**Синдром обострения хронической печеночной недостаточности. Новые данные.**

*Лантухов Д.В., врач-гастроэнтеролог, многопрофильное отделение № 1*

**Источник:** **Acute-on-Chronic Liver Failure: An Update. Ruben Hernaez; Elsa Solà; Richard Moreau; Pere Ginès. Gut. 2017;66(3):541-553.**

**Обострение хронической печеночной недостаточности (ОХПН)** — это синдром, характеризующийся острой декомпенсацией цирроза печени в сочетании с органной недостаточностью (печени, почек, головного мозга, дыхания, кровообращения и свертывания крови) и низкой выживаемостью (смертность в течение 28 дней достигает 30-40 %). Этот синдром может возникать у относительно молодых пациентов. Особенно часто он встречается при алкогольном гепатите и нелеченом гепатите В, осложнившемся циррозом; кроме того, он связан с бактериальной инфекцией и активным алкоголизмом, хотя в 40 % случаев выявить провоцирующие факторы не удается. ОХПН может развиться в любой момент заболевания (от компенсированного состояния до длительного цирроза) и возникает в условиях системного воспаления, тяжесть которого коррелирует с коли­чеством пораженных органов и смертностью. Системное воспаление может вызывать ОХПН посредством сложного механизма, включающего усиление воспалительного ответа и системное свободнорадикальное окисление под воздействием различных патогенных факторов и изменение тканевого гомеостаза в ответ на воспаление, обусловленное самим патогеном или нарушением толерантности тканей. Подбор рациональной терапии облегчается благодаря пошаговому алгоритму, основанному на оценочной системе из показателей, разработанных Консорциумом по хронической печеночной недостаточности. Лечение ОХПН должно проводиться в специально оборудованных отделениях или отделениях интенсивной терапии. В настоящее время лечение включает борьбу с осложнениями, поддержку функции органов и трансплантацию печени.

ОХПН — специфический синдром, характеризующийся острой декомпенсацией, органной недостаточностью (ОН) и высокой ранней смертностью. Под острой декомпенсацией понимают развитие асцита, энцефалопатии, кровотечения из ЖКТ и/или бактериальных инфекций. Органная недостаточность (печень, почки, головной мозг, свертывание, дыхание, кровообращение) диагностируется по оригинальной шкале последовательной оценки органной недостаточности Консорциума по ХПН (CLIF-SOFA) или ее упрощенной версии — шкале CLIF-C OF. Высокая ранняя смертность — это смертность > 15 % за 28 дней.

**Клиническая картина и провоцирующие факторы ОХПН**

Участники с ОХПН были значительно моложе, чем участники без ОХПН. Распространенность ОХПН среди пациентов, госпитализированных с острой декомпенсацией, составляет 30 % и особенно часто встречается при циррозе, вызванном гепатитом B и алкогольным гепатитом. На фоне цирроза ОХПН может развиться в любой момент и особенно тяжело протекает у пациентов, у которых ранее не было острой декомпенсации. Самые частые провоцирующие факторы ОХПН — бактериальная инфекция, активный алкоголизм или острая реактивация гепатита B, но в 40 % случаев выявить провоцирующий фактор не удается.

В 30 % случаев ОХПН воспаление развивается в ответ на бактериальную инфекцию. Бактерии выделяют различные молекулы (молекулярные профили, связанные с патогенами, PAMP), которые специфически распознаются рецепторами распознавания моделей (PRR), экспрессируемыми на клетках неспецифического иммунитета. В первые часы инфекции распознавание этими рецепторами PAMP приводит к индукции сотен генов, включая те, что кодируют провоспалительные цитокины. Индукция этих цитокинов у пациентов с ОХПН избыточна, и это вызывает повреждение тканей (иммунопатология) и в дальнейшем полиорганную недостаточность.

Повреждение тканей при ОХПН, связанной с инфекцией, может быть вызвано и другими механизмами (помимо иммунопатологии). Бактерии могут напрямую повреждать ткани организма, влияя на широкий спектр функций клеток. Кроме того, повреждение тканей может быть обусловлено нарушением толерантности, т. е. механизмов устойчивости, которые в норме защищают ткани от прямого повреждения бактериями и иммунопатологии.

