

Theory and Update in Acute-on-chronic liver failure

สุรัตน์ ปรานีนรารัตน์
ธีระ พิรัชวิสุทธ์

สาขาวิชาโรคระบบทางเดินอาหาร ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลสงขลานครินทร์

บทนำ

ในทางทฤษฎีแล้ว acute-on-chronic liver failure (ACLF) คือ ภาวะที่มึการทำงานของตับเสื่อมลงอย่างรวดเร็ว (acute decompensation) ในผู้ป่วยที่มีโรคตับเรื้อรังอยู่เดิม และส่งผลให้การทำงานของอวัยวะต่างๆ ล้มเหลว (organ failure) และท้ายที่สุดทำให้มีอัตราการเสียชีวิตที่สูงมาก ซึ่งการมีอวัยวะล้มเหลวและเพิ่มอัตราการเสียชีวิตนี้ถือเป็นลักษณะที่สำคัญ (hallmark) ของผู้ป่วย ACLF และเป็นข้อแตกต่างจากภาวะที่มีการทำงานของตับเสื่อมลงอย่างรวดเร็วที่ไม่มี ACLF

เหตุที่ทำให้เกิดภาวะ ACLF นี้ อาจเกิดจากมีปัจจัยกระตุ้นที่มีผลกระทบต่อตับโดยตรง เช่น ไวรัสตับอักเสบบีกำเริบ เป็นต้น หรือปัจจัยกระตุ้นนอกตับ เช่น การผ่าตัด เป็นต้น อย่างไรก็ตามหากผู้ป่วยพ้นภาวะวิกฤตนี้ไปได้ การทำงานของตับอาจกลับมาสู่พื้นฐานเดิมได้ ซึ่งแตกต่างกับภาวะที่มีการทำงานของตับเสื่อมลงอย่างรวดเร็ว (chronic decompensation) ที่การทำงานของตับจะแย่ลงเรื่อยๆ ไม่สามารถกลับมาสู่พื้นฐานเดิมได้อีก¹ ความแตกต่างระหว่างภาวะ ACLF และภาวะอื่นๆ ในผู้ป่วยโรคตับเรื้อรังสรุปไว้ใน ตารางที่ 1

เกณฑ์การวินิจฉัย

ปัจจุบัน ACLF มีเกณฑ์การวินิจฉัยที่แตกต่างกันจาก 2 กลุ่มองค์กรคือ

1. The Asian Pacific Association for the Study of the Liver



ตารางที่ 1 ความแตกต่างระหว่างภาวะ ACLF และภาวะอื่นๆ ในผู้ป่วยโรคตับเรื้อรัง

	ภาวะที่มีการทำงานของตับเสื่อมลงอย่างรวดเร็ว (acute decompensation)		ภาวะที่มีการทำงานของตับเสื่อมลงอย่างเรื้อรัง (chronic decompensation)
	ACLF	ไม่มี ACLF	
ภาวะการทำงานของตับเสื่อมลง (decompensation)	มี	มี	มี
ปัจจัยกระตุ้น	มี	มี	ไม่มี
อวัยวะล้มเหลว	มี	ไม่มี	ขึ้นอยู่กับระยะของโรคตับ
อัตราการเสียชีวิต	สูง	ต่ำ	ขึ้นอยู่กับระยะของโรคตับ
การดำเนินโรค	การทำงานของตับกลับสู่พื้นฐานเดิมได้หากพ้นภาวะวิกฤติ	การทำงานของตับกลับสู่พื้นฐานเดิมได้	การทำงานของตับแย่งลงอย่างเรื้อรัง

ACLF, acute-on-chronic liver failure.

(APASL) ในปี 2008 ได้มีการจัดการประชุม ณ เมืองนิวยอร์ก ประเทศอินเดีย กำหนดคำนิยามของ ACLF คือ ภาวะที่มีภาวะบวมของตับอย่างเฉียบพลันโดยมีอาการแสดง ได้แก่ ดีซ่าน (jaundice) และการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ (coagulopathy) ประกอบกับมีภาวะท้องมาน (ascites) หรืออาการทางสมองอันสืบเนื่องจากตับ (hepatic encephalopathy) ร่วมด้วย ซึ่งอาการเหล่านี้จะต้องเกิดขึ้นภายใน 4 สัปดาห์ และผู้ป่วยจะต้องมีโรคตับเรื้อรังอยู่เดิม²

2. European Association for the study of the liver (EASL) และ American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) ได้มีการประชุมร่วมกันในปี 2010 ณ เมืองแอตแลนตา ประเทศสหรัฐอเมริกา กำหนดคำนิยามของ ACLF คือ ภาวะที่มีการทำงานของตับเสื่อมลงอย่างรวดเร็วในผู้ป่วยที่มีโรคตับเรื้อรัง ซึ่งส่วนใหญ่มักจะมีสัมพันธ์กับปัจจัยกระตุ้น และทำให้มีการเพิ่มขึ้น



ของอัตราการเสียชีวิตภายใน 3 เดือนจากการมีอวัยวะล้มเหลวหลายอวัยวะ (multiorgan failure)³

อย่างไรก็ตามนิยามทั้ง 2 ข้างต้นนั้นตั้งขึ้นโดยความเห็นของผู้เชี่ยวชาญเป็นหลัก ยังไม่ได้มีหลักฐานทางการวิจัยมาสนับสนุน

กลุ่มผู้เชี่ยวชาญจากยุโรปคือ European Association for the Study of the Liver-chronic liver failure (EASL-CLIF) Consortium ได้พยายามศึกษาถึงนิยามของภาวะ ACLF ที่มีหลักฐานทางการวิจัยมารองรับเรียกว่า **CANONIC study** และได้ตีพิมพ์ในปี 2013⁴

CANONIC study นี้ ได้นำผู้ป่วยตับแข็งที่มีการทำงานของตับเสื่อมลงอย่างรวดเร็ว ได้แก่ 1) ภาวะท้องมาน \geq ระดับ 2 (อ้างอิงจาก International Ascites Club คือ ภาวะท้องมานที่ตรวจพบได้จากการตรวจร่างกาย)⁵ ที่เกิดขึ้นใหม่ในช่วงน้อยกว่า 2 สัปดาห์ หรือ 2) hepatic encephalopathy ในผู้ที่ไม่เคยมีอาการมาก่อน หรือ 3) เลือดออกจากทางเดินอาหารเฉียบพลัน หรือ 4) ติดเชื้อแบคทีเรียแล้วจึงแบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามจำนวนของอวัยวะที่ล้มเหลว เพื่อศึกษาหาความแตกต่างของอัตราการเสียชีวิต

โดยให้คำนิยามของอวัยวะล้มเหลวตามเกณฑ์ที่ตั้งขึ้นใหม่ซึ่งดัดแปลงมาจาก SOFA score ที่เรียกว่า CLIF-SOFA score ซึ่งมีคำนิยามของอวัยวะที่ล้มเหลวแบ่งตามอวัยวะต่างๆ 6 อวัยวะดังนี้คือ

1. ตับล้มเหลว คือ ระดับ total bilirubin ในเลือด ≥ 12.0 mg/dL
2. ไตล้มเหลว คือ ระดับ creatinine (Cr) ในเลือด ≥ 2.0 mg/dL
3. สมองล้มเหลว คือ hepatic encephalopathy \geq ระดับ 3 ตามระดับการแบ่งของ West Haven⁶
4. การแข็งตัวของเลือดล้มเหลว คือ INR ≥ 2.5 หรือเกล็ดเลือด $\leq 20,000/\text{mm}^3$
5. ระบบการไหลเวียนเลือดล้มเหลว คือ มีความจำเป็นต้องใช้ยา dopamine หรือ dobutamine หรือ terlipressin หรือ epinephrine หรือ norepinephrine



