© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Авезов С.А., Азимова С.М., Абдуллоев М.Х.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ С ОСТРОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

ГУ «Институт гастроэнтерологии Республики Таджикистан» АМН МЗ и СЗН РТ, 734063, Душанбе, Таджикистан

Цель. *Изучение частоты развития, особенности течения, выживаемости, продолжительности жизни и уточнение провоцирующих факторов развития острой печеночной недостаточности, возникшей на фоне хронической печеночной недостаточности (ОХПН), у больных циррозом печени (ЦП).* ***Материал и методы.*** *Под наблюдением находились 310 больных ЦП. Больные были разделены на три группы: 1-я — больные компенсированным ЦП (КЦП); 2-я — больные декомпенсированным ЦП, но без органной недостаточности (ДЦП); 3-я — больные ЦП с ОХПН. ОХПН диагностирована на основании критериев Европейской ассоциации по изучению печени.* ***Результаты.*** *Из 310 больных ЦП у 48 были зарегистрированы клинико-биохимические признаки ОХПН. 28-дневная смертность наблюдалась у 4,8% больных ДЦП и у 42% больных ЦП с ОХПН. 90-дневная смертность больных ЦП с ОХПН составила 50% против 11,6% у больных ДЦП без ОХПН. Средняя продолжительность жизни больных ЦП с ОХПН составила 136,65 ± 18,96 дня. Прогностическими факторами выживаемости больных ЦП с ОХПН являются количество органной недостаточности, показатели CLIF-SOFA и модели терминальной стадии болезни печени, критерии Чайлда–Пью, степень печеночной энцефалопатии, лейкоцитоз, гипербилирубинемия, гиперкреатининемия и повышение МНО.* ***Заключение.*** *ОХПН является часто встречающимся синдромом у больных ЦП и развивается на фоне стабильного компенсированного или декомпенсированного ЦП. Наиболее распространенным провоцирующим фактором развития ОХПН является инфекция, которая вызывает острую декомпенсацию с развитием полиорганной недостаточности и высокой частотой краткосрочной смертности. 28-дневная смертность больных ЦП с ОХПН в 8,7 раз больше, чем смертность больных декомпенсированным ЦП без ОХПН.*

К л ю ч е в ы е с л о в а : цирроз печени; острая печеночная недостаточность на фоне хронической; продолжительность жизни; выживаемость.

Для цитирования: Авезов С.А., Азимова С.М., Абдуллоев М.Х. Особенности течения и выживаемость больных циррозом печени с острой печеночной недостаточностью на фоне хронической печеночной недостаточности. *Клиническая медицина.* 2020;98(2):137–141. DOI http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-2-137-141

Для корреспонденции: Авезов Сайфулло Абдуллоевич — д-р мед. наук; e-mail: saifullo_avezov@rambler.ru

Avezov S.A., Azimova S.M., Abdulloev M.H.

THE COURSE AND SURVIVAL OF PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS AND ACUTE LIVER FAILURE ON THE BACKGROUND OF CHRONIC

Institute of Gastroenterology, 734063, Dushanbe, Tajikistan

Aims. *We comparative investigated the frequency, precipitating factors, lifetimes and predictive factors of survival in patients with liver cirrhosis (LC) and acute-on-chronic liver failure (ACLF).* ***Material and methods.*** *We collected data from 310 hospitalized patients with LC. Patients divided into groups: 1 — patients with compensation of LC; 2 — patients with decompensation of LC, but without organ failure (OF) and 3 — patients with ACLF. Diagnostic criteria for ACLF based on consensus recommendations of EASL. Survival was assessed according to the Kaplan-Meier method.* ***Results.*** *48 patients with LC reported clinical signs of ACLF. 28-day mortality was in 4,8% of patients without ACLF and in 42,0% of patients with ACLF. 90-day mortality of patients with ACLF was 50% versus 11.6% in patients without ACLF. 6-month survival rate of patients with the development of acute decompensation with organ failure was only 33,3%. The lifetimes of patients with ACLF was only 136,65 ± 18,96 days. The predictive factors of survival of patients with LC and ACLF are: the number of organ failure, indicators of CLIF-SOFA and MELD, Child-Pugh score, degree of hepatic encephalopathy, leukocytosis, hyperbilirubinemia, hypercreatininemia and increased INR.* ***Conclusion.*** *The prevalence of ACLF in patients with LC is 15,5% and develops against a background of stable compensated or decompensated CP. The frequent trigger of ACLF is infection, which causes acute decompensation with the development of multiple organ failure and a high incidence of short-term mortality. The 28-day mortality rate in patients with ACLF was 8.7 times greater than the mortality rate in patients with decompensated LC without ACLF.*

