

УДК 616.36-008.64-036.11-036.12

«ОСТРАЯ-НА-ХРОНИЧЕСКУЮ» ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ**¹Н. Н. Силивончик (silivonschik_nn@mail.ru),****²Д. И. Гавриленко (dm.gavrilenko891@gmail.com)**¹ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», Минск, Беларусь²ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», Гомель, Беларусь

Введение. Причиной госпитализации пациентов с циррозом печени является острая декомпенсация, которая проявляется асцитом, печеночной энцефалопатией, варикозным кровотечением, бактериальными инфекциями. При этом у части пациентов острая декомпенсация развивается без появления/прогрессирования указанных клинических синдромов, другие, наоборот, клинически демонстрируют резкое ухудшение одного, двух органов или полиорганную недостаточность. В публикациях синдром, при котором на фоне цирроза печени развивается острая недостаточность одного или нескольких органов, указывается как «острая-на-хроническую» печеночная недостаточность.

Цель исследования – оценить декомпенсацию цирроза печени у пациентов с бактериальными инфекциями на основании модифицированной шкалы CLIF-C.

Материал и методы. Пациентам выполнялся комплекс лабораторно-инструментальных исследований. Оценка синдрома «острой-на-хроническую» печеночной недостаточности выполнялась с использованием шкалы CLIF-C. Бактериальные инфекции устанавливались на основании стандартных критериев.

Результаты. Из 151 пациента с циррозом печени, госпитализированных в гастроэнтерологическое отделение, синдром острой-на-хроническую печеночной недостаточности установлен у 44 (29,1%; 95% ДИ 22,0-37,1%). Бактериальные инфекции обнаружены у 67 (44,4%; 95% ДИ 36,3-52,7%). Представлена характеристика клинических признаков у пациентов с циррозом печени с острой декомпенсацией печеночной недостаточности или без таковой.

Заключение: Шанс развития ACLF-2 и ACLF-3 у пациентов с инфекциями составил 8,2 при значении 95% ДИ 1,0-69,6 (NNH=12,9; 95% ДИ 10,7-15,0). Бактериальные инфекции увеличивают риск развития острой декомпенсации у пациентов с ЦП (OR 2,0 95% ДИ 1,0-4,2, p=0,048).

Ключевые слова: цирроз печени, острая на хроническую печеночная недостаточность, бактериальные инфекции.

ACUTE-ON-CHRONIC LIVER FAILURE**¹N.N. Silivontchik, ²D.I. Haurilenka**¹Educational Institution “Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education”, Minsk, Belarus²State Institution “Republican Research Centre for Radiation Medicine and Human Ecology”, Gomel, Belarus

Background. The cause of hospitalization of patients with cirrhosis is acute decompensation, which is manifested by ascites, hepatic encephalopathy, variceal bleeding, and bacterial infections. In some patients acute decompensation develops without the occurrence/progression of these clinical syndromes, others, on the contrary, clinically demonstrate acute injury of one or two organs or multiorgan failure. In publications, a syndrome against the background of cirrhosis, acute failure of one or several organs develops is indicated as “acute-on-chronic” liver failure.

The objective of the study was to assess the decompensation of cirrhosis in patients with bacterial infections based on a modified CLIF-C scale.

Material and methods. The patients underwent a complex of laboratory and instrumental studies. The assessment of the syndrome of acute-on-chronic liver failure was performed using the CLIF-C scale. Bacterial infections were diagnosed on the basis of standard criteria.

Results. Out of 151 patients with cirrhosis hospitalized to the gastroenterology department, acute-to-chronic liver failure was diagnosed in 44 patients (29.1%; 95%CI 22.0-37.1%). Bacterial infections were detected in 67 (44.4%; 95%CI 36.3-52.7%). The characteristic of clinical signs in patients with liver cirrhosis with/without acute decompensation of liver failure is presented.

Conclusion. The chance of developing ACLF-2 and ACLF-3 in cirrhotic patients with infections was 8.2 with a value of 95% CI 1.0-69.6 (NNH = 12.9; 95% CI 10.7-15.0). Bacterial infections increase the risk of acute decompensation in patients with CP (OR=2.0, p=0.048).

Keywords: cirrhosis, acute-on-chronic liver failure, bacterial infections.

