

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Адекватность применения прогностических систем при оценке тяжести цирроза печени

В.Е. Сюткин

ГБУЗ “Научно-исследовательский институт Скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента Здравоохранения г. Москвы”, Москва

Для корреспонденции:
В.Е. Сюткин. НИИ Скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, 129090, Москва, Большая Сухаревская площадь, 3. vladysutkin@gmail.com

Для цитирования:
Сюткин В.Е. Адекватность применения прогностических систем при оценке тяжести цирроза печени. *Клин фармакол тер* 2021;30(3):7-12 [Syutkin V. Eligibility of the prognostic systems in assessing the severity of liver cirrhosis. *Klinicheskaia farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2021;30(3):7-12 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2021-3-7-12.

Оценка тяжести цирроза печени в качестве обязательного параметра включает характеристику степени его компенсации. Подробное историческое исследование продемонстрировало, что эта характеристика болезни печени не имеет авторства, не имеет точного определения и представляется для врачебного сообщества чем-то само собой разумеющимся. Более того, понятие “декомпенсации” (выравнивание одних функций за счет приспособления других органов и систем) не отражает патофизиологию изменений, развивающихся у больных с терминальным циррозом печени. Признаки “декомпенсации цирроза” характеризуют скорее наличие осложнений болезни. При определении степени компенсации цирроза врачи вынужденно ориентируются на классификацию Чайлд (Child) и Теркотт (Turcotte) в модификации Пью (Pugh). Эта система была разработана для оценки исхода оперативного лечения портальной гипертензии и валидирована для прогноза выживаемости больных циррозом печени (ожидание наступления события в будущем времени) в краткосрочной и среднесрочной перспективе, но не может корректно применяться для оценки тяжести цирроза печени (на момент оценки). Неадекватность применения прогностической системы Чайлд-Пью для оценки тяжести цирроза печени была показана на примере определения возможности лечения ингибиторами протеазы HCV у больных с осложненным (“декомпенсированным”) циррозом печени. Необходима разработка новых принципов оценки тяжести цирроза печени, в частности, применительно к нарушению метаболизма лекарств и потенциальной токсичности лекарств и их метаболитов.

Ключевые слова. *Цирроз печени, декомпенсация, тяжесть заболевания печени, шкала Чайлд-Пью, ингибиторы протеазы, гепатит С, история медицины.*

Современная оценка тяжести цирроза печени в качестве обязательного параметра включает характеристику степени его компенсации. В англоязычной литературе ограничиваются выделением компенсированного и некомпенсированного (декомпенсированного) цирроза печени, в российской медицинской школе принято выделять еще субкомпенсированный цирроз. При этом критерием компенсации цирроза печени является тот или иной способ комбинированной оценки степени выраженности печеночно-клеточной недостаточности и портальной гипертензии. Чаще всего врачи ориентируются на классификацию Чайлд (Child) и Теркотт (Turcotte) в модификации Пью (Pugh) [1]. Разграничение компенсированного и декомпенсированного цирроза печени представляется настолько очевидным, что ведущие гепатологические ассоциации мира разрабатывают клинические рекомендации по диагностике, лечению и наблюдению за больными с хроническими заболеваниями печени, основываясь именно на этом критерии.

Как же появился столь важный классификационный признак?

В третьем издании монографии “Болезни печени” (1949 г.) в главе “Исторический очерк” А.Л. Мясников подробно рассматривает историю изучения и классификации цирроза печени, начиная с классических работ Морганьи (1761 г.) и Лаеннека (1819 г.) [2]. Такой характеристики цирроза, как компенсация, никто из ученых и врачей не использовал. В медицинской литературе понятие “декомпенсированный цирроз печени” встречается с начала 50-х гг. прошлого века. При поиске в электронной базе PubMed первое упоминание о декомпенси-

рованном циррозе в статье, опубликованной на английском языке, нам удалось найти в публикации от 1950 г., которая называется “Функция почек у больных с декомпенсированным циррозом печени” [3]. За исключением заголовка и первой фразы в публикации сочетание букв “compren” не было употреблено ни разу. До этого, в 1949 г., была опубликована работа на испанском языке, которая так и называется “Декомпенсированный цирроз печени”, полный текст которой нам найти не удалось [4]. До 1961 г. поиск по ключевым словам (MESH) “компенсированный цирроз” или “декомпенсированный цирроз” в базе MEDLINE/PubMed выдает 1-2 публикации за год.

