полиорганной недостаточностью преобладает множество этиологических факторов почечной недостаточности. Преренальные факторы ассоциируются с почечной гипоперфузией (низкое АД, опустошение русла в результате желудочно-кишечного кровотечения, гиповолемиа, ГРС). Интратренальные факторы связаны с развитием острого тубулярного некроза.

Критерии печеночной недостаточности: повышение общего сывороточного билирубина ≥ 12 мг/дл (205 мкмоль/л). Отличие печеночной недостаточности при ACLF – это наличие гипербилирубинемии и коагулопатии. В печени на фоне структурных изменений происходят гемодинамические расстройства. Основным механизмом печеночного воспаления – повышение портального давления, в результате чего происходит изменение гладкомышечных клеток стенок сосудов, эндотелиальная дисфункция, снижение активности оксида азота, неангиогенез, который играет роль в повышении внутрипеченочного сопротивления. Портальное давление было значительно выше у пациентов с синдромом по сравнению с пациентами без ACLF. Высокий риск развития инфекций, чрезмерного воспалительного ответа усугубляют портальную гипертензию, ухудшая прогноз пациентов.

Гетерогенность синдрома

Предикторы исхода у пациентов с ACLF зависят от двух одновременно действующих повреждений – острого и хронического. ACLF может развиваться при тяжелом остром повреждении печени у пациентов с умеренно выраженным хроническим заболеванием печени, а также при умеренно выраженном остром повреждении у пациентов с декомпенсированным хроническим заболеванием печени [5]. Дифференциальная диагностика между синдромом ACLF и декомпенсацией ЦП может быть затруднена. Пациенты с тяжелой декомпенсацией ЦП без провоцирую-

щих факторов также могут иметь полиорганную недостаточность, но у них отсутствуют критерии ACLF. Наличие "серой зоны" в разграничении терминальной стадии ЦП и ACLF требует поиска дополнительных биомаркеров ACLF. Уровень липокалина 2 был достоверно выше у пациентов с ACLF и являлся независимым предиктором неблагоприятного исхода [14].

Диагностические критерии

Диагностические критерии ACLF:

1) Развитие острой декомпенсации у пациентов с циррозом печени (острое развитие как минимум одного из осложнений):

- – асцита 2-3 степени (согласно классификации Международного клуба асцита) в течение менее, чем 2 недель;
- – печеночной энцефалопатии – остро развившегося изменения в психическом статусе пациента в отсутствие острой неврологической патологии;
- – желудочно-кишечного кровотечения;
- – бактериальных инфекций (СБП, спонтанной бактериемии, инфекции мочевыводящего тракта, пневмонии (в том числе аспирационной)).

2) Развитие органной недостаточности одновременно с острой декомпенсацией. Недостаточность органов и систем определяется по модифицированной шкале CLIF-SOFA, которая была разработана для исследования CANONIC на основе шкалы SOFA, но более специфична в отношении пациентов с ЦП. В данной шкале оценивается функция 6 органов и систем: сердечно-сосудистой, нервной, дыхательной, почек, печени, гемостаза.

3) Уровень краткосрочной смертности в течение 28 дней (как минимум 15%, в отсутствие трансплантации печени).

На основании данных критериев был разработан определение степени ACLF:

Нет ACLF: в эту группу входили пациенты 3 подгрупп:

1. без органной недостаточности;
2. пациенты с недостаточностью одного органа или системы: сердечно-сосудистой, дыхательной, печени, коагуляции с уров-

нем креатинина <1,5 мг/дл (132 мкмоль/л) и отсутствием печеночной энцефалопатии.

3. пациенты с печеночной энцефалопатией и уровнем сывороточного креатинина <1,5 мг/дл (132 мкмоль/л).

ACLF-1: в группу были включены следующие пациенты:

1. с почечной недостаточностью;

2. с недостаточностью одного органа или системы: сердечно-сосудистой, дыхательной, печени, коагуляции с уровнем креатинина в пределах 1,5-1,9 мг/дл (132-168 мкмоль/л) и (или) легкой или умеренной печеночной энцефалопатией;

3. с печеночной энцефалопатией и уровнем сывороточного креатинина в пределах 1,5-1,9 мг/дл (132-168 мкмоль/л).