6. ระบบการหายใจล้มเหลว คือ ค่า $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ หรือ $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 \leq 214$

การศึกษานี้กำหนดให้ กลุ่มผู้ป่วยที่มีอัตราการเสียชีวิตภายใน 28 วัน >15% เป็นกลุ่มที่มีภาวะ ACLF ซึ่งได้แก่กลุ่มผู้ป่วยที่เข้าได้กับเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้ได้แก่

1. ภาวะล้มเหลวมากกว่าหรือเท่ากับ 2 ภาวะ หรือ
2. ไตล้มเหลว หรือ
3. มีภาวะล้มเหลวที่ไม่ใช่ไต อย่างน้อย 1 ภาวะ ร่วมกับ Cr ในเลือด

ระดับ 1.5-1.9 mg/dL หรือมี hepatic encephalopathy ระดับอ่อนหรือปานกลาง ดังนั้นในปัจจุบันจากนิยามต่างๆ การใช้นิยามของ EASL-CLIF Consortium น่าจะเป็นนิยามที่มีค่าจำกัดความที่ชัดเจนและนำมาทำนายอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยได้ดีที่สุด

ระบาดวิทยา

ข้อมูลในส่วนของระบาดวิทยาในภาวะ ACLF นั้นถือว่ายังมีน้อยมาก เนื่องจากเพิ่งมีการศึกษาไม่นานนัก และก่อนหน้านี้คำนิยามยังไม่ชัดเจน อย่างไรก็ตามจากการสำรวจในประเทศสหรัฐอเมริกาในปี 2006 มีผู้ป่วยโรคตับแข็งที่อยู่ในหอผู้ป่วยวิกฤตและจำเป็นต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ หรือต้องมีการตรวจติดตามระบบการไหลเวียนโลหิตอย่างใกล้ชิด (ซึ่งอาจจะถือว่าเป็น ACLF) มากถึง 26,300 คน ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้มีระยะเวลาที่ต้องนอนโรงพยาบาลโดยเฉลี่ย 14 วัน⁷ นอกจากนี้ จาก CANONIC study พบว่า ในผู้ป่วยตับแข็งที่ต้องนอนโรงพยาบาลเนื่องจากการทำงานของตับเสื่อมลงอย่างรวดเร็ว จะพบภาวะ ACLF ได้ถึง 30.9%⁴

พยาธิสรีรวิทยา

ในปัจจุบันเชื่อว่ากลไกการเกิด ACLF นั้นคล้ายกับภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดที่เรียกว่า “**PIRO concept**” ซึ่งประกอบด้วย **P**redisposing factors, **I**njury, **R**esponse และ **O**rgan⁸ นั่นคือ เริ่มต้นจากการที่ผู้ป่วยมีโรคตับเรื้อรังอยู่ก่อนแล้ว



มีปัจจัยกระตุ้นทำให้เกิดการบาดเจ็บมาซ้ำเติมก่อให้เกิดการตอบสนองคือมีการอักเสบ (inflammation) และในที่สุดก็จะทำมีอวัยวะต่างๆ ล้มเหลวเกิดขึ้น¹

ปัจจัยกระตุ้นที่ทำให้เกิดการบาดเจ็บ (Injury)

ปัจจัยกระตุ้นที่ทำให้เกิด ACLF จริงๆ แล้วก็คือ ปัจจัยกระตุ้นที่ทำให้ภาวะที่การทำงานของตับแย่ลงอย่างรวดเร็วในผู้ป่วยที่มีโรคตับเรื้อรังทั่วๆ ไปนั่นเอง โดยอาจจะเป็นปัจจัยกระตุ้นที่มีผลต่อตับโดยตรงหรือเป็นปัจจัยกระตุ้นโดยอ้อมก็ได้

ปัจจัยกระตุ้นที่มีผลกระทบต่อตับโดยตรง ได้แก่ ตับอักเสบจากแอลกอฮอล์ (alcoholic hepatitis) ตับอักเสบจากยา (drug-induced liver injury) ตับอักเสบจากไวรัสแบบเฉียบพลันหรือกำเริบ (acute viral hepatitis or flare) หลอดเลือดดำพอร์ทัลอุดตัน (portal vein thrombosis) ภาวะการอุดตันของ hepatic venous outflow (Budd-Chiari syndrome) ภาวะตับขาดเลือด (ischemic hepatitis)^{1,9-13} และปัจจัยกระตุ้นโดยอ้อม ได้แก่ อุบัติเหตุ การผ่าตัด การมีเลือดออกจากหลอดเลือดโป่งพอง การติดเชื้อ การทำ transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS)^{1,14} เป็นต้น

อย่างไรก็ตาม พบว่า ร้อยละ 43.6 ของผู้ป่วย ACLF ตรวจไม่พบปัจจัยกระตุ้นที่ทำให้การทำงานของตับแย่ลง⁴

การอักเสบ (Response)

หลังจากที่มีปัจจัยกระตุ้นในผู้ป่วยโรคตับเรื้อรังแล้วสิ่งที่จะเกิดขึ้นตามมาคือมีการอักเสบเกิดขึ้นในร่างกาย¹⁵ โดยพบว่า เมื่อมีภาวะ ACLF เกิดขึ้น ร่างกายจะมีการสร้าง cytokines ที่กระตุ้นการอักเสบและต้านการอักเสบมากมาย ได้แก่ TNF- α , sTNF- α R1, sTNF- α R2, IL-2, IL-2R, IL-6, IL-8, IL-10 และ IFN- γ ^{16,17} ซึ่งก็จะทำให้ผู้ป่วยเกิด systemic inflammatory response syndrome (SIRS) ขึ้น

Thabut ได้ทำการวิเคราะห์แบบ multivariate analysis พบว่า SIRS เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีไตบาดเจ็บแบบเฉียบพลัน ซึ่งเปรียบเสมือนผู้ป่วย ACLF¹⁸ หลังจากนั้นหาก SIRS ที่เกิดขึ้นยังคง



มืออยู่อย่างต่อเนื่องและแก้ไขไม่ได้ ก็จะมีผลทำให้ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายเสียไป (immune paralysis) ทั้งระบบภูมิคุ้มกันที่ติดตัวมาแต่กำเนิด (innate immunity) ได้แก่ การลดลงของกระบวนการ phagocytosis ของ neutrophils การทำงานของ monocytes ลดลง ทำให้ไม่สามารถหลั่ง TNF- α ซึ่งช่วยในการต่อต้านการติดเชื้อโรค และภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นภายหลัง (adaptive immunity) ได้แก่ ความผิดปกติในการทำหน้าที่และเพิ่มการทำลายของ T-cell^{1,19-21} สุดท้ายแล้วจะส่งผลต่อร่างกาย ทำให้มีโอกาสดติดเชื้อโรคร่างง่ายขึ้น

ภาวะ SIRS และการติดเชื้อโรค จะส่งผลทำให้ผู้ป่วยมีอวัยวะต่างๆ ล้มเหลวตามมา และทำให้อัตราการเสียชีวิตเพิ่มขึ้นในที่สุด

อวัยวะล้มเหลว (Organ failure)