K e y w o r d s : liver cirrhosis; acute-on-chronic liver failure; lifetimes; survival.

For citation: Avezov S.A., Azimova S.M., Abdulloev M.H. The course and survival of patients with liver cirrhosis and acute liver failure on the background of chronic. *Klinicheskaya meditsina.* 2020;98(2):137–141. (in Russian)
DOI http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-2-137-141

For correspondence: Avezov Sayfullo — MD, PhD; e-mail: saifullo_avezov@rambler.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowlegments. The study had no sponsorship.

Information about authors
Avezov S., https://orcid.org/0000-0002-6619-5168

Received 20.12.19
Accepted 24.12.19

Clinical Medicine, Russian journal. 2020;98(2)
DOI http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-2-137-141

У одних больных циррозом печени (ЦП) острая декомпенсация может развиваться при отсутствии какой-либо органной недостаточности, а у других — с органной недостаточностью. У больных с острым эпизодом декомпенсации цирроза печени (асцит, печеночная энцефалопатия, желудочно-кишечное кровотечение, бактериальная инфекция или любая их комбинация) с недостаточностью по меньшей мере одного органа и высокой частотой краткосрочной смертности применяется термин «острая печеночная недостаточность, развивающаяся на фоне хронической печеночной недостаточности» (ОХПН) [1, 2].

Важные особенности этого синдрома, такие как распространенность, провоцирующие факторы, естественное течение, патогенетические механизмы, остаются малоизвестными. В рамках Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) было проведено большое проспективное обсервационное исследование под названием Консорциум EASL-CLIF (CLIF — Chronic Liver Failure) [3]. Консорциум установил достоверные диагностические критерии ОХПН. Эти диагностические критерии позволяют четко дифференцировать ОХПН от обычной острой декомпенсации, так как краткосрочная смертность больных циррозом печени с ОХПН в несколько раз больше, чем смертность больных с только острым эпизодом декомпенсации [1, 4–6]. Диагностика ОХПН имеет большое клиническое значение, поскольку позволит раннее выявление больных с высоким риском развития недостаточности органов-мишеней и назначение конкретного и/или интенсивного лечения.

Цель настоящего исследования — изучение частоты развития, особенностей течения, выживаемости, продолжительности жизни и уточнение провоцирующих факторов развития ОХПН у больных ЦП.

Материал и методы

Под наблюдением находились 310 больных ЦП, госпитализированных в клинику Института гастроэнтерологии в 2016–2017 гг. ЦП диагностирован на основании совокупности клинических, лабораторных, сонографических и эндоскопических показателей. Показатели всех больных зарегистрированы при физикальном осмотре и по данным истории болезни. Клинико-биохимические показатели были получены в первый день поступления больного в стационар. Тщательно собирали анамнез с целью выявления провоцирующего фактора. Больные были разделены на три группы: 1-я — больные компенсированным ЦП (КЦП); 2-я — больные декомпенсированным ЦП, но без органной недостаточности (ДЦП); 3-я — больные ЦП с ОХПН. Наблюдение больных продолжалось не менее 90 дней. При развитии органной недостаточности больные первой или второй групп переводились в третью. Информация о смерти больного в течение 28 или 90 дней наблюдения и причинах смерти была собрана для всех больных.