Введение

Бактериальные инфекции относятся к наиболее важным осложнениям поздней стадии цирроза печени (ЦП) по частоте, тяжести, стоимости услуг и неблагоприятным исходам, обусловленным развивающейся на фоне инфекционного процесса острой декомпенсацией ЦП (Wong F., 2016; Garcia-Tsao G., 2016) [1, 2]. Состояние, когда на фоне ЦП развивается острая декомпенсация органа, получило название «острая-на-хроническую» печеночная недостаточность («acute-on-chronic» liver failure – ACLF) [3]. Характеризуется острой декомпенсацией, полиорганной недостаточностью и краткосрочной летальностью [4].

Рабочей группой Европейской Ассоциации по изучению печени (EASL-CLIF Consortium and the European Foundation for the Study of Chronic Liver Failure – EF-CLIF) сформулированы критерии ACLF, а также разработана градация тяжести на основе шкалы SOFA (CLIF-SOFA) [3, 5]. Показано, что с ACLF наиболее часто ассоциируются бактериальные инфекции [6, 7]. Эпизоды СБП или пневмонии в сравнении с инфекциями других локализаций чаще сопровождалась развитием ACLF [3, 7].

Следует отметить, что определение синдрома ACLF до сих пор не унифицировано между континентальными ассоциациями по изучению болезней печени [3, 8, 9].

В настоящее время ACLF является предметом многочисленных исследований [3, 4, 7, 9]. Ведущие специалисты в данной области (R. Moreau, P. S. Kamath, R. Jalan, P. Ginès, G. García-Tsao, B. Schnabl, S. Piano) рассматривают ACLF как наиболее тяжелый вариант острой декомпенсации ЦП [1], а направление, связанное с исследованием ACLF – перспективным. В базе данных PubMed на 01.10.2018 г. содержится 652 публикации. И если в 2000 г. была опубликована 1 тематическая статья, то за 9 месяцев 2018 г. уже 127 работ. Изучаются особенности вариантов ACLF в подгруппах пациентов с единственной недостаточностью почек или другого органа; с недостаточностью одного любого, кроме почек, органа («непочечная ACLF»); с недостаточностью одного органа с повышенным уровнем СКр <133 мкмоль/л; с первичным повреждением печени (например, вследствие алкоголя или острого вирусного гепатита В) и воздействием общих механизмов (например, СБП, сепсис) [11].

Предпринята оценка декомпенсации ЦП, осложненной бактериальными инфекциями, у пациентов гастроэнтерологического стационара, с позиции ACLF. С этой целью выполнен ретроспективный анализ возможных факторов риска и последствий синдрома ACLF в группе пациен-

тов, госпитализированных в гастроэнтерологическое отделение городской больницы.

Цель исследования – оценить декомпенсацию ЦП у пациентов с бактериальными инфекциями на основании модифицированной шкалы CLIF-C.

Материал и методы

В исследование включен 151 пациент с ЦП, последовательно поступавшие в гастроэнтерологическое отделение ГУЗ «Гомельская городская клиническая больница № 3» в период 2009-2011 г. Возраст пациентов – от 25 до 76 лет (Me возраста 55 лет [43 года; 61 год]), из них 84 мужчины и 67 женщин. Пациентам выполнялся комплекс лабораторно-инструментальных исследований согласно «Клиническим протоколом диагностики и лечения больных с заболеваниями органов пищеварения» (Приложение 6 к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 19.05.2005 г. № 274).

Синдром «острой-на-хроническую» печеночной недостаточности устанавливался на основании критериев, предложенных Moreau R. et al. (2013) с использованием шкалы CLIF-C (Chronic Liver Failure-Consortium), созданной на основе оригинальной шкалы SOFA (Sequential Organ Failure Assessment, Vincent J. L. et al., 1996) [6].