ภาวะอวัยวะล้มเหลวที่เกิดขึ้นในผู้ป่วย ACLF มักมีมากกว่า 1 แห่ง ซึ่งพบตั้งแต่ตับ ไต สมอง หัวใจและหลอดเลือด การแข็งตัวของเลือด และต่อมหมวกไต

ตับล้มเหลว

จากการศึกษาของ Mookerjee โดยการให้ยา infliximab ซึ่งเป็นยาต่อต้าน TNF- α ในผู้ป่วยตับแข็งจากแอลกอฮอล์ที่มีตับอักเสบจากแอลกอฮอล์ร่วมด้วย พบว่าช่วยลดระดับ IL-6, IL-8, C-reactive protein, prothrombin time, total bilirubin และ hepatic venous pressure gradient (HVPG) รวมทั้งทำให้ภาวะ SIRS ดีขึ้นด้วย²² ดังนั้นการอักเสบน่าจะเป็นกลไกที่สำคัญที่ทำให้เกิดตับล้มเหลวอาการของภาวะตับล้มเหลวที่สำคัญก็คือ ดีซ่าน การแข็งตัวของเลือดผิดปกติ¹ และมีกลไกการไหลเวียนเลือดของตับที่แย่ลงคือมี HVPG ที่เพิ่มขึ้น hepatic blood flow ที่ลดลง และ intrahepatic resistance ที่เพิ่มขึ้น ซึ่งส่งผลให้เลือดมาเลี้ยงตับลดลง และทำให้เซลล์ตับถูกทำลายมากขึ้นจากการขาดเลือดไปเลี้ยง²³ นอกจากนี้ยังมีหลักฐานว่าการมี ductular bilirubinostasis ในชั้นเนื้อตับของผู้ป่วย ACLF เป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้มีอัตราการติดเชื้อโรคและเสียชีวิตเพิ่มขึ้นด้วย²⁴

ไตล้มเหลว

จากเดิมที่พบว่า hepatorenal syndrome ชนิดที่ 1 มีการตอบสนองต่อการรักษาด้วย terlipressin และ albumin เพียงแค่ 46% เท่านั้น²⁵ ดังนั้น การทำงานของไตผิดปกติในภาวะนี้จึงน่าจะมีกลไกอื่นอีก นอกเหนือจากระบบการไหลเวียนเลือดผิดปกติ จากการศึกษาดังกล่าวที่ผ่านมา พบว่า ยาที่มีฤทธิ์ต้านการอักเสบ (anti-inflammatory agents) จะทำให้การทำงานของไตดีขึ้น

Holt พบว่า N-acetylcysteine ช่วยทำให้ภาวะ hepatorenal syndrome (HRS) ดีขึ้น²⁶ Akriyadis พบว่า pentoxifylline ก็ช่วยลดภาวะ HRS²⁷ นอกจากนี้ Shah ยังได้ทำการศึกษาในหนูทดลองเพื่อให้ทราบถึงกลไกที่ทำให้ norfloxacin สามารถลดการเกิดไตวายและอัตราการตายในผู้ป่วยตับแข็ง และพบว่า การให้ norfloxacin ทำให้มีการปรับเปลี่ยนสารที่ก่อให้เกิดการอักเสบ ได้แก่ renal nuclear factor kappa และ tumor necrotic factor (TNF)- α ผ่านทาง toll-like receptor (TLR) 2²⁸

จากข้อมูลทั้งหมดทำให้เชื่อว่า กลไกการเกิดภาวะไตล้มเหลวน่าจะมีเหตุจากการอักเสบร่วมด้วย โดยภาวะไตวายที่เกิดขึ้นใน ACLF นั้น จะเป็น acute tubular necrosis (ATN) หรือ HRS ก็ได้ แต่หากเป็น ATN การพยากรณ์โรคจะแยกว่า²⁹

ปัจจุบัน เริ่มมีการตรวจสอบบางอย่างใหม่บ่งชี้ถึงการอักเสบ เช่น NAG, NGAL, FABP, IL-18 เป็นต้น เพื่อนำมาวินิจฉัยและทำนายโอกาสที่ผู้ป่วยจะมีไตล้มเหลว³⁰ อย่างไรก็ตาม การตรวจทางห้องปฏิบัติการนี้ยังอยู่ในขั้นตอนการวิจัยเท่านั้น

สมองล้มเหลว

ถึงแม้ว่าผู้ป่วยโรคตับแข็งจะมีภาวะสมองฝ่ออยู่เดิม ซึ่งทำให้เกิดภาวะสมองบวมได้ยากกว่าปกติ แต่หากผู้ป่วยมี ACLF เกิดขึ้น ผู้ป่วยก็สามารถมีภาวะสมองบวมได้เหมือนผู้ป่วย acute liver failure เช่นเดียวกัน³¹⁻³³ จากการทดลองในหนูทดลองพบว่า หนูที่ทำการผูกท่อน้ำดีและใส่สาร lipopolysaccharide ซึ่ง



เปรียบเสมือนผู้ป่วย ACLF จะมีเนื้อสมองบวมน้ำมากกว่าหนูที่ทำการผูกท่อหน้าดีเพียงอย่างเดียว³⁴ ผู้ป่วยเหล่านี้จะมาด้วยอาการ hepatic encephalopathy เป็นหลัก³⁵

สาเหตุที่ทำให้เกิดภาวะสมองบวม ได้แก่ ระดับแอมโมเนียในเลือดสูง ร่วมกับระดับ nitric oxide เพิ่มขึ้น ทำให้มี cerebral blood flow มากขึ้น อย่างไรก็ตามระดับแอมโมเนียในเลือดกลับไม่มีความสัมพันธ์กับระดับความรุนแรงของ hepatic encephalopathy^{36,37} ในผู้ป่วย ACLF

แม้ว่าจะมีภาวะสมองบวมเกิดขึ้นแล้ว หากผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยการเปลี่ยนตับ ก็พบว่าสามารถทำให้เนื้อสมองกลับคืนสู่ภาวะปกติได้³⁸

หัวใจและหลอดเลือดล้มเหลว

Ruiz-del-Arbol พบว่า ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีภาวะ HRS จะมีระดับ mean arterial pressure (MAP), pulmonary artery pressure (PAP), pulmonary capillary wedge pressure (PCWP), cardiac output และ stroke volume ที่ลดลง³⁹ นอกจากนี้ ผู้ป่วย ACLF ยังมีโรคตับเรื้อรังอยู่เดิมซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิด cardiomyopathy⁴⁰ จึงเป็นเหตุให้มักจะต้องใช้ยา inotropes ในปริมาณมากเพื่อให้สามารถรักษาระดับความดันโลหิตไว้ได้

การแข็งตัวของเลือดล้มเหลว

ผู้ป่วย ACLF นอกจากจะมีค่าการแข็งตัวของเลือดผิดปกติจากการทำงานของตับที่แย่งแล้ว ผู้ป่วยบางรายที่มีการติดเชื้อก็จะมี endogenous low-molecular weight heparinoids รวมด้วย⁴¹ อย่างไรก็ตาม ในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาใดใช้การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่แสดงถึงผลลัพธ์ที่แท้จริง เช่น การทำ thromboelastography เป็นต้น เพื่อวิเคราะห์ว่าผู้ป่วย ACLF มีความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกมากกว่าปกติหรือไม่