Для диагностики органной недостаточности была использована шкала CLIF-SOFA (табл. 1), состоящая из 6 компонентов (функция печени, почек, головного мозга, коагуляции, циркуляции и легких) [1, 7].

Статистическую обработку материала проводили стандартными методами вариационной статистики с помощью статистических пакетов программы Microsoft Excel 7 и STATISTICA v 13.0 (StatSoft, США). Данные представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее значение величины, m — ее стандартная ошибка. Для оценки достоверности различий между значениями использовали t-критерий Стьюдента. Корреляционная зависимость была оценена методом Спирмена. Statistical calculations were performed using SPSS Version 10.0 for Windows (SPSS Inc. Chicago, USA). Выживаемость больных анализировали с помощью метода Каплана–Мейера.

Острая декомпенсация цирроза печени определена как острое развитие значительного асцита, печеночной энцефалопатии, желудочно-кишечного кровотечения, бактериальной инфекции или любой их комбинации [3]. Органная недостаточность диагностирована следующим образом: печеночная недостаточность при уровне сывороточного билирубина ≥ 205,2 ммоль/л, почечная недостаточность при уровне сывороточного креатинина ≥ 176 ммоль/л или использовании замещающей почечной терапии, мозговая недостаточность при наличии печеночной энцефалопатии III или

Таблица 1

Шкала CLIF-SOFA

Орган	0	1	2	3	4
Печень (билирубин, мг/дл)	< 1,2	≥ 1,2 до ≤ 2,0	≥ 2,0 до < 6,0	≥ 6,0 до < 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	≥ 1,1 до < 1,25	≥ 1,25 до < 1,5	≥ 1,5 до < 2,5	**≥ 2,5 или тромбоциты ≤ 20×10^9/L**
Кровообращение (среднее АД)	≥ 70	< 70	**Д ≤ 5 или Т**	**Д > 5 или А ≤ 0,1 или НА ≤ 0,1**	**Д > 15 или А > 0,1 или НА > 0,1**
SpO_2/FiO_2	> 512	> 357 до ≤ 512	>214 до ≤357	>89 до ≤214	≤ 89

Примечание: ПЭ — печеночная энцефалопатия; МНО — международное нормализованное отношение; Д — допамин; А — адреналин; НА — норадреналин (доза в мг/кг в минуту); SpO_2 — сатурация кислорода; FiO_2 — доля кислорода во вдыхаемом воздухе. Текст жирным шрифтом указывает диагностические критерии недостаточности органа.

Таблица 2

Клиническая характеристика больных ЦП

Характеристика	КЦП *n* = 16	ДЦП *n* = 146	ОХПН *n* = 48
Возраст, годы	43,19 ± 3,02	48,36 ± 1,12	45,56 ± 1,92
Мужчины, %	9 (56,2%)	94 (64,4%)	30 (62,5%)
Женщины, %	7 (43,8%)	52 (35,6%)	18 (37,5%)
Этиология ЦП:			
HBV	10 (62,5%)	95 (65,1%)	27 (56,2%)
HBV+HDV	5	49	12
HBV+ HCV	–	4	1
HCV	4 (25%)	31 (21,2%)	10 (20,1%)
Этанол	1 (6,2%)	9 (6,1%)	6 (10,4%)
ПБЦ	–	2	–
Неустановленная	1	7	4
Предшествующая декомпенсация	–	51 (34,9%)	18 (37,5%)
Асцит	–	112 (76,7%)	16 (33,3%)

Примечание. HBV — вирус гепатита B; HDV — вирус гепатита D; HCV — вирус гепатита C; ПБЦ — первичный билиарный цирроз.

IV степени по West–Haven, недостаточность коагуляции при уровне международного нормализованного отношения (МНО) > 2,5 или количество тромбоцитов $\leq 20 \times 10^9$/л, недостаточность кровообращения — когда имеется необходимость использования вазоконстрикторов (допамин или терлипрессин), дыхательная недостаточность при соотношении сатурации артериального кислорода к доле кислорода во вдыхаемом воздухе ≤ 214 [1–3].