Статистическую обработку полученных результатов исследования выполняли в операционной среде «Windows-XP» с использованием пакета прикладных программ «STATISTICA 6.0» (Stat Soft, GS-35F-5899H; США) и «MedCalc» (version 9.6.2.0; Бельгия). Распределение количественных признаков оценивалось с помощью теста Шапиро-Уилка и теста Левена на равенство дисперсий. Так как данные отличались от нормально распределенных, использовали методы непараметрической статистики. Были рассчитаны медиана (Me), минимальное (Min) и максимальное (Max) значения, 25-й (Q1) и 75-й (Q3) процентиля, 95% доверительный интервал (95% ДИ). При анализе первичных данных выполняли парное сравнение независимых выборок по количественному или порядковому признаку с помощью теста Манна-Уитни (U). При анализе качественного (бинарного) признака двух независимых выборок использовали двусторонний тест точного критерия Фишера, χ^2 и χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность. При оценке факторов риска рассчитывали показатель числа пациентов, которых необходимо подвергнуть риску, чтобы получить исследуемый эффект у одного (Number Need to Harm – NNH). Для определения информативности методов исследования выполнялось построение характеристических кривых (ROC-кривых). Статистически значимыми считали различия на уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При интегральной оценке проявлений ЦП в контексте критериев ACLF им соответствовали 44 из 151 включенных в исследование пациента (29,1%; 95% ДИ 22,0-37,1%). В таблице 1 представлена структура тяжести ACLF и частота отдельных форм в общей группе пациентов с ЦП.

Таблица 1. – Структура тяжести и частота разных по тяжести форм ACLF у пациентов с циррозом печени

Степень ACLF	Доля в группе пациентов с ACLF n=44		Частота в общей группе пациентов, n=151 % (95% ДИ)
	абс.	%	
ACLF-1	30	68	19,9 (13,5-26,3)
ACLF-2	7	16	4,6 (1,3-7,9)
ACLF-3	7	16	4,6 (1,3-7,9)

Как видно из представленных данных, у большинства пациентов ACLF была нетяжелой степени. В таблице 2 представлена частота компонентов ACLF в общей группе пациентов с ЦП и в группе пациентов с ACLF.

Таблица 2. – Частота компонентов ACLF у пациентов с циррозом печени

Компоненты ACLF	Доля в группе пациентов ACLF, абс. n=44 (%)	Частота в общей группе пациентов n=151	
		%	95% ДИ
Печеночная недостаточность	31 (70)	20,5	14,4-27,9
Почечная недостаточность	12 (27)	8,0	4,2-13,5
Печеночная энцефалопатия	11 (25)	7,3	3,7-12,7
Недостаток коагуляции	3 (6)	2,0	0,4-5,7
Недостаточность кровообращения	11 (25)	7,3	3,7-12,7
Респираторная недостаточность	2 (4)	1,3	0,2-4,7

Наиболее часто и закономерно у пациентов отмечалась печеночная недостаточность – этому понятию, согласно критериям ACLF, соответствует повышение уровня билирубина не менее 205 мкмоль/л. Почечная недостаточность наблюдалась у 12 пациентов (27% в структуре тяжести и 8,0% (95% ДИ 4,2-13,5) – в группе пациентов с ЦП).

Недостаточность кровообращения и ПЭ наблюдались реже – каждый из синдромов у одного из четырех пациентов с ACLF, или у 7,3% в общей группе. Нарушения коагуляции и респираторная недостаточность были у наименьшего числа пациентов. Такая частота составляющих ACLF соответствует данным ведущих исследователей проблемы [6]. Следует отметить доста-

точно высокую частоту ACLF с почечной недостаточностью – так называемая «почечная-ACLF», которая рассматривается как неблагоприятный вариант ACLF даже при ее низкой суммарной степени [11].

Далее проведено сравнение групп пациентов с ЦП с ACLF и без таковой по основным клиническим параметрам, при этом критерии ACLF не включались в анализ. Пациенты сравниваемых групп не имели статистически значимых различий по полу, возрасту, а также доле алкогольной этиологии ЦП. В группе пациентов с ACLF Ме баллов класса тяжести по Child-Pugh (11) была статистически значимо выше, чем у пациентов без ACLF (U[107;44] =1052,5, p<0,001), так как печеночная недостаточность является одним из параметров ACLF. Асцит и варикозные вены одинаково часто обнаруживались у пациентов сравниваемых групп.