ต่อมหมวกไตล้มเหลว

ภาวะต่อมหมวกไตทำงานไม่เพียงพอสามารถพบได้มากถึง 51-68% ของ



ผู้ป่วย ACLF โดยจากการศึกษาของ Tsai พบว่า ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีการติดเชื้ออย่างรุนแรง และมีภาวะต่อมหมวกไตทำงานไม่เพียงพอ (ระดับ cortisol ในเลือดพื้นฐานน้อยกว่า 15 g/dL หรือระหว่าง 15-34 g/dL ร่วมกับมีการเพิ่มขึ้นน้อยกว่า 9 g/dL หลังจากให้ยา adrenocorticotrophic hormone 250 mcg ทางหลอดเลือดดำ) จะมีอัตราการรอดชีวิตภายใน 90 วันน้อยกว่าผู้ที่ไม่มีภาวะต่อมหมวกไตทำงานไม่เพียงพออย่างมีนัยสำคัญ คือ 15.3% เมื่อเทียบกับ 63.2%⁴²

Fernandez พบว่า หากมีการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ด้วยยา hydrocortisone ก็จะมีอัตราการรอดชีวิตที่มากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญ อันเป็นผลมาจาก hydrocortisone ทำให้ระบบหลอดเลือดทำงานได้ดีขึ้น ผู้ป่วยจึงไม่เกิดภาวะ refractory shock⁴³

อาการทางคลินิก

จากการศึกษาของ EASL-CLIF Consortium ในผู้ป่วยตับแข็งที่มีการทำงานของตับเสื่อมลงอย่างรวดเร็ว พบว่า ผู้ป่วยที่เป็น ACLF จะมีภาวะท้องมานมากกว่าและมี MAP ต่ำกว่าผู้ที่ไม่เป็น ACLF ผู้ป่วย ACLF มักเป็นโรคตับแข็งจากแอลกอฮอล์ และเป็นผู้ที่เคยมีการทำงานของตับเสื่อมลงอย่างรวดเร็วในช่วงน้อยกว่า 3 เดือน รวมทั้งพบว่า ไต เป็นอวัยวะที่พบบ่อยที่สุดที่เกิดการล้มเหลว⁴

การดำเนินโรค

จากการวิจัยต่างๆที่ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่อยู่ในหอผู้ป่วยวิกฤต พบว่า อัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลมีค่าแตกต่างกันตั้งแต่ 35-89%¹ อย่างไรก็ตามในการศึกษาวิจัยเหล่านี้ไม่ได้มีเกณฑ์การเลือกเข้าตามนิยามของ ACLF หากแต่ยึดเอานิยามของ ACLF ตาม EASL-CLIF Consortium ผู้ป่วย ACLF จะมีอัตราการเสียชีวิตภายใน 28 วันเท่ากับ 33.9% และมีอัตราการเสียชีวิตภายใน 90 วันเท่ากับ 51.2% ในขณะที่ผู้ป่วยที่ไม่มี ACLF จะมีอัตราการเสียชีวิตภายใน 28 วันเพียง 1.9% และมีอัตราการเสียชีวิตภายใน 90 วันเพียง 9.8%⁴

นอกจากนี้จากข้อมูลใน CANONIC study⁴ เรายังสามารถแบ่งระดับความ



รุนแรงของ ACLF ได้ ดังนี้

ระดับ 1 ผู้ป่วยที่มีไตล้มเหลว หรือ มีอวัยวะที่ไม่ใช่ไตล้มเหลวอย่างน้อย 1 อวัยวะร่วมกับระดับ Cr ในเลือด 1.5-1.9 mg/dL หรือ มีอาการ hepatic encephalopathy ระดับอ่อนหรือปานกลาง

ระดับ 2 อวัยวะล้มเหลว 2 อวัยวะ

ระดับ 3 อวัยวะล้มเหลวตั้งแต่ 3 อวัยวะขึ้นไป

โดยจะมีอัตราการเสียชีวิตภายใน 28 วันและ 90 วันที่ยังมากขึ้นตามระดับที่เพิ่มขึ้น ดังตารางที่ 2

วิธีการประเมินความรุนแรงของโรค

จากงานวิจัยต่างๆ พบว่า การประเมินความรุนแรงของโรคจากการประเมินอวัยวะล้มเหลวด้วยวิธีต่างๆ ได้แก่ Sequential Organ Failure Assessment (SOFA); the Acute Physiology, Age and Chronic Health Evaluation (APACHE) III scores และ Organ Failure Scoring system (OFS) สามารถบอกอัตราการเสียชีวิตได้ดีกว่าการประเมินความรุนแรงของตับเพียงอย่างเดียว โดยมี Area under Receiver Operating Characteristic (AUROC) ตั้งแต่ 0.77-0.94 ในขณะที่ Child-Pugh score มี AUROC ที่ต่ำกว่า คือ ตั้งแต่ 0.70-0.831

นอกจากนี้ การใช้ระบบเครือข่ายสมองเทียม (Artificial Neural Network) ก็สามารถทำนายอัตราการเสียชีวิตได้ดีเช่นเดียวกัน⁴⁴ อย่างไรก็ตาม ยังคงต้องมีการศึกษาอื่นๆ เพิ่มเติมเพื่อสนับสนุนการใช้วิธีนี้ต่อไป

ตารางที่ 2 อัตราการเสียชีวิตของ ACLF แยกตามระดับความรุนแรง

	อัตราการเสียชีวิต ภายใน 28 วัน (%)	อัตราการเสียชีวิต ภายใน 90 วัน (%)
ACLF ระดับ 1	23.3	40.8
ACLF ระดับ 2	31.3	55.2
ACLF ระดับ 3	74.5	78.4



การรักษา

การแก้ไขปัจจัยกระตุ้น

จากข้อมูลที่ผ่านมาไปแล้วข้างต้น มีผู้ป่วยจำนวนมากที่เกิดภาวะ ACLF หลังจากมีปัจจัยกระตุ้น ดังนั้น สิ่งที่สำคัญที่สุดในการป้องกันภาวะนี้ก็คือหลีกเลี่ยงปัจจัยกระตุ้นนั่นเอง ได้แก่ หยุดดื่มเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์ หลีกเลี่ยงการใช้ยาที่มีพิษต่อตับ หลีกเลี่ยงการผ่าตัดหรือการทำ TIPS เมื่อไม่มีข้อบ่งชี้ที่ชัดเจน ฉีดวัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยโรคตับเรื้อรัง ให้ยา propranolol หรือทำ rubber band ligation เพื่อป้องกันภาวะเลือดออกจากหลอดเลือดโป่งพองในหลอดอาหาร ให้ยาปฏิชีวนะป้องกันการติดเชื้อในกรณีที่มีข้อบ่งชี้ ให้ albumin ทางหลอดเลือดดำในกรณีที่มี spontaneous bacterial peritonitis และมีข้อบ่งชี้⁴⁵⁻⁴⁷

หากผู้ป่วยเกิด ACLF แล้ว สิ่งสำคัญคือ การรักษาปัจจัยกระตุ้นอย่างรวดเร็วและเหมาะสม ตามแนวทางการรักษาของปัจจัยกระตุ้นต่างๆ เพื่อให้กระบวนการอักเสบซึ่งเป็นกลไกการเกิดโรคที่สำคัญสงบลงโดยเร็ว ได้แก่ การให้ยาต้านไวรัสในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีกำเริบ ให้ยา prednisolone หรือ pentoxifylline ในผู้ป่วยตับอักเสบบีจากแอลกอฮอล์ ให้ยาปฏิชีวนะอย่างรวดเร็วในผู้ป่วยโรคตับเรื้อรังที่สงสัยภาวะติดเชื้อ ให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดในกรณีที่มีการอุดตันของหลอดเลือด ความคุมให้ความดันโลหิตอยู่ในเกณฑ์ปกติในผู้ป่วยที่มีภาวะตับขาดเลือด ทำหัตถการห้ามเลือดในกรณีที่มีเลือดออกจากทางเดินอาหาร^{7,48}