Для расшифровки механизмов органной недостаточности при ОХПН необходимы дополнительные исследования.

**Методология**

У пациентов с недостаточностью одного органа смертность за 28 дней зависит от вида пораженного органа, нарушения функции почек (уровень сывороточного креатинина 1,5-1,9 мг/дл) и наличия печеночной энцефалопатии (ПЭ) I-IIстепени. При недостаточности функции печени, свертывания, дыхания и кровообращения без нарушений со стороны головного мозга и/или почек смертность невысока — 5-7 %, ОХПН у таких пациентов нет. При ПЭ III-IVстепени без нарушения функции почек смертность также не превышает 8 % и ОХПН нет.

Наконец, при почечной недостаточности (сывороточный креатинин > 2 мг/дл), ПЭ и нарушении функции почек, а также недостаточности функции печени, свертывания, дыхания и кровообращения в сочетании с ПЭ и нарушением функции почек смертность составляет 16-30 %, такие пациенты имеют ОХПН. Иными словами, недостаточность одного органа еще не означает ОХПН.

Смертность при ОХПН коррелирует со степенью последней: при ОХПН-1 смертность за 28 дней составляет 22 %; при ОХПН-2 (недостаточность 2 органов) — 32 %; при ОХПН-3 (недостаточность 3-6 органов) — 73 %. Смертность среди пациентов без ОХПН — 4,9 %.

ОХПН — очень динамичное состояние. За короткое время состояние пациента может улучшиться (50 %) или ухудшиться (20 %). Поэтому неудивительно, что прогноз зависит от раннего клинического течения, а не от исходной степени ОХПН.

В качестве модели для диагностики ОН была выбрана шкала последовательной оценки органной недостаточности (Sequential Organ Failure Assessment, SOFA), т. к. она широко применяется у пациентов, которым требуется интенсивная терапия, и превосходит оценки Чайлда—Пью и MELD (модель терминальной стадии заболевания печени) в прогнозировании смертельного исхода у пациентов с циррозом и ОН.

Таблица 1. Оценка ОХПН по шкале CLIF-SOFA

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Орган | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Печень(билирубин, мг/дл) | <1.2 | >1.2 до <2.0 | >2.0 до <6.0 | >6.0до <12.0 | >12.0 |
| Почки(креатинин, мг/дл) | <1.2 | >1.2 до <2.0 | >2.0 до <3.5 | >3.5 до <5.0 | >5.0 |
| Головной мозг (ПЭ, степень) | нет | I | II | III | IV |
| Свертываемость(МНО) | <1.1 | >1.1до <1.25 | >1.25 до <1.5 | >1.5 до <2.5 | >2.5 или тромбоциты <20х109/L |
| Кровообращение (среднее АД) | >70 | <70 | Д <5или Т | Д>5 или А <0.1 или НА <0.1 | Д>15 или А>0.1 или НА>0.1 |
| Легкие(PaO/FiO2) | >400 | >300 до <400 | >200 до <300 | >100 до <200 | <100 |

Примечание: ПЭ - печеночная энцефалопатия; МНО - международное нормализованное отношение; Д - допамин; А - адреналин; НА - норадреналина (доза в мг/кг в минуту); РаО2 - парциальное давление артериального кислорода; FiO2 -доля кислорода во вдыхаемом воздухе.

Шкала CLIF-SOFA состоит из 6 компонентов (функция печени, почек, головного мозга, коагуляции, циркуляции и легкие), каждый, из которой оценивается от 0 до 4 баллов. Чем выше балл, тем более ухудшение функции органа. Суммарные оценки варьируются от 0 до 24 и дают информацию об общей тяжести состояние больного (таблица 1):