При анализе частоты случаев инфекций в группах пациентов с ACLF или без таковой установлены различия на уровне тенденции (57,0% против 39,0%, p=0,070). Установлено также, что среди пациентов с ACLF чаще развивались кровотечения из верхних отделов ЖКТ (22,7% против 7,0%, $\chi^2=6,64$, p=0,010), в том числе варикозные (13,6% против 1,9%, $\chi^2=7,85$, p=0,008). Расчеты показали, что риск развития ACLF у пациентов с кровотечением из верхних отделов ЖКТ увеличен с правдоподобностью 4,2 (95% ДИ 1,5-11,9, $\chi^2=6,64$, p=0,010), для варикозного кровотечения с правдоподобностью 8,3 (95% ДИ 1,6-42,8, p=0,008). В среднем из каждых трех пациентов с ЦП и состоявшимся кровотечением из верхних отделов ЖКТ у одного развивается синдром ACLF (NNH=3,3; 95% ДИ 2,2-4,4).

Для более детальной оценки роли бактериальных инфекций в отношении ACLF выполнен сравнительный анализ структуры и составляющих ACLF у пациентов с инфекцией и без таковой (табл. 3).

Как показал анализ, синдром ACLF чаще (37,7% против 22,6%) развивался у пациентов с инфекциями ($\chi^2=3,90$, p=0,048). Число пациентов, которых необходимо подвергнуть риску (NNH), чтобы получить исследуемый эффект у одного, составило 6,8 (95% ДИ 6,1-7,5). То есть в среднем из семерых пациентов с ЦП, имеющих инфекционные осложнения, у одного развивается ACLF. Бактериальные инфекции называются среди наиболее значимых факторов риска развития ACLF [12].

При анализе тяжести ACLF в группах установлено, что доля пациентов с ACLF-1 в группах не различалась, и что более тяжелые варианты (ACLF-2 и ACLF-3) чаще наблюдались среди пациентов с инфекциями. Шанс развития ACLF-2 и ACLF-3 у пациентов с инфекциями составил 8,2 при значении 95% ДИ 1,0-69,6 (NNH = 12,9; 95% ДИ 10,7-15,0). Согласно литературным данным,

Таблица 3. – Частота компонентов и форм тяжести ACLF у пациентов с ЦП с инфекцией и без таковой

Степень ACLF	Число случаев у пациентов		χ^2 (p)	ОШ (95% ДИ)
	с инфекционными осложнениями n=67 абс. (%; 95% ДИ)	без инфекционных осложнений n=84 абс. (%; 95% ДИ)		
ACLF, все случаи	25 (37,7; 25,8-49,9)	19 (22,6; 14,2-33,1)	3,90 (0,048)	2,0 (1,0-4,2)
ACLF-1	13 (19,4; 10,7-30,9)	17 (20,2; 12,3-30,4)	0,02 (0,898)	1,0 (0,4-2,1)
ACLF-2	6 (9,0; 3,4-18,5)	1 (1,2; 0-6,5)	(0,045)	8,2 (1,0-69,6)
ACLF-3	6 (9,0; 3,4-18,5)	1 (1,2; 0-6,5)	(0,045)	8,2 (1,0-69,6)

именно ACLF-2 и ACLF-3, в отличие от ACLF-1, рассматривается в качестве значимой степени декомпенсации ЦП [12, 13].

С учетом широкой распространенности шкалы Child-Pugh в гастроэнтерологической практике проведено сравнение диагностической значимости шкалы CLIF-C со шкалой Child-Pugh.

На первом этапе исследования выполнялся сравнительный анализ шкал применительно к прогнозированию летального исхода в стационаре в общей группе пациентов с ЦП. Первичной конечной точкой считали летальный исход. Для определения информативности исследуемых шкал выполнялось построение характеристических кривых (ROC-кривых). Диагностическая значимость метода определялась по высоте расположения характеристической кривой с определением площади под кривой (ППК). За точку разделения (cut off) принимали точку, наиболее близкую к перегибу графика. Переменные оценивались при поступлении пациента в стационар и при ухудшении его состояния (рис. 1).