การรักษาประคับประคอง

ในกรณีที่มีอวัยวะล้มเหลวเกิดขึ้นแล้ว การรักษาประคับประคองก็มีความจำเป็นเช่นเดียวกับในภาวะตับวายเฉียบพลัน เพื่อรอเวลาให้ผ่านพ้นภาวะวิกฤติและกลับมาสู่สภาวะเดิม การรักษาประคับประคอง ได้แก่ การให้สารน้ำอย่างเพียงพอและแก้ไขความผิดปกติของเกลือแร่ในกรณีที่มีภาวะไตวาย การให้ยา terlipressin หรือ midodrine หรือ norepinephrine ร่วมกับ albumin ในกรณีที่มี HRS การให้นอนคีรีซัสสูง 30 องศาหรือให้ยา mannitol ในกรณีภาวะสมองบวม การให้ยา



inotropes เพื่อรักษาความดันโลหิตในกรณีที่มีความดันโลหิตไม่ตอบสนองต่อการให้สารน้ำ การให้ส่วนประกอบของเลือด เช่น fresh frozen plasma เพื่อแก้ไขภาวะการแข็งตัวของเลือดผิดปกติในกรณีที่มีภาวะเลือดออก และการให้ hydrocortisone หากมีภาวะต่อมหมวกไตทำงานไม่เพียงพอตามเกณฑ์การวินิจฉัยของภาวะนี้ซึ่งได้กล่าวแล้วข้างต้น⁷

การรักษาจำเพาะ

การรักษาจำเพาะในภาวะ ACLF ประกอบด้วย การให้ยา การใช้เครื่องพยุงการทำงานของตับ (liver support device) และการปลูกถ่ายตับ

1. ยา

ปัจจุบัน ยาจำเพาะสำหรับ ACLF ที่มีหลักฐานว่ามีประโยชน์ คือ granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) ซึ่งอาศัยหลักการที่ว่า เซลล์ที่มาซ่อมแซมส่วนที่เสียหายของตับนั้น ส่วนหนึ่งมาจากเซลล์ต้นกำเนิดของไขกระดูก⁴⁹

Garg ได้ทำการให้ยา G-CSF ขนาด 5 g/kg ฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนังผู้ป่วย ACLF (ตามนิยามของ APASL ซึ่ง 50% ของผู้ป่วยมีสาเหตุจากแอลกอฮอล์) เป็นจำนวน 12 ครั้ง โดยแบ่งเป็นวันละครั้ง 5 วันแรกติดต่อกัน หลังจากนั้นฉีดทุก 3 วันจนครบ 1 เดือน พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาจะมีอัตราการรอดชีวิตภายใน 60 วันมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญ คือ 69.6% เมื่อเทียบกับ 29.2% โดยพบว่าการเกิดอวัยวะล้มเหลวลดลง กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาจะมีภาวะแทรกซ้อนซึ่งได้แก่ HRS อาการทางสมองจากตับ และการติดเชื้อ ลดลงด้วย⁵⁰

Duan ได้ทำการศึกษาวิจัยคล้ายคลึงกันในผู้ป่วย ACLF (ตามนิยามของ APASL และมีสาเหตุจากไวรัสตับอักเสบบีกำเริบ) โดยให้ยา G-CSF ขนาด 5 g/kg ฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนังวันละครั้งเป็นเวลา 6 วันติดต่อกัน พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาจะมีอัตราการรอดชีวิตภายใน 90 วันมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญ คือ 48.1% เมื่อเทียบกับ 21.4% โดยสามารถลดการติดเชื้อซึ่งเป็นสาเหตุของการเสียชีวิต⁵¹

การให้ G-CSF จึงมีหลักฐานว่าน่าจะมีประโยชน์ในการรักษา ACLF ตรง



ข้ามกับการใช้ยา infliximab (ออกฤทธิ์ต้าน TNF) ซึ่งกลับมีแนวโน้มเพิ่มอัตราการเสียชีวิต จึงไม่แนะนำให้ใช้⁵²

2. การใช้เครื่องพยุงการทำงานของตับ

เนื่องจากสารพิษและสารก่อการอักเสบต่างๆ ที่เกิดขึ้นในระหว่างที่มี ACLF ไม่สามารถถูกกำจัดที่ตับได้เหมือนกับภาวะปกติ การใช้เครื่องพยุงการทำงานของตับมาทำหน้าที่นี้แทน จึงเป็นการประคับประคองรอเวลาให้ตับดีขึ้น หรือรอเวลาปลูกถ่ายตับ และเป็นการลดการอักเสบซึ่งเป็นกระบวนการที่สำคัญต่อการเกิด ACLF อีกด้วย

ปัจจุบันมีการใช้เครื่องพยุงการทำงานของตับ 2 ชนิด^{53,54} คือ

2.1 Bio-artificial livers

อาศัยเซลล์ตับที่ได้จากมนุษย์หรือสัตว์ มาทำหน้าที่แทนตับของผู้ป่วย รวมถึงการสร้างสารต่างๆ ที่มีประโยชน์ต่อร่างกาย เช่น albumin และ factor V เป็นต้น^{53,54} อย่างไรก็ตาม ข้อมูลของการรักษาด้วยเครื่องพยุงการทำงานของตับชนิดนี้ในผู้ป่วย ACLF ยังมีจำกัด โดยมีเพียงการศึกษาวิจัยขนาดเล็กของ Zhong-Ping Duan ที่ใช้เครื่อง Extracorporeal Liver Assist Device (ELAD) ซึ่งอาศัยเซลล์ตับที่จากเซลล์มะเร็งตับของมนุษย์ (C3A human hepatoblastoma cells) นำมารักษาผู้ป่วย ACLF แล้วทำให้มีอัตราการรอดชีวิตโดยไม่ต้องปลูกถ่ายตับ (transplant free survival) ภายใน 30 วัน เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ (86% เทียบกับ 47%) แต่กลับพบว่า Model of End-stage Liver Disease (MELD) score ไม่ลดลงเลย⁵⁵ ดังนั้น หากจะนำมาใช้คงต้องมีข้อมูลจากการศึกษาอื่นมาสนับสนุนเพิ่มเติม

2.2 Artificial livers-acellular devices

ปัจจุบันเชื่อว่า albumin นั้นนอกจากจะมีหน้าที่ในการดึงสารน้ำให้อยู่ในหลอดเลือด (oncotic properties) แล้ว ยังพบว่ามีส่วนที่สำคัญในการทำลายสารพิษและสารที่ก่อการอักเสบร่วมด้วย จึงเป็นที่มาของการใช้ albumin จากภายนอกมาจับสารต่างๆ ที่มีการคั่งในร่างกายนอกจากที่เกิดภาวะตับวายขึ้นแล้ว เช่น bilirubin, bile acids, nitric oxide, cytokine เป็นต้น แล้วนำไปกำจัดด้วยวิธีการต่างๆ