Результаты

Клиническая характеристика больных представлена в табл. 2.

Из 310 больных ЦП у 48 (15,5%) были зарегистрированы клинико-биохимические признаки ОХПН. Больные с ОХПН были моложе, чем больные ДЦП. Основными причинами развития ЦП во всех группах были вирусные гепатиты В и С. При ОХПН чаще наблюдался алкогольный цирроз (10,4% против 6,1% при ДЦП). Предшествующая декомпенсация наблюдалась 34,9% больных ДЦП и у 37,5% с ОХПН. Асцит при поступлении в клинику выявлен у 76,7% больных ДЦП и лишь у 33,3% больных с ОХПН.

У 42 больных с ОХПН диагностирована при поступлении, а у 6 развивалась во время лечения. Провоцирующими факторами развития ОХПН у 13 больных была бактериальная инфекция, у 4 — острый вирусный гепатит, у 7 — злоупотребление алкоголем, у 2 — оперативное вмешательство, у 5 — варикозное кровотечение, у 2 — парацентез без внутривенного введения альбумина и у 6 больных — печеночная энцефалопатия (табл. 3). У 9 (18,7%) больных провоцирующий фактор не выяснен.

Значительная распространенность бактериальной инфекции в группе больных с ОХПН была связана с бактериальным перитонитом и пневмонией. Сепсис также чаще встречался при ОХПН, чем у больных ДЦП.

Количество лейкоцитов в периферической крови у больных ЦП с ОХПН было более чем в 2,2 раза больше, чем у больных декомпенсированным ЦП (табл. 4). Содержание гемоглобина, эритроцитов и тромбоцитов между группами значительно не отличалось. Концентрация билирубина в сыворотке крови у больных ЦП с ОХПН была в 3,5 раза, активность АлАТ на 57%, со-

Таблица 3

Провоцирующие факторы развития ОХПН у больных ЦП

Провоцирующий фактор	ДЦП *n* = 146	ОХПН *n* = 48
Бактериальная инфекция, *n* (%)	12 (8,2)	13 (27,1)
Вирусный гепатит (реактивация HBV), *n* (%)		4 (8,3)
		7 (14,6)
Алкоголь, *n* (%)		2 (4,2)
Парацентез, *n* (%)		2 (4,2)
Хирургия, *n* (%)	20 (13,7)	5 (10,4)
Кровотечение, *n* (%)	18 (12,3)	6 (12,5)
Энцефалопатия, *n* (%)		

Таблица 4

Основные показатели больных ЦП с ОХПН

Показатель	ДЦП *n*=146	ОХПН *n*=48
Лейкоциты, $\times 10^9$/л	4,15 ± 0,19	9,48 ± 1,14*
Тромбоциты, $\times 10^9$/л	129,27 ± 5,80	130,58 ± 9,99
Холестерин, ммоль/л	3,42 ± 0,21	3,03 ± 0,18
Билурубин, мкмоль/л	43,15 ± 4,38	151,03 ± 22,90*
АсАТ, ед/л	47,91 ± 2,94	69,62 ± 8,27
АлАТ, ед/л	63,07 ± 5,04	99,14 ± 12,74*
Креатинин, мкмоль/л	112,33 ± 2,44	175,06 ± 11,43*
МНО	2,04 ± 0,03	2,43 ± 0,07*
SpO_2	96,40 ± 0,41	92,04 ± 0,75*
Шкала Чайлда–Пью	8,96 ± 0,17	10,17 ± 0,24
MELD	18,80 ± 0,35	28,07 ± 0,70*
Шкала CLIF-SOFA	7,04 ± 0,21	12,63 ± 0,47*

Примечание. МНО — международное нормализованное отношение, SpO_2 — сатурация кислородом крови, MELD — модель терминальной стадии болезни печени, * — $p < 0,05$ между группами.