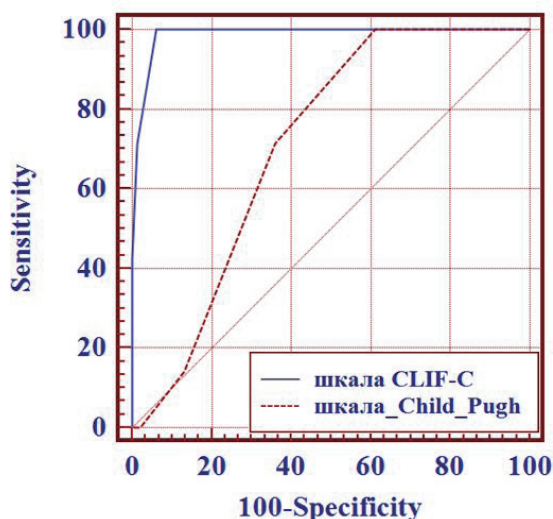


Рисунок 1. – Диагностическая значимость шкалы CLIF-C и шкалы Child-Pugh для прогнозирования госпитальной летальности в общей группе

При прогнозировании госпитальной летальности в общей группе для шкалы Child-Pugh получены следующие результаты: чувстви-

тельность – 100% (95% ДИ 58,9-100), специфичность – 38,9% (95% ДИ 30,9-47,4). При использовании критериев шкалы CLIF-C: чувствительность – 100% (95% ДИ 58,9-100), специфичность – 93,75% (95% ДИ 88,5-97,1). На втором этапе выполнено сравнение диагностической значимости шкалы Child-Pugh и шкалы CLIF-C для прогнозирования летального исхода в стационаре у пациентов с ЦП и бактериальными инфекциями (рис. 2).

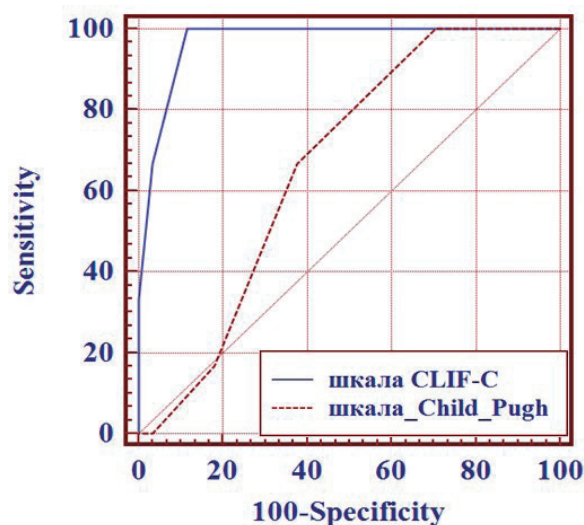


Рисунок 2. – Диагностическая значимость шкалы CLIF-C и шкалы Child-Pugh для прогнозирования госпитальной летальности в группе с инфекциями

При прогнозировании госпитальной летальности в группе пациентов с ЦП и бактериальными инфекциями для шкалы Child-Pugh получены следующие результаты: чувствительность – 100% (95% ДИ 54,1-100), специфичность – 29,5% (95% ДИ 18,5-42,6). При использовании критериев шкалы CLIF-C: чувствительность составила 100% (95% ДИ 58,9-100), специфичность – 88,5% (95% ДИ 77,8-95,2). Сравнение площади под кривой (ППК) шкалы Child-Pugh и шкалы CLIF-C в группе пациентов с ЦП и инфекциями представлены в таблице 4.

Для шкалы CLIF-C ППК соответствовала модели отличного качества в общей группе пациентов с ЦП и в группе пациентов с ЦП и инфекциями (0,99 и 0,97, соответственно). Данный показатель статистически значимо выше в сравнении с традиционно используемой шкалой Child-Pugh, что продемонстрировано и в общей группе пациентов с ЦП, и в группе пациентов с ЦП и инфекциями (p=0,012 и p=0,015, соответственно). Таким образом, для прогнозирования летальных исходов в стационаре у пациентов с

Таблица 4. – Сравнение площади под кривой двух шкал у пациентов с циррозом печени в общей группе и в селективной группе с бактериальными инфекциями

Шкала	ППК	95% ДИ	р
Общая группа пациентов с циррозом печени			
CLIF-C	0,99	0,95-0,99	0,012
Child-Pugh	0,71	0,63-0,78	
Группа пациентов с циррозом печени и инфекционными осложнениями			
CLIF-C	0,97	0,89-0,99	0,015
Child-Pugh	0,66	0,54-0,77	

ЦП, в том числе с инфекционными осложнениями, шкала CLIF-C имеет преимущества в сравнении со шкалой Child-Pugh.