* Печеночная недостаточность определяется при уровне сывороточного билирубина >12.0 мг/дл (205,2 ммоль/л), а согласно показателям Азиатского консенсуса при содержании билирубина > 86 ммоль/л.
* Почечная недостаточность определена при уровне сывороточного креатинина >2.0 мг/дл (176 ммоль/л) или использования замещающей почечной терапии.
* Мозговая недостаточность диагностируется при наличии печеночной энцефалопатии III или IV степени по классификации West Haven.
* Недостаточность коагуляции определяется при уровне международного нормализованного отношения (МНО) более 2,5 или количество тромбоцитов ровно или менее 20х109/л. Азиатско-Тихоокеанская ассоциация по изучению печени (APASL) предлагает недостаточность свертываемости при МНО >1,5 или протромбиновый индекс <40%.
* Недостаточность кровообращения диагностируется, когда среднее артериальное давление менее 70 мм.рт.ст. или имеется необходимость использования вазоконстрикторов (допамин, добутаминил и терлипрессин).
* Дыхательная недостаточность определяется при соотношении парциального давления артериального кислорода к доле кислорода во вдыхаемом воздухе равно или менее 200.

Под относительно высокой ранней смертностью понималась смертность 15 % и выше в период 28 дней. Эта цифра соответствует 50%-й ранней смертности, связанной с тяжелым сепсисом среди населения в целом. Включение порога ранней смертности в определение ОХПН сочли важным, поскольку он имеет большое терапевтическое значение.

Опираясь на наличие ОН, нарушение функции почек и/или головного мозга и раннюю смертность, в диагноз ОХПН были включены/ исключены следующие критерии:

* исключены: а) отсутствие ОН; б) недостаточность одного органа, кроме почек, с уровнем сывороточного креатинина< 1,5 мг/дл и отсутствием ПЭ;
* включены: а) недостаточность только функции почек; б) недостаточность одного органа, кроме почек, + нарушение функции почек и/или ПЭ I-IIстепени; в) недостаточность 2 органов и более.

Таким образом, тяжесть ОХПН определялась количеством отказавших органов: ОХПН-1 — 1 орган; ОХПН-2 — 2 органа; ОХПН-3 — 3-6 органов.

Шкала CLIF-SOFA и ее упрощенная версия CLIF-C OF (шкала органной недостаточности) (таблица 2), основанные на стратификации по функции 6 органов и систем (печень, почки, головной мозг, система свертывания, кровообращение и дыхание) с 5 (0–4) и 3 (1–3) под оценками соответственно (общая оценка 0–24 и 3–9 соответственно) были разработаны для диагностики органной недостаточности у пациентов с острой декомпенсацией цирроза печени.

Таблица 2. Оценка ОХПН по шкале CLIF-C OF.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Система органов** | **Оценка = 1** | **Оценка = 2** | **Оценка = 3** |
| Печень, билирубин, мг/дл | < 6 | 6-12 | > 12 |
| Почки, креатинин, мг/дл | < 2 | 2-3,5 | > 3,5 или диализ |
| Головной мозг, степень (критерии Уэст-Хейвен) | 0 | 1-2 | 3-4 |
| Свертывание, МНО | < 2,0 | 2,0-2,5 | > 2,5 |
| Кровообращение, среднее АД, мм рт. ст. | > 70 | < 70 | Вазопрессоры |
| Дыхательная система, PaO2/FiO2 | > 300 | < 300 и > 200 | < 200 |
| или SpO2/FiO2 | > 357 | > 214 и < 357 | < 214 |

Примечание: FiO2— фракционная концентрация кислорода; PaO2— парциальное давление кислорода в артериальной крови; SpO2— насыщение артериальной крови кислородом по данным пульсоксиметрии

В дальнейшем появились еще две прогностических шкалы: одна для пациентов с ОХПН (оценка CLIF-C ACLF – шкала обострения хронической почечной недостаточности), другая — для пациентов с острой декомпенсацией цирроза без ОХПН (оценка CLIF-C AD – шкала острой декомпенсации), которые улучшили точность прогноза с помощью оценок CLIF-C OF и CLIF-SOFA, а также MELD, MELD-натрий и Чайлда-Пью. Шкала CLIF-C ACLF учитывает показатели CLIF-C OF, возраст и число лейкоцитов. Шкала CLIF-C AD — возраст, число лейкоцитов, сывороточный уровень натрия, сывороточный уровень креатинина и МНО. Переменные всех этих шкал объединяют, получая оценочную систему с диапазоном значений от 0 до 100 баллов. Шкалы CLIF-C OF, CLIF-C ACLF и CLIF-C AD позволили создать пошаговый алгоритм рационального лечения пациентов с декомпенсированным циррозом.