Clinical Medicine, Russian journal. 2020;98(2)
DOI http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-2-137-141
Original investigations

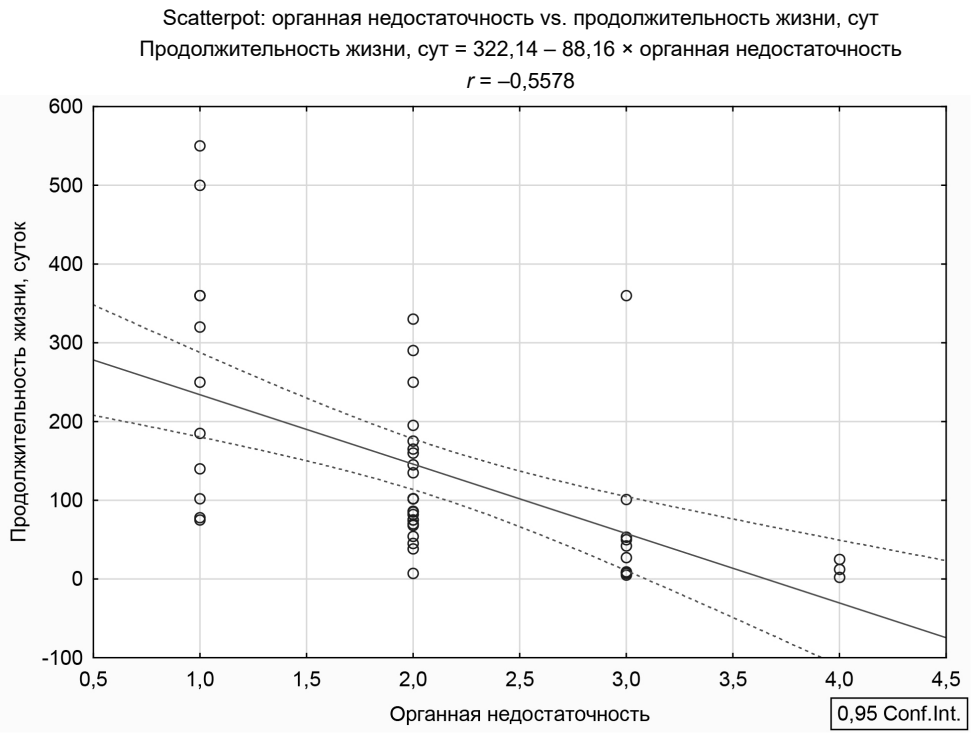
держание креатинина на 56% и МНО на 19% больше по сравнению с показателями больных декомпенсированным ЦП. В отличие от числа баллов по шкале Чайлда–Пью показатели шкалы CLIF-SOFA и модели терминальной стадии болезни печени (MELD) у больных ЦП с ОХПН были статистически значимо повышены по сравнению с показателями больных декомпенсированным ЦП.

Наши исследования установили 28-дневную смертность у 4,8% больных декомпенсированным ЦП без ОХПН и у 41,7% больных ЦП с ОХПН, что указывает об ассоциации ОХПН с высокой краткосрочной смертностью. 90-дневная смертность больных ЦП с ОХПН составила 50% против 11,6% у больных ЦП без ОХПН. Средняя продолжительность жизни больных декомпенсированным ЦП составила 2,2 ± 0,4 года, больных ЦП с ОХПН — всего 136,65 ± 18,96 дня. Продолжительность жизни больных достоверно ($p < 0,05$) и обратно коррелировала с содержанием лейкоцитов ($r = –0,34771$), билирубина ($r –0,51205$), АсАТ ($r –0,39269$), АлАТ ($r = –0,37732$), степенью печеночной энцефалопатии ($r = –0,39196$), числом баллов по шкале Чайлда–Пью ($r = –0,53479$) и моделью терминальной стадии болезни печени ($r = –0,54243$). Наиболее выражена зависимость продолжительности жизни и выживаемости больных ЦП с ОХПН от числа органов, недостаточность которых была выявлена (см. рисунок). Продолжительность жизни больных ЦП при наличии недостаточности одного органа в среднем составила 265,36 ± 50,25 дня, недостаточности двух органов — 125,91 ± 16,60 дня, трех и более — 61,08 ± 26,61 дня. В течение 3-месячного наблюдения умерли 27,3% больных с недостаточностью одного органа, 52,1% — с недостаточностью двух и 76,9% больных — с недостаточностью трех и более органов.