В настоящее время в клинической практике используют несколько прогностических моделей – шкала Child-Pugh, индекс MELD (Model for End-Stage Liver Disease); для прогнозирования специальных клинических ситуаций – дискриминантная функция или коэффициент Meddrey, модель Lille, шкала GLASGOW (для прогнозирования течения алкогольного гепатита), прогностический индекс болезни Вильсона-Коновалова, проявляющейся острой печеночной недостаточностью [14, 15, 16].

В повседневной практике наиболее часто используемой прогностической моделью является шкала Child-Pugh [16]. Классификация Child-Turcotte и ее последующая модификация (Child-Turcotte-Pugh) представляет ранний эмпирический метод оценки функционального резерва печени среди кандидатов на портосистемное шунтирование [16, 17]. Формально шкала Child-Turcotte-Pugh не имела статистической оценки точности, но была крайне полезной для стратификации пациентов с ЦП в группы риска. Шкала использовалась для оценки эффективности интервенционных вмешательств, таких как трансъюгулярное внутривенное портосистемное шунтирование и склеротерапия [18, 19]. Несмотря на адекватность шкалы Child-Turcotte-Pugh, при оценке степени печеночной недостаточности и выживания пациентов два из ее параметров в определенной мере субъективны (асцит и энцефалопатия) и ограничивают дискриминационную способность [18]. Такой объективный параметр, как концентрация альбумина сыворотки крови, может быть изменен после инфузий альбумина. Значение протромбинового времени варьирует при его определении в разных лабораториях, что ограничивает возможность сравнения показателей [19]. Кроме того, в шкалу Child-Pugh не включены прогностические факторы, не связанные с печеночной функцией (сердечная, почечная, дыхательная функции, кислотно-щелочной статус). Так, например, уровень креатинина

сыворотки имеет определяющее значение для прогнозирования исхода при ЦП [20]. Поэтому, по мнению S. Fasolato et al. (2007), шкала Чайлд-Пью не обладает прогностической ценностью для индуцированной бактериальными инфекциями почечной недостаточности [20].

Ведущие исследователи проблемы (V. Arroyo et al.; EASL-CLIF Consortium CANONIC Study, 2015) рассматривают «острую-на-хроническую» печеночную недостаточность как новый синдром, который может привести к реклассификации ЦП [21]. В настоящее время по данному вопросу эксперты сформулировали следующие положения [13]:

– термин «острая-на-хроническую» печеночная недостаточность (ACLF) универсальным образом характеризует пациентов, которые поступают в стационар с острой декомпенсацией и могут быстро умереть в течение месяца;

– ACLF характеризуется острой декомпенсацией ЦП, недостаточностью органа (органов) и систем (печени, почек, мозга, коагуляции, циркуляции и/или респираторной системы) с крайне плохим прогнозом (28-дневная летальность – 30-40%);

– ACLF чаще развивается при наличии «ускоряющих» факторов, которым в европейских странах являются активный алкоголизм, бактериальные инфекции, чаще у сравнительно молодых пациентов; хотя видимых факторов может и не быть, и при этом играет роль БТ;

– развитие инфекции сопровождается эксцессивным ответом провоспалительных цитокинов, который наслаивается на предшествующий ЦП и гемодинамические нарушения, обуславливая развитие тяжелых осложнений – септического шока, ACLF, полиорганной дисфункции и смерти;

– основным результатом исследования CANONIC стало создание модифицированной шкалы CLIF-C (Chronic Liver Failure-Consortium) для стратификации европейских пациентов с ЦП; посредством шкалы CLIF-C учитывается число декомпенсированных органов/систем (печень, почки, головной мозг, коагуляция, кровообращение, легкие); она валидна для прогнозирования исхода у пациентов с ЦП.