Прогноз у пациентов с острой декомпенсацией цирроза печени с ОХПН и без нее. Терапевтическое значение

Для разработки лечебных стратегий при острой декомпенсации у больных ОХПН и без нее необходима утвержденная клиническая система оценки, которую можно использовать у постели пациента и применять ежедневно, чтобы обеспечить текущую стратификацию пациентов на интенсивную терапию, ускоренное прохождение очереди на трансплантацию печени, раннюю выписку из больницы и определение, насколько оправдана дальнейшая интенсивная терапия.

Потенциальные прогностические маркеры у больных с циррозом и ОН определялись во многих исследованиях, но в большинстве случаев в них не учитывался ряд прогностических переменных, исследования были ретроспективными, проводились на отдельных группах пациентов или не были подтверждены в независимых когортах. Однако, несмотря на свои ограничения, эти исследования указали на важность ОН при определении прогноза у пациентов с циррозом и необходимость учитывать системное воспаление. Чтобы преодолеть названные ограничения, в исследовании CANONIC помимо прочего была поставлена цель - создать оценочную систему для лиц с острой де­компенсацией цирроза с ОХПН или без нее и пошаговый алгоритм для рационального назначения терапии.

Разработка оценочной системы для пациентов с ОХПН.

Выбранный подход предполагал статистический анализ клинических и биохимических факторов у участников с ОХПН — факторов, которые были бы независимо связаны со смертностью, а затем создание с помощью математических методов прогностической модели. К факторам, независимо связанным со смертностью, отнесли оценку по шкале CLIF-C OF, возраст и число лейкоцитов. Окончательная модель, включавшая эти три переменные, легла в основу новой шкалы — CLIF-C ACLF, которая может давать оценку от 0 до 100. Индекс согласованности, а также площадь под характеристической ROC-кривой показали, что эта шкала значительно лучше характеризовала риск смерти в период 28, 90, 180 и 365 дней, чем современные «золотые стандарты» — модель терминальной стадии заболевания печени (оценка MELD), оценка MELD- натрий и оценка по Чайлду-Пью. В дальнейшем шкалу CLIF-C ACLF проверили и утвердили для поэтапного применения с данными, полученными у пациентов через 48 ч, 3-7 дня и позже. Прогностическая ценность в отношении смертности за 28 дней и 3 мес. заметно выросла при определении через 48 ч по сравнению с данными на момент поступления. Это означает, что шкалу CLIF-C ACLF можно применять в динамике для оценки эффекта лечения.

Разработка оценочной системы для пациентов с острой декомпенсацией цирроза, но без ОХПН.

Аналогичный подход на основе данных CANONIC был использован при создании шкалы острой декомпенсации CLIF-C AD для госпитализированных пациентов с циррозом, но без ОХПН (рисунок 1). Анализ проведен для проверки гипотезы, согласно которой среди пациентов с острой декомпенсацией без ОХПН может быть группа очень низкого риска, которую можно выписывать, и группа высокого риска, которой угрожает прогрессирование с развитием полноценной ОХПН и высоким риском смерти. Анализ выявил пять независимых переменных: возраст, сывороточный уровень натрия, число лейкоцитов, уровень креатинина и международное нормализованное отношение (МНО). Эти переменные были включены в шкалу CLIF-C AD, позволяющую получить оценку от 0 до 100 баллов. Шкала CLIF-C AD оказалась намного эффективнее MELD, MELD-натрий и Чайлда-Пью в прогнозировании смертельного исхода за 3 и 12 мес. На практике шкала CLIF-C AD повысила точность прогнозирования на 10-20 % по сравнению с другими системами. Кроме того, для CLIF-C AD были разработаны дискретные пороговые значения. Так, оценка менее 45 баллов соответствует 1,8%-му риску 3-месячной смертности, т. е. пациенты с такой оценкой составляют группу очень низкого риска. Оценка CLIF-C AD> 60 баллов соответствовала 31 % 3-месячной смертности, т. е. высокому риску. К группе среднего риска относились пациенты с CLIF-C AD 45-60 баллов.