Обсуждение

ОХПН может возникать как у пациентов с ранее компенсированным или декомпенсированным циррозом, так и у пациентов с хроническим заболеванием печени без ЦП [8, 9]. В зависимости от основного заболевания печени ВОЗ предложила следующую классификацию ОХПН: ОХПН типа А — у больных нецирротическим хроническим заболеванием печени, ОХПН типа В — у больных компенсированным ЦП и ОХПН типа С — у пациентов с декомпенсированным ЦП [2]. ОХПН типа А часто наблюдается при остром или реактивации хронического вирусного гепатита и клинически протекает как острая или подострая печеночная недостаточность. Тип В или С возникает у пациентов с ЦП [10, 11]. Интересные данные из исследования CANONIC показывают, что пациенты с предшествующей декомпенсацией (ОХПН типа С) имели значительно более низкую смертность по сравнению с пациентами без предшествующей декомпенсации (ACLF типа В) [6]. Это может быть связано со снижением толерантности органов к системному воспалению у больных без предшествующих декомпенсаций [2], что требует дальнейшего изучения.

В прогнозировании 28-дневной смертности больных шкала CLIF-SOFA была идентичной модели терминальной стадии болезни печени, но точнее — числу баллов по шкале Чайлда–Пью. До недавнего времени MELD и шкала Чайлда–Пью были основными доступ-



Продолжительность жизни больных ЦП с ОХПН в зависимости от числа органов, недостаточность которых была выявлена

ными методами для оценки прогноза выживаемости больных ЦП. Однако эти оценки не имеют достаточной точности для прогноза ОХПН, поскольку они не учитывают внепеченочную органную недостаточность. Исследование CANONIC разработало оценку CLIF-SOFA и ее упрощенную версию CLIF-C OFs, которые оказались полезными для диагностики ОХПН в зависимости от числа органов, недостаточность которых была выявлена, и типа органной недостаточности [5, 6]. Смертность в течение 28 дней после регистрации острой декомпенсации была отмечена у 14,6% больных с недостаточностью одного органа, у 32,0% с недостаточностью двух и 78,6% с недостаточностью трех органов. Смертность в группе больных только с одной почечной недостаточностью бывает больше, чем в группах с недостаточностью любого другого органа [12].

Клинико-лабораторными прогностическими факторами выживаемости больных ЦП с ОХПН являются снижение артериального давления, степень печеночной энцефалопатии, лейкоцитоз, гипербилирубинемия, гиперкреатининемия и повышение МНО.

Больные с ОХПН нуждаются в тщательном наблюдении, коррекции нарушений вовлеченного органа и лечении осложнений [2]. Идентификация провоцирующего фактора очень важна, так как его устранение может улучшить выживаемость больных [13]. Необходимо оценить показания для ранней госпитализации и трансплантации печени [12]. 12-месячная выживаемость больных с ОХПН после трансплантации печени составляла 70%, что ниже, чем у пациентов без ОХПН (91,4%) [14, 15]. Однако 12-месячная выживаемость трансплантированных пациентов с 3-й стадией ОХПН была в 10 раз выше, чем у нетрансплантированных больных [13]. Благоприятные результаты пересадки печени зависят главным образом от короткого временного периода между развитием ОХПН и трансплантацией (в среднем 9 дней) [16].

Заключение

Таким образом, ОХПН является часто встречающимся синдромом у больных ЦП и развивается на фоне стабильного компенсированного или декомпенсированного ЦП. Наиболее распространенным провоцирующим фактором развития ОХПН является инфекция, которая вызывает острую декомпенсацию с развитием полиорганной недостаточности и высокой частотой краткосрочной смертности. 28-дневная смертность больных ЦП с ОХПН в 8,7 раз больше, чем смертность больных декомпенсированным ЦП без ОХПН.