Согласно полученным в нашем исследовании результатам, диагностическая значимость шкалы CLIF-C в отношении прогноза госпитальной летальности у пациентов с ЦП оказалась выше в сравнении со шкалой Child-Pugh. Это обусловлено тем, что в шкале CLIF-C учитывается больше параметров, определяющих прогноз для выбранной группы пациентов, в том числе параметров, пригодных для оценки почечной дисфункции, респираторной и циркуляторной недостаточности, и более совершенного стандартизованного показателя свертывающей системы (МНО). Кроме того, критерии, используемые в данной шкале,

фактически отражают отказ (острую недостаточность) соответствующей системы/органа. В силу отмеченных обстоятельств шкала CLIF-C может быть рекомендована для оценки степени декомпенсации пациентов с прогрессированием ЦП.

Выводы

1. Частота синдрома ACLF у пациентов с ЦП в гастроэнтерологическом отделении – 29,1% (95% ДИ 22,0-37,1%). Частота ACLF при наличии бактериальных инфекций (37,7%) выше по сравнению с аналогичным показателем у пациентов без инфекций (22,6%, $\chi^2=3,90$, $p=0,048$). Число пациентов, которых необходимо подвергнуть ри-

ску инфекций (NNH), чтобы получить ACLF, составило 6,8 (95% ДИ 6,1-7,5).

2. У пациентов с инфекционными осложнениями повышен риск развития тяжелых форм ACLF-2 и ACLF-3 (ОШ=8,2; 95% ДИ 1,0-69,6, $p=0,045$). Шанс развития ACLF-2 и ACLF-3 у пациентов с инфекциями составил 8,2 при значении 95% ДИ 1,0-69,6 (NNH=12,9; 95% ДИ 10,7-15,0).

3. Для прогнозирования госпитальной летальности в общей группе пациентов с ЦП и в группе пациентов с ЦП и инфекционными осложнениями шкала CLIF-C имела преимущество в сравнении со шкалой Child-Pugh ($p=0,012$ и $p=0,015$, соответственно).