Рисунок 1. Оценка ОХПН по шкале CLIF-C AD

Эти три шкалы, разработанные специально для больных с ОХПН и без нее, могут быть собраны в алгоритм, который удобно использовать для определения прогноза у госпитализируемых пациентов с циррозом (рисунок 2). Шкала CLIF-C OF применяется у лиц, срочно госпитализированных с осложнениями цирроза — энцефалопатией, кровотечением, инфекцией, асцитом. Если, судя по оценке, у пациента имеет место ОХПН, его нужно лечить в отделении интенсивной терапии. Прогноз для них можно предположить по оценке CLIF-C ACLF, которую определяют ежедневно. Эту же шкалу можно использовать для проверки эффективности лечения в течение 3-7 дней. С другой стороны, если у пациента нет ОХПН, применяют шкалу CLIF-C AD. Исходно пациентов с CLIF-C AD< 45 баллов можно рано выписать, тогда как у пациентов с CLIF-C AD > 60 баллов высок риск прогрессирования до ОХПН, значит, их нужно лечить в отделении интенсивной терапии. Пациентам с оценкой 45-60 баллов показано обычное стационарное лечение. Несмотря на то, что эти шкалы важны для будущих исследований, остается еще необходимость их совершенствования, т. к. до сих пор наилучшая прогностическая ценность соответствовала индексу согласованности 0,75.



Рисунок 2. Алгоритм последовательного применения шкал EASL CLIF-С у пациентов с циррозом, госпитализированных с острой декомпенсацией

CLIF-C ACLF — шкала ОХПН; CLIF-C AD — шкала острой декомпенсации; CLIF-C OF — шкала органной недостаточности; ОД — острая декомпенсация.

На основании исследования CANONIC разработан алгоритм для лечения пациентов с ОХПН, основанный на данных об отдаленной смертности (рисунок 3). Первым шагом является оценка оценки ОХПГ на 3-7 день после начала реанимационного лечения. Трансплантацию печени следует оценивать у всех пациентов с ОХПГ из-за высокого уровня смертности за 90 дней (> 20%). Трансплантация печени должна быть выполнена как можно раньше у пациентов с ОХПГ 2-й и 3-й степени, так как они подвержены значительному риску краткосрочной (28-дневной) смертности. В случае противопоказаний к трансплантации печени присутствие недостаточности четырех или больше органов или наличие по шкале CLIF-C ACLF > 64 баллов на 3-7 день после установки диагноза может указывать на бесполезность проводимой терапии.



Рисунок 3. Предлагаемый алгоритм лечения пациентов с ОХПН или декомпенсированным циррозом.

**Лечение ОХПН**

Общее лечение ОХПН включает быстрое выявление синдрома и устранение возможных провоцирующих факторов, меры против прогрессирования и использование систем поддержки органов. В целом пациенты с ОХПН должны находиться в отделении интенсивной терапии, а кандидатов на трансплантацию нужно направлять в соответствующие центры. Трансплантация печени — метод выбора при ОХПН. 1-летняя выживаемость после трансплантации составляет примерно 80 %.

*Трансплантация печени (ТП)*

ТП представляет собой вариант окончательного лечения пациентов с ОХПН. Если нет противопоказаний, всех пациентов с ОХПН следует оценивать для возможного выполнения ТП. Применение ТП с целью лечения ОХПН затрудняется дефицитом доноров, а также большим количеством противопоказаний. Как описано выше, высокие показатели по шкале CLIF-C ACLF предполагают бесполезность дальнейшего специфического лечения.

Интерпретация результатов отдаленных последствий у пациентов с ОХПН была затруднена ввиду различных подходов к определению ОХПН и небольшого количества исследований. В рамках исследования CANONIC лишь немногому количеству пациентов была осуществлена ТП - 9% пациентов до 28 дней, 15% - до 90 дней от момента поступления. У пациентов с ОХПН 2-й и 3-й градации выживаемость без ТП составляла <20%, в тоже время отмечали повышение выживаемости до 80% в тех группах пациентов, где была осуществлена ТП. Полученные результаты сопоставимы с группой пациентов без ОХПН. В этой группе среднее время между установкой диагноза и трансплантацией составила 11 (1-28) дней. Исследование, в котором приняли участие 238 пациентов, показало 5-летнюю выживаемость после ТП более 80% для пациентов, не имеющих противопоказаний к трансплантации.