При оценке прогноза у пациентов с ACLF следует отметить, что это динамический синдром, который может улучшиться или ухудшиться во время госпитализации [11, 17]. Поэтому очень важно стратифицировать пациентов в соответствии с прогностическими факторами, чтобы контролировать реакцию на лечение, направить на трансплантацию печени, госпитализировать в отделение интенсивной терапии, а также иметь рациональную основу для определения прогноза дальнейшего ухода и лечения конкретного больного.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Gustot T., Fernandez J., Garcia E. Morando F., Caraceni P., Alessandria C. et al. Clinical Course of acute-on-chronic liver failure syndrome and effects on prognosis. *Hepatology.* 2015;62:243–52.
2. Hernaez R., Solà E., Moreau R., Ginès P. Acute-on-chronic liver failure: an update. *Gut.* 2017;66:541–53.
3. Jalan R., Pavesi M., Saliba F., Amorós A., Fernandez J. Holland-Fischer P. et al. The CLIF Consortium Acute Decompensation score (CLF-C ADs) for prognosis of hospitalized cirrhotic patients without ACLF. *J. Hepatol*. 2015;62:831–40.
4. Arroyo V., Moreau R. Diagnosis and prognosis of acute on chronic liver failure (ACLF) in cirrhosis. *J. Hepatol.* 2017;66(2): 451–3.
5. Jalan R., Saliba F., Pavesi M. Amoros A., Moreau R., Gines P. et al. Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. *J. Hepatol*. 2014;61:1038–47.
6. Moreau R., Jalan R., Gines P., Pavesi M., Angeli P., Cordoba J. et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology*. 2013;144:1426–37.
7. Arroyo V., Moreau R., Jalan R., Ginès P. Acute-on-chronic liver failure: A new syndrome that will re-classify cirrhosis. *J. Hepatol*. 2015;62:S131–43.
8. Wang S.J., Yin S., Gu W.Y., Zhang Y., Li H. Acute-on-chronic liver failure exists in patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *J. Dig. Dis*. 2018;19:614–25.
9. Cardoso F.S., Pereira R., Alexandrino G., Bagulho L. Futility of care in patients with acute-on-chronic liver failure. *Hepatology*. 2017;66:292–294.
10. Putignano A. Gustot T. New concepts in acute-on-chronic liver failure: Implications for liver transplantation. *Liv. Transplant*. 2017;23:234–43.
11. Kamath P.S. Acute on chronic liver failure. *Clin. Liv. Dis*. 2017;9:86–8.
12. Kotha *S.,* Zirra *A., Berry P.* Early change in organ failure scores predicts survival in acute on chronic liver failure. *Gut*. 2018;67:A112–3.
13. de Mattos Â.Z., de Mattos A.A. Acute-on-chronic liver failure — old concepts made clearer. Transl. Gastroenterol. *Hepatol*. 2017;2:111.
14. Huebener P., Sterneck M.R., Bangert K., Drolz A., Lohse A.W., Kluge S. et al. Stabilisation of acute-on-chronic liver failure patients before liver transplantation predicts post-transplant survival. *Alimen. Pharmacol. Therap*. 2018;47:1502–10.
15. Levesque E., Winter A., Noorah Z., Daurès J.P., Landais P., Feray C., Azoulay D. Impact of acute-on-chronic liver failure on 90-day mortality following a first liver transplantation. *Liver Int*. 2017;37:684–93.
16. Artru F., Louvet A., Ruiz I., Levesque E., Labreuche J., Ursic-Bedoya J. et al. Liver transplantation in the most severely ill cirrhotic patients: A multicenter study in acute-on-chronic liver failure grade 3. *J. Hepatol*. 2017;67:708–15.
17. Fernández J., Acevedo J., Wiest R., Gustot T., Amoros A., Deulofeu C. et al. Bacterial and fungal infections in acute-on-chronic liver failure: prevalence, characteristics and impact on prognosis. *Gut*. 2018;67:1870–80.

Поступила 20.12.19
Принята в печать 24.12.19