เครื่องฟุ้งการทำงานของตับที่ใช้วิธีการนี้มีหลายชนิด เช่น molecular adsorbent recirculating system (MARS), Prometheus หรือ fractionated plasma separation and adsorption, single-pass albumin dialysis, HepaWash เป็นต้น^{53,54,56} อย่างไรก็ตามชนิดที่มีการศึกษาวิจัยในการรักษา ACLF นั้นมีเพียง MARS และ Prometheus เท่านั้น

2.2.1 MARS

วิธีการของ MARS เริ่มจาก dialysis catheter ดูดเลือดของผู้ป่วยออกมาเพื่อมาเข้าสู่ MARS flux ซึ่งเป็น dialysis ที่มี albumin-impregnated polysulfone membrane มีขนาดในการกรอง 60 กิโลดัลตัน สิ่งที่ผ่านมาได้จะประกอบด้วยสารพิษที่ละลายน้ำและสารพิษที่ไม่ละลายน้ำ (ผ่านมาโดยการจับกับ albumin) อีกฝั่งของเยื่อจะประกอบด้วย dialysate ที่มี 20% albumin 400 มล. สารพิษที่ละลายน้ำจะถูกกำจัดด้วย hemodialysis unit ส่วนสารพิษที่ไม่ละลายน้ำซึ่งจับอยู่กับ albumin จะถูกดูดซึมด้วย charcoal และ anion-exchange resin หลังจากนั้น albumin ที่เป็นอิสระแล้วก็จะวนกลับมาทำหน้าที่จับกับสารพิษในเลือดของผู้ป่วยอีกครั้ง ส่วนเลือดที่ผ่าน MARS flux และถูกดูดซึมสารพิษไปแล้วก็จะคืนสู่ร่างกายของผู้ป่วย⁵⁷

ปัจจุบันงานวิจัยที่ใช้เครื่อง MARS ในการรักษาผู้ป่วย ACLF ที่เป็น randomized controlled trials มีอยู่ 3 งานวิจัย

Mitzner นำผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีภาวะ HRS ชนิดที่ 1 มารักษาโดยใช้ MARS เทียบกับการล้างไตตามปกติ พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย MARS จะมีอัตราการรอดชีวิตภายใน 7 วันมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญคือ 37.5% เทียบกับ 0% และอัตราการรอดชีวิตภายใน 30 วันสูงถึง 25%⁵⁸

Heemann นำผู้ป่วยตับแข็งที่มีปัจจัยกระตุ้นและมีภาวะดีซ่านเพิ่มขึ้น มาทำการรักษาโดยใช้ MARS พบว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย MARS จะมีอัตราการรอดชีวิตภายใน 30 วันมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญคือ 91.7% เทียบกับ 50% อย่างไรก็ตามอัตราการรอดชีวิตภายใน 6 เดือนกลับพบว่าไม่แตกต่างกัน⁵⁹

งานวิจัยชิ้นล่าสุด ชื่อว่า Relief Trial ซึ่งทำในกลุ่มประเทศในยุโรป



เป็นการนำผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีภาวะการทำงานของตับเสื่อมลงอย่างรวดเร็วและ TB > 5 mg/dL มารักษาด้วย MARS พบว่ามีอัตราการรอดชีวิตโดยไม่ต้องปลูกถ่ายตับที่ 28 วันไม่แตกต่างกันคือ 59.2% เมื่อเทียบกับ 60%⁶⁰

ดังนั้นจากข้อมูลดังกล่าว MARS น่าจะไม่มีประโยชน์ในแง่อัตราการรอดชีวิตในระยะยาว ส่วนอัตราการรอดชีวิตระยะสั้นนั้นยังสรุปไม่ได้ เนื่องจากผลลัพธ์ที่ออกมาของแต่ละการวิจัยแตกต่างกัน แต่กลุ่มผู้ป่วยที่อาจจะได้รับประโยชน์ คือกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะ HRS ชนิดที่ 1

2.2.2 Prometheus หรือ fractionated plasma separation and adsorption

วิธีการของ Prometheus หรือ fractionated plasma separation and adsorption เริ่มจาก dialysis catheter ดูดเลือดของผู้ป่วยออกมาเพื่อเข้าสู่ Albu-Flow ซึ่งเป็น dialysis ที่เป็น albumin-permeable polysulfone filter มีขนาดในการกรอง 250 กิโลดัลตัน ทำให้ albumin และสารพิษที่จับกับ albumin สามารถกรองผ่านออกไปได้ หลังจากนั้นสารพิษที่จับกับ albumin จะถูกดูดสารพิษโดย neutral resin และ anion exchanger แล้ว albumin ที่เป็นอิสระก็จะกลับเข้าสู่เลือดของผู้ป่วยอีกครั้ง เลือดที่มี albumin กลับเข้ามาแล้วจะเข้าสู่ polysulfone dialyser เพื่อกำจัดสารพิษที่ละลายน้ำแล้วค่อยกลับสู่ร่างกายต่อไป^{61,62}

งานวิจัยเกี่ยวกับการใช้ Prometheus ใน ACLF ได้แก่ HELIOS trial ซึ่งใช้รักษาผู้ป่วยโรคตับเรื้อรังที่มีภาวะการทำงานของตับเสื่อมลงอย่างรวดเร็วโดยมี TB > 5 mg/dL และ Child-Pugh score > 10 ปรากฏว่า กลุ่มที่ได้รับการรักษาและไม่ได้รับการรักษาด้วย Prometheus มีอัตราการเสียชีวิตภายใน 28 วันและ 90 วันไม่แตกต่างกัน แต่หากวิเคราะห์แบบ subgroup analysis พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มี MELD score > 30 ที่ได้รับการรักษาด้วย Prometheus จะมีอัตราการรอดชีวิตมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาด้วย Prometheus อย่างมีนัยสำคัญโดยมีอัตราการรอดชีวิตภายใน 28 วันเท่ากับ 57% เทียบกับ 42% และมีอัตราการรอดชีวิตภายใน 90 วันเท่ากับ 48% เทียบกับ 9%⁶³ ดังนั้น Prometheus อาจจะมีประโยชน์ในผู้ป่วย ACLF ที่มี MELD score > 30 เพื่อช่วยลดอัตราการเสียชีวิตระยะสั้น



การปลูกถ่ายตับ

ในอดีต เคยมีความกังวลว่าการปลูกถ่ายตับในผู้ป่วย ACLF จะได้ผลไม่ดี เนื่องจากผู้ป่วยมีโรคตับเรื้อรังมาก่อนทำให้สภาพร่างกายอาจมีภาวะทุพโภชนาการ หรือมีภาวะแทรกซ้อนต่างๆ จากโรคตับเรื้อรังมาก่อนแล้ว แต่จากการศึกษาในปัจจุบันพบว่า การปลูกถ่ายตับมีอัตราการรอดชีวิตที่ดี และไม่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่ออัตราการเสียชีวิต

Finkenstedt พบว่า หากนำผู้ป่วย ACLF ตามนิยามของ APASL มาทำการปลูกถ่ายตับจะมีอัตราการรอดชีวิตภายใน 5 ปีเท่ากับผู้ป่วยที่ปลูกถ่ายตับด้วยข้อบ่งชี้อื่นที่ไม่ใช่ ACLF คือ 82% แต่ในทางกลับกันหากผู้ป่วย ACLF ไม่ได้รับการปลูกถ่ายตับจะมีอัตราการเสียชีวิตที่สูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ใช่ ACLF อย่างมีนัยสำคัญ โดยจะมีอัตราการเสียชีวิตภายใน 3 เดือนมากถึง 52%⁶⁴