ACLF-2: включал в себя пациентов с недостаточностью двух органов и систем.

ACLF-3: включал в себя пациентов с недостаточностью трех и более органов и систем.

Данный синдром был достаточно распространенным, так как был диагностирован у 23% пациентов при поступлении, у 11% он развился в течение госпитализации [1].

Прогноз

Установлена взаимосвязь между степенью ACLF и прогнозом заболевания: уровень 28-дневной смертности у пациентов без ACLF составил 4,7 %, при ACLF-1 – 22,1 %, при ACLF-3 – 76,7 %. Интервал между постановкой диагноза ACLF и летальным исходом в среднем составил $10,3 \pm 7,3$ дня [1, 3].

ACLF – динамично развивающийся синдром: 50% пациентов с ACLF-1 имели обратное развитие патологических симптомов, около одной трети прогрессировали до ACLF-3 с последующим летальным исходом. У большей части пациентов с ACLF-3 диагностировалась присоединение новой органной недостаточности и развитие летального исхода. Тем не менее, 16% пациентов с ACLF-3 имело обратное развитие [1, 2]. Обратимость ACLF возможна при воздействии на провоцирующие факторы [5, 6, 12].

Ведение пациентов

В настоящее время не существует специфического лечения пациентов с ACLF. Цель лечения – это предупреждение дальнейшего ухудшения печеночной функции, влияние на провоцирующие факторы, посиндромная терапия недостаточности органов и систем. С учетом высокого риска инфекций является обоснованным назначение антибактериальных препаратов широкого спектра действия в первый час с момента поступления. С целью снижения портальной гипертензии и предупреждения развития печеночной энцефалопатии показано назначение невсасываемых антибиотиков (рифаксимина и др.), которые снижают проникновение эндотоксинов и бактериальную транслокацию из желудочно-кишечного тракта.

Рекомендовано раннее назначение противовирусных препаратов, таких как нуклеоз(т)иды; причем некоторые авторы считают более эффективной комбинированную противовирусную терапию.

Пациентам необходима поддержка печеночной функции посредством проведения альбуминового диализа, плазмафереза с использованием молекулярных абсорбентов с рециркулирующей системой – MARS и Prometheus devices, в результате чего происходит элиминация из кровотока токсических субстанций, молекул воспаления, оксида азота. Эти методы лечения используются у пациентов как мост перед проведением трансплантации печени. В литературе опубликовано мало данных о трансплантации печени у пациентов с ACLF, так как синдром характеризуется высоким уровнем краткосрочной смертности, период для оценки и отбора пациентов для трансплантации печени короткий. Более чем 50% пациентов не дожидаются трансплантации печени. Но потенциальная обратимость данного синдрома позволяет широко использовать аппараты искусственной поддержки функции печени, в то время как при конечной стадии цирроза печени единственным лечебным мероприятием является трансплантация печени.

В литературе описаны немногочисленные исследования об эффективности влияния гранулоцит-колониестимулирующего фактора на печеночную регенерацию у пациентов с ACLF. Этот цитокин мобилизует из костного мозга стволовые клетки, восстанавливает функцию нейтрофилов, способствует печеночной регенерации, улучшая выживаемость у пациентов с ACLF [15]. Также изучается возможность терапии пациентов с ACLF посредством клеточной трансплантации (гепатоцитов, стволовых клеток), которая улучшает печеночную функцию благодаря восстановлению клеточной популяции, но необходимы дальнейшие исследования в данном направлении.

Заключение

ACLF синдром – новый широко распространенный синдром с высоким уровнем краткосрочного летального исхода, который клинически, патофизиологически, прогностически отличается от декомпенсации цирроза печени. При данном синдроме измененный ответ организма на провоцирующий фактор играет решающую роль, как и при синдроме системного воспалительного ответа. Степень иммунного дисбаланса и тяжесть органной недостаточности определяют исход у этих пациентов. Лечебная стратегия в отношении пациентов с ACLF ограничена посиндромным лечением полиорганной недостаточности. Наиболее важная задача в отношении пациентов с ACLF синдромом – ранняя диагностика и выработка стратегии по предупреждению развития органной недостаточности.