Время выполнения ТП имеет решающее значение у пациентов с ОХПН, так как эти пациенты имеют небольшое «терапевтическое окно» из-за риска развития полиорганной недостаточности, исключающей мероприятия по ТП. Учитывая хорошие результаты, согласно литературным данным, необходимо включить пациентов с высоким риском развития ОН в первую очередь для ТП.

*Экстракорпоральные системы поддержки печени*

В лечение ОХПН применяют экстракорпоральный альбуминовый диализ с помощью молекулярно-адсорбционной рециркулирующей системы (MARS). Показано, что кроме снижения в плазме концентрации упомянутых веществ MARS эффективно улучшает системную гемодинамику и облегчает тяжелую ПЭ. Однако проведенное в Европе рандомизированное многоцентровое исследование, сравнивавшее MARS и стандартную терапию у 189 пациентов с ОХПН, не выявило различий в выживаемости. Другое рандомизированное исследование (с использованием системы Prometheus) также не показало улучшения выживаемости. Таким образом, несмотря на некоторые преимущества при ОХПН, в целом эффективность этих систем не определена. По аналогии с диализом в качестве терапевтического метода был предложен плазмаферез при острой печеночной недостаточности и ОХПН. Рандомизированное исследование у пациентов с острой печеночной недостаточностью показало улучшение выживаемости при плазмаферезе по сравнению с контрольной группой, получавшей стандартное лечение. Экстракорпоральные методы могли бы использоваться в качестве подготовки к ТП у пациентов ОХПН.

*Патофизиологические методы лечения*

Учитывая, что в настоящее время не существует определенных методов лечения ОХПН, проводимые исследования должны основываться на потенциале новых методов, в основе которых лежат патофизиологические механизмы, приводящие к развитию синдрома. Проведенные исследования свидетельствуют, что бактериальная транслокация (БТ) и системное воспаление являются ключевыми механизмами, приводящими к прогрессированию цирроза и развитию ОХПН. Патогенетическая терапия, направленная на лечение БТ (пробиотики, норфлоксацин, рифаксимин), вероятно, будут предотвращать развитие ОХПН. В настоящее время рассматриваются инновационные методы лечения, такие как применение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) и мезенхимных стволовых клетки. Терапия Г-КСФ в лечение ОХПН исследована только в двух рандомизированных клинических испытаниях. Garg et al. провели исследование, в котором 47 пациентам вводили до 5 мкг / кг Г-КСФ подкожно (n = 23) по сравнению с группой контроля (N = 24). В результате процент выживаемости на 60-й день составил 66% против 26% в группе контроля (р = 0,001). Кроме того, отмечали улучшения по шкале Чайлд-Пью и SOFA. Пациенты, получавшие Г-КСФ, были менее склонны к развитию гепаторенального синдрома, полиорганной недостаточности и сепсиса. Duan et al. исследовали 55 пациентов с ОХПН, ассоциированным с HBV, получавших Г-КСФ. Процент выживаемости в течение 90 дней составил 48% в группе Г-КСФ по сравнению с 21,4% в группе пациентов, получавших стандартную терапию.

В настоящий момент существует только одно исследование по применению мезенхимных стволовых клетки у пациентов с ОХПН. Shi et al., исследовали 43 пациента с ОХПН, ассоциированным с HBV. 1-я группа получала лечение мезенхимальными стволовыми клетками (n = 24), 2-я группа (контроль) составила 19 пациентов, которым вводился физиологический раствор. Процент выживаемости через 90 дней составил 79,2% против 52,5% в группе контроля.

В целом, оба метода лечения (Г-КСФ и стволовые клетки) продемонстрировали обнадеживающие результаты, но полученные результаты требуют подтверждения на большем количестве исследований.