ดังนั้น ผู้ป่วย ACLF ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาแบบประคับประคอง การปลูกถ่ายตับนับเป็นการรักษาที่ได้ผลดีเช่นเดียวกับโรคตับอื่นๆ นอกจากนี้ การปลูกถ่ายตับในภาวะนี้อาจต้องถือเป็นข้อบ่งชี้อันดับต้นๆ ในการปลูกถ่ายตับ เนื่องจากการรอเวลาจะมีผลเพิ่มอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยเป็นอย่างมาก

สรุป

ภาวะ ACLF ถือเป็นภาวะเร่งด่วนในผู้ป่วยโรคตับเรื้อรัง มีอัตราการเสียชีวิตสูง โดยมีอวัยวะล้มเหลวต่างๆ เป็นอาการแสดงที่สำคัญ กลไกสำคัญของการเกิดภาวะนี้คือ การมีกระบวนการอักเสบซึ่งเกิดขึ้นโดยมีปัจจัยกระตุ้น อย่างไรก็ตาม ยังมีผู้ป่วยส่วนหนึ่งที่ไม่สามารถตรวจพบปัจจัยกระตุ้น การรักษา ได้แก่ การแก้ไขปัจจัยกระตุ้นต่างๆ การรักษาประคับประคองต่ออวัยวะที่ล้มเหลว และการพิจารณาใช้ยาที่จำเพาะ ได้แก่ G-CSF ในที่สุดหากผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษา การปลูกถ่ายตับถือเป็นการรักษาที่ทำให้หายและได้ผลดี

เอกสารอ้างอิง

1. Jalan R, Gines P, Olson JC, Mookerjee RP, Moreau R, Garcia-Tsao G, et al. Acute-on chronic liver failure. J Hepatol. 2012;57:1336-48.



2. Sarin SK, Kumar A, Almeida JA, Chawla YK, Fan ST, Garg H, et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL). *Hepatol Int*. 2009;3:269-82.
3. EASL-AASLD Single Topic Symposium on the management of critically ill cirrhotic patients in the ICU (Atlanta, 2010).
4. 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.
5. Moore KP, Wong F, Gines P, Bernardi M, Ochs A, Salerno F, et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology*. 2003;38:258-66.
6. Blei AT, Córdoba J. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:1968-76.
7. Olson JC, Wendon JA, Kramer DJ, Vicente A, Jalan R, Garcia-Tsao G, et al. Intensive care of the patient with cirrhosis. *Hepatology*. 2011;54:1864-72.
8. Moreno RP, Metnitz B, Adler L, Hoeftl A, Bauer P, Metnitz PG. SAPS 3 Investigators. Sepsis mortality prediction based on predisposition, infection and response. *Intensive Care Med*. 2008;34:496-504.
9. Keeffe EB. Is hepatitis A more severe in patients with chronic hepatitis B and other chronic liver diseases? *Am J Gastroenterol*. 1995;90:201-5.
10. Kumar Acharya S, Kumar Sharma P, Singh R, Kumar Mohanty S, Madan K, Kumar Jha J, et al. Hepatitis E virus (HEV) infection in patients with cirrhosis is associated with rapid decompensation and death. *J Hepatol*. 2007;46:387-94.
11. Loomba R, Rowley A, Wesley R, Liang TJ, Hoofnagle JH, Pucino F, et al. Systematic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy. *Ann Intern Med*. 2008;148:519-28.
12. Carman WF, Korula J, Wallace L, MacPhee R, Mimms L, Decker R. Fulminant reactivation of hepatitis B due to envelope protein mutant that escaped detection by monoclonal HBsAg ELISA. *Lancet*. 1995;345:1406-7.



13. Garg H, Sarin SK, Kumar M, Garg V, Sharma BC, Kumar A. Tenofovir improves the outcome in patients with spontaneous reactivation of hepatitis B presenting as acute-on-chronic liver failure. *Hepatology*. 2011;53:774-80.
14. Teh SH, Nagorney DM, Stevens SR, Offord KP, Therneau TM, Plevak DJ, et al. Risk factors for mortality after surgery in patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 2007;132:1261-9.
15. Malik R, Mookerjee RP, Jalan R. Infection and inflammation in liver failure: two sides of the same coin. *J Hepatol*. 2009;51:426-9.
16. Gustot T. Multiple organ failure in sepsis: prognosis and role of systemic inflammatory response. *Curr Opin Crit Care*. 2011;17:153-9.
17. Sen S, Davies NA, Mookerjee RP, Cheshire LM, Hodges SJ, Williams R, et al. Pathophysiological effects of albumin dialysis in acute-on-chronic liver failure: a randomized controlled study. *Liver Transpl*. 2004;10:1109-19.
18. Thabut D, Massard J, Gangloff A, Carbonell N, Francoz C, Nguyen-Khac E, et al. Model for end-stage liver disease score and systemic inflammatory response are major prognostic factors in patients with cirrhosis and acute functional renal failure. *Hepatology*. 2007;46:1872-82.
19. Mookerjee RP, Stadlbauer V, Lidder S, Wright GA, Hodges SJ, Davies NA, et al. Neutrophil dysfunction in alcoholic hepatitis superimposed on cirrhosis is reversible and predicts outcome. *Hepatology*. 2007;46:831-40.
20. Wasmuth HE, Kunz D, Yagmur E, Timmer-Stranghöner A, Vidacek D, Siewert E, et al. Patients with acute on chronic liver failure display "sepsis-like" immune paralysis. *J Hepatol*. 2005;42:195-201.
21. Berry PA, Antoniadou CG, Carey I, McPhail MJ, Hussain MJ, Davies ET, et al. Severity of the compensatory anti-inflammatory response determined by monocyte HLA-DR expression may assist outcome prediction in cirrhosis. *Intensive Care Med*. 2011;37:453-60.
22. Mookerjee RP, Sen S, Davies NA, Hodges SJ, Williams R, Jalan R. Tumour necrosis factor α is an important mediator of portal and systemic haemodynamic derangements in alcoholic hepatitis. *Gut*. 2003;52:1182-7.



23. Jalan R, Mookerjee RP. Systemic hemodynamics, hepatic blood flow and portal pressure in patients with cirrhosis and multiorgan failure: the role of sympathetic activation. *Hepatology*. 2008;48 (Suppl 1):1077A.
24. Katoonizadeh A, Laleman W, Verslype C, Wilmer A, Maleux G, Roskams T, et al. Early features of acute-on-chronic alcoholic liver failure: a prospective cohort study. *Gut*. 2010;59:1561-9.
25. Nazar A, Pereira GH, Guevara M, Martin-Llahi M, Pepin MN, Marinelli M, et al. Predictors of response to therapy with terlipressin and albumin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology*. 2010;51:219-26.
26. Holt S, Goodier D, Marley R, Patch D, Burroughs A, Fernando B, et al. Improvement in renal function in hepatorenal syndrome with N-acetylcysteine. *Lancet*. 1999;353:294-5.
27. Akriviadis E, Bolta R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Shakil O. Pentoxifylline improves short-term survival in severe alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2000;119:1637-48.
28. Shah N, Dhar D, El Zahraa Mohammed F, Habtesion A, Davies NA, Jover-Cobos M, et al. Prevention of acute kidney injury in a rodent model of cirrhosis following selective gut decontamination is associated with reduced renal TLR4 expression. *J Hepatol*. 2012;56:1047-53.
29. Nadim MK, Genyk YS, Tokin C, Fieber J, Ananthapanyasut W, Ye W, et al. Impact of etiology of acute kidney injury on outcomes following liver transplantation: acute tubular necrosis versus hepatorenal syndrome. *Liver Transpl*. 2012;18:539-48.
30. Cardenas A, Gines P. Acute-on-chronic liver failure: the kidneys. *Curr Opin Crit Care*. 2011;17:184-9.
31. Crippin JS, Gross Jr JB, Lindor KD. Increased intracranial pressure and hepatic encephalopathy in chronic liver disease. *Am J Gastroenterol*. 1992;87:879-82.
32. Jalan R, Dabos K, Redhead DN, Lee A, Hayes PC. Elevation of intracranial pressure following transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt for variceal haemorrhage. *J Hepatol*. 1997;27:928-33.