Библиографический список

1. Moreau, R. Acute-on-chronic liver failure: a new clinical entity / R. Moreau, V. Arroyo // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2015. – Vol. 13. – P. 836-841.
2. Acute-on-chronic liver failure: a new syndrome that will re-classify cirrhosis / V. Arroyo [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2015. – Vol. 62. – P. 131-143.
3. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis / R. Moreau [et al.] // *Gastroenterology*. – 2013. – Vol. 144. – P.1426-1437.
4. Acute-on-chronic liver failure: pathogenesis, prognostic factors and management / S. Blasco-Algora [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2015. – Vol. 21. – P. 12125-12140.
5. Kim, T.Y. Acute-on-chronic liver failure / T.Y. Kim, D.J. Kim // *Clinical and Molecular Hepatology*. – 2013. – Vol. 19. – P. 349-359.
6. Acute-on-chronic liver failure / J. Rajiv [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2012. – Vol. 57. – P. 1336-1348.
7. Федосьина, Е.А. Бактериальная кишечная микрофлора и заболевания печени / Е.А. Федосьина, М.С. Жаркова // *РЖГГК*. – 2009. – №6. – С.73-81.
8. Вовк, Е.И. Алкогольная болезнь печени (АБП) как системное заболевание: клинические ракурсы и тактика лечения / Е.И. Вовк // *Российский медицинский журнал*. – 2013. – № 20. – С. 993
9. Новикова, И.А. Клиническая иммунология и аллергология: учеб. пособие / И.А. Новикова. – Мн.: Тесей, 2011. – 392 с.
10. Нурмагомаев, М.С. Влияние фактора некроза опухолей на апоптоз гепатоцитов / М.С. Нурмагомаев, З.С. Магомедова, З.С. Нурмагомаева // *Международный журнал экспериментального образования*. – 2010. – №1. – С. 27-28.
11. Sole, C. Systemic inflammation in decompensated cirrhosis: Characterization and role in acute-on-chronic liver failure / C. Sole, E. Sola // *Scientific Reports*. – 2016. – Vol. 6. – P. 113-116.
12. Acute-on-chronic liver failure: current concepts on definition, pathogenesis, clinical manifestations and potential therapeutic interventions / W. Laleman [et al.] // *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. – 2011. – Vol. 5(4) – P. 524-537
13. Малаева, Е.Г. Гастроэнтерология: учеб. пособие для студентов субординатуры по терапии / Е.Г. Малаева. – Минск : Новое знание, 2016. – 333с.

14. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a biomarker of acute-on-chronic liver failure and prognosis in cirrhosis / X. Ariza [et al.] // *Journal Of Hepatology*. – 2016. – Vol. 65, №1. – P. 57-65.

15. Granulocyte Colony-Stimulating Factor Mobilizes CD34+ Cells and Improves Survival of Patients With Acute-on-Chronic Liver Failure / V. Garg [et al.] // *Gastroenterology*. – 2012. – Vol. 142. – P. 505-512.

A. Kravchenko, E. Malaeva

ACUTE ON CHRONIC LIVER FAILURE

Acute on chronic liver failure – a new clinical syndrome characterized by acute decompensation in patients with chronic liver disease, leading to the development of multiple organ failure and is characterized by a high mortality rate. From a pathophysiological point of view, based on the development of this syndrome is excessive systemic inflammatory response to the provocation. The extent of the immune response and the severity of organ failure determines the outcome of patients with acute on chronic liver failure. Most often diagnosed in young patients with active alcoholism, reactivation of hepatitis B, severe in patients without decompensated cirrhosis history.

Key words: *liver cirrhosis, acute decompensation, organ failure, prognosis*

Поступила: 19.12.16