References

- Wong F. Acute kidney injury in liver cirrhosis: new definition and application. *Clin. Mol. Hepatol.* 2016;22(4):415-422. doi: 10.3350/cmh.2016.0056.
- Garcia-Tsao G. Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: variceal hemorrhage, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis. *Dig. Dis.* 2016;34(4):382-386. doi: 10.1159/00044455.
- Jalan R, Pavesi M, Saliba F, Amorós A, Fernandez J, Holland-Fischer P, Sawhney R, Mookerjee R, Caraceni P, Moreau R, Ginès P, Durand F, Angeli P, Alessandria C, Laleman W, Trebicka J, Samuel D, Zeuzem S, Gustot T, Gerbes AL, Wendon J, Bernardi M, Arroyo V; CANONIC Study Investigators; EASL-CLIF Consortium. The CLIF Consortium Acute Decompensation score (CLIF-C ADs) for prognosis of hospitalised cirrhotic patients without acute-on-chronic liver failure. *J. Hepatol.* 2015;62(4):831-840. doi: 10.1016/j.jhep.2014.11.012.
- Clària J, Stauber RE, Coenraad MJ, Moreau R, Jalan R, Pavesi M, Amorós A, Titos E, Alcaraz-Quiles J, Oettl K, Morales-Ruiz M, Angeli P, Domenicali M, Alessandria C, Gerbes A, Wendon J, Nevens F, Trebicka J, Laleman W, Saliba F, Welzel TM, Albillos A, Gustot T, Bente D, Durand F; CANONIC Study Investigators; EASL-CLIF Consortium. Systemic inflammation in decompensated cirrhosis: Characterization and role in acute-on-chronic liver failure. *Hepatology.* 2016;64(4):1249-1264. doi: 10.1002/hep.28740.
- Jalan R, Gines P, Olson JC, Mookerjee RP, Moreau R, Garcia-Tsao G, Arroyo V, Kamath PS. Acute-on-chronic liver failure. *J. Hepatol.* 2012;57(6):1336-1348. doi: 10.1016/j.jhep.2012.06.026.
- Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, Durand F, Gustot T, Saliba F, Domenicali M, Gerbes A, Wendon J, Alessandria C, Laleman W, Zeuzem S, Trebicka J, Bernardi M, Arroyo V; CANONIC Study Investigators; EASL-CLIF Consortium. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology.* 2013;144(7):1426-1437. doi: 10.1053/j.gastro.2013.02.042.
- Solà E, Fernandez J, Ginès P. Acute-on-chronic liver failure: The role of precipitating illness. *Semin. Liver Dis.* 2016;36(2):117-122. doi: 10.1055/s-0036-1583204.
- Sarin SK, Kumar A, Almeida JA, Chawla YK, Fan ST, Garg H, de Silva HJ, Hamid SS, Jalan R, Komolmit P, Lau GK, Liu Q, Madan K, Mohamed R, Ning Q, Rahman S, Rastogi A, Riordan SM, Sakhujia P, Samuel D, Shah S, Sharma BC, Sharma P, Takikawa Y, Thapa BR. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the study of the liver (APASL). *Hepatol. Int.* 2009;3(1):269-282. doi: 10.1007/s12072-008-9106-x.
- O'Leary JG, Reddy KR, Garcia-Tsao G, Biggins SW, Wong F, Fallon MB, Subramanian RM, Kamath PS, Thuluvath P, Vargas HE, Maliakkal B, Tandon P, Lai J, Thacker LR, Bajaj JS. NACSELD acute-on-chronic liver failure (NACSELD-ACLF) score predicts 30-day survival in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology.* 2018;67(6):2367-2374. doi: 10.1002/hep.29773.
- Merli M, Lucidi C, Giannelli V, Giusto M, Riggio O, Falcone M, Ridola L, Attili AF, Venditti M. Cirrhotic patients are at risk for health care-associated bacterial infections. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2010;8(11):979-985. doi: 10.1016/j.cgh.2010.06.024.
- Arroyo V, Moreau R, Kamath PS, Jalan R, Ginès P, Nevens F, Fernández J, To U, García-Tsao G, Schnabl B. Acute-on-chronic liver failure in cirrhosis. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2016;2:16041. doi: 10.1038/nrdp.2016.41.
- Moreau R. Acute-on-chronic liver failure: a new syndrome in cirrhosis. *Clin. Mol. Hepatol.* 2016;22(1):1-6. doi: 10.3350/cmh.2016.22.1.1.
- Moreau R, Jalan R, Arroyo V. Acute-on-Chronic Liver Failure: Recent Concepts. *J. Clin. Exp. Hepatol.* 2015;5(1):81-58. doi: 10.1016/j.jceh.2014.09.003.
- Fernández-Esparrach G, Sánchez-Fueyo A, Ginès P, Uriz J, Quintó L, Ventura PJ, Cárdenas A, Guevara M, Sort P, Jiménez W, Bataller R, Arroyo V, Rodés J. A prognostic model for predicting survival in cirrhosis with ascites. *J. Hepatol.* 2001;34(1):46-52.
- Fischer RT, Soltys KA, Squires RH Jr, Jaffe R, Mazariegos GV, Shneider BL. Prognostic Scoring Indices in Wilson Disease: A Case Series and Cautionary Tale. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2011;52(4):466-469. doi: 10.1097/MPG.0b013e31820b0211.
- Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the esophagus in bleeding oesophageal varices. *Br. J. Surg.* 1973;60(8):648-652.
- van Buuren HR, Cheng KH, Pieterman H, Schalm SW, Laméris JS. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: requiem for the surgical portosystemic shunt? *Scand. J. Gastroenterol.* 1993;28(Suppl 200):48-52.
- Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, D'Amico G, Dickson ER, Kim WR. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology.* 2001;33(2):464-470. doi: 10.1053/jhep.2001.22172.
- Kim HJ, Lee HW. Important predictor of mortality in patients with end-stage liver disease. *Clin. Mol. Hepatol.* 2013;19(2):105-115. doi: 10.3350/cmh.2013.19.2.105.
- Fasolato S, Angeli P, Dallagnese L, Maresio G, Zola E, Mazza E, Salinas F, Donà S, Fagioli S, Sticca A, Zanusi G, Cillo U, Frasson I, Destro C, Gatta A. Renal failure and bacterial infections in patients with cirrhosis: epidemiology and clinical features. *Hepatology.* 2007;45(1):223-228. doi: 10.1002/hep.21443.
- Arroyo V, Moreau R, Jalan R, Ginès P; EASL-CLIF Consortium CANONIC Study. Acute-on-chronic liver failure: A new syndrome that will re-classify cirrhosis. *J. Hepatol.* 2015;62(1 Suppl):S131-143. doi: 10.1016/j.jhep.2014.11.045.