33. Donovan JP, Schafer DF, Shaw Jr BW, Sorrell MF. Cerebral edema and increased intracranial pressure in chronic liver disease. *Lancet*. 1998;351:719-21.
34. Wright G, Davies NA, Shawcross DL, Hodges SJ, Zwingmann C, Brooks HF, et al. Endotoxemia produces coma and brain swelling in bile duct ligated rats. *Hepatology*. 2007;45:1517-26.
35. Jalan R, Williams R. Acute-on-chronic liver failure: pathophysiological basis of therapeutic options. *Blood Purif*. 2002;20:252-61.
36. Shawcross DL, Sharifi Y, Canavan JB, Yeoman AD, Abeles RD, Taylor NJ, et al. Infection and systemic inflammation, not ammonia, are associated with grade 3/4 hepatic encephalopathy, but not mortality in cirrhosis. *J Hepatol*. 2011;54:640-9.
37. Jalan R, Olde Damink SW, Ter Steege JC, Redhead DN, Lee A, Hayes PC, et al. Acute endotoxemia following transjugular intrahepatic stent-shunt insertion is associated with systemic and cerebral vasodilatation with increased whole body nitric oxide production in critically ill cirrhotic patients. *J Hepatol*. 2011;54:265-71.
38. Garcia Martinez R, Rovira A, Alonso J, Aymerich FX, Huerga E, Jacas C, et al. A long-term study of changes in the volume of brain ventricles and white matter lesions after successful liver transplantation. *Transplantation*. 2010;89:589-94.
39. Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Arocena C, Valer P, Gines P, Moreira V, et al. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology*. 2005;42:439-47.
40. Liu H, Lee SS. Acute-on-chronic liver failure: the heart and systemic hemodynamics. *Curr Opin Crit Care*. 2011;17:190-4.
41. Montalto P, Vlachogiannakos J, Cox DJ, Pastacaldi S, Patch D, Burroughs AK. Bacterial infection in cirrhosis impairs coagulation by a heparin effect: a prospective study. *J Hepatol*. 2002;37:463-70.
42. Tsai MH, Peng YS, Chen YC, Liu NJ, Ho YP, Fang JT, et al. Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis, severe sepsis and septic shock. *Hepatology*.



- 2006;43:673-81.
43. Fernandez J, Escorsell A, Zabalza M, Felipe V, Navasa M, Mas A, et al. Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis and septic shock: effect of treatment with hydrocortisone on survival. *Hepatology*. 2006;44:1288-95.
 44. Zheng MH, Shi KQ, Lin XF, Xiao DD, Chen LL, Liu WY, et al. A model to predict 3-month mortality risk of acute-on-chronic hepatitis B liver failure using artificial neural network. *J Viral Hepatol*. 2013;20:248-55.
 45. Loomba R, Rowley A, Wesley R, Liang TJ, Hoofnagle JH, Pucino F, et al. Systematic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy. *Ann Intern Med*. 2008;148:519-28.
 46. Bernard B, Grange JD, Khac EN, Amiot X, Opolon P, Poinard T. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology*. 1999;29:1655-61.
 47. Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz-del-Arbol L, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med*. 1999;5:403-9.
 48. Garg H, Sarin SK, Kumar M, Garg V, Sharma BC, Kumar A. Tenofovir improves the outcome in patients with spontaneous reactivation of hepatitis B presenting as acute-on-chronic liver failure. *Hepatology*. 2011;53:774-80.
 49. Sell S. Heterogeneity and plasticity of hepatocyte lineage cells. *Hepatology*. 2001;133:738-50.
 50. Garg V, Garg H, Khan A, Trehanpati N, Kumar A, Sharma BC, et al. Granulocyte colony-stimulating factor mobilizes CD34(+) cells and improves survival of patients with acute-on-chronic liver failure. *Gastroenterology*. 2012;142:505-12.
 51. Xue-Zhang Duan, Fang-Fang Liu, Jing-Jing Tong, Hao-Zhen Yang, Jing Chen, Xiao-Yan Liu, et al. *World J Gastroenterol*. 2013;19:1104-10.
 52. Naveau S, Chollet-Martin S, Dharancy S, Mathurin P, Jouet P, Piquet MA, et al. Foie-alcool group of the association Francaise pour l'Etude du Foie. A double-blind randomized controlled trial of infliximab associated with prednisolone in acute alcoholic hepatitis. *Hepatology*. 2004;39:1390-7.



53. Laleman W, Verbeke L, Meersseman P, Wauters J, van Pelt J, Cassiman D, et al. Acute-on-chronic liver failure: current concepts on definition, pathogenesis, clinical manifestations and potential therapeutic interventions. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011;5:523-37.
54. Faybik P, Krenn CG. Extracorporeal liver support. *Curr Opin Crit Care*. 2013;19:149-53.
55. Zhong-Ping Duan JZ, Xin S, Ju Chen M, He D, Brotherthon J, Maxwell K, et al. Interim results of randomized controlled trial of ELAD in acute on chronic liver disease. *Hepatology*. 2007;46:274A
56. Jalan R, Schnurr K, Mookerjee RP, Sen S, Cheshire L, Hodges S, et al. Alterations in the functional capacity of albumin in patients with decompensated cirrhosis is associated with increased mortality. *Hepatology*. 2009;50:555-64.
57. Wauters J, Wilmer A. Albumin dialysis: current practice and future options. *Liver Int*. 2011;31:9-12.
58. Mitzner SR, Stange J, Klammt S. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective randomized controlled clinical trial. *Liver Transpl*. 2000;6:277-86.
59. Heemann U, Treichel U, Looock J. Albumin dialysis in cirrhosis with superimposed acute liver injury: a prospective, controlled study. *Hepatology*. 2002;36:949-58.
60. Banares R, Nevens F, Larsen FS, Jalan R, Albillos A, Dollinger M, et al. Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute-on-chronic liver failure: the RELIEF trial. *Hepatology*. 2013;57:1153-62.
61. Krisper P, Stadlbauer V, Stauber RE. Clearing of toxic substances: are there differences between the available liver support devices? *Liver Int*. 2011;31(Suppl 3):5-8.
62. Rifai K. Fractioned plasma separation and adsorption: current practice and future options. *Liver Int*. 2011;31:13-5.
63. Kribben A, Gerken G, Haag S. Effects of fractioned plasma separation and adsorption on survival in patients with acute-on-chronic liver failure. *Gastroen-*



terology. 2012;142:782-9.

64. Finkenstedt A, Nachbaur K, Zoller H, Joannidis M, Pratschke J, Graziadei IW, et al. Acute-on-chronic liver failure: Excellent outcomes after liver transplantation but high mortality on the wait list. *Liver Transpl.* 2013;19:879-86.