Первой серьезной попыткой классификации цирроза печени стала Гаванская классификация, принятая в 1956 г. на V Панамериканском конгрессе гастроэнтерологов [5]. В экспертный совет входили такие выдающиеся гепатологи, как Ш. Шерлок (Sh. Sherlock), Х. Поппер (H. Popper) и Л. Шифф (L. Schiff). В основу этой классификации положены морфологические критерии, наряду с которыми рекомендовано принимать во внимание этиологию болезни и “функциональные критерии”. Цирроз печени расценивался как хроническое заболевание, проявляющееся различной степенью выраженности печеночно-клеточной недостаточности и портальной гипертензии. Клинические и лабораторные признаки этих синдромов перечислены по отдельности. В этой классификации нет ни слова о компенсации (декомпенсации) болезни. В СССР в этом же году увидело свет второе издание руководства “Внутренние болезни” под редакцией Е.М. Тареева. В главе, посвященной циррозу печени, также нет такого классификационного подхода, как выделение компенсированного и декомпенсированного цирроза. Привычные для нас признаки декомпенсации Е.М. Тареев описывает как осложнения цирроза, а терминальную стадию цирроза называет “кахектической”.

В 1961 г. в *New England Journal of Medicine* было опубликовано исследование хирургов Ванца (Wantz) и Пейна (Payne) из Нью-Йорка, разделивших больных циррозом печени, которым проводилась операция порто-кавального шунтирования, на классы А, В и С. Авторы показали, что выживаемость этих пациентов зависит от содержания в крови альбумина, билирубина, выраженности асцита и неврологических проявлений, а также состояния питания [6]. В 1964 г. их более именитые коллеги Чайлд (Child) и Теркотт (Turcotte) из Мичиганского университета в “Руководстве по заболеваниям печени” опубликовали эту систему с минимальными изменениями [7]. В 1973 г. группа британских хирургов под руководством Пью (Pugh) применила эту систему для оценки госпитальной, 6-месячной и 2-летней выживаемости больных, оперированных по поводу кровотечений из варикозных вен пищевода. Пью и соавт. заменили критерий “состояние питания”, предложенный Чайлдом и Теркоттом, на протромбиновое время (или международное нормализованное отношение) и предложили оценивать каждый из пяти критери-

ев в баллах от 1 до 3 [1]. В работе Пью также ни разу не упоминается компенсация (декомпенсация) цирроза (портальной гипертензии, функции печени и т.д.).

Данная система оценки функционального резерва печени в последующем неоднократно применялась различными группами исследователей с целью улучшения отбора кандидатов для оперативного лечения осложненной портальной гипертензии. Подробный обзор результатов применения этой системы опубликован Х. Коном (H. O’Conn) в 1981 г. [8] Интересно, что этот выдающийся американский гепатолог, приводя ссылки на иные известные к тому времени прогностические системы оценки исхода оперативного лечения портальной гипертензии, не упоминает работу Пью, опубликованную восемью годами ранее. До конца 1970-х годов прогностическая система Чайлда и Пью в основном использовалась хирургами. Причем многими исследователями она применялась именно в первоначальной редакции Чайлда и Теркотта вплоть до середины 1980-х гг. [9,10]. Гепатологи от Е.М. Тареева до Х. Кона считали состояние питания больного циррозом печени важным критерием стадии и прогноза этого заболевания.

Следующим серьезным этапом в развитии учения о циррозах печени стала классификация, предложенная в Акапулько (Мексика) в 1974 г. по рекомендации Международной ассоциации по изучению печени. Эта классификация с небольшими изменениями была принята ВОЗ в 1977 г. [11]. Она также не содержит разделения цирроза по степени компенсации. В советской гепатологии в это время была опубликована монография З.Г. Апросиной “Хронический активный гепатит как системное заболевание” (1981 г.). Автор рассматривает цирроз печени как закономерную стадию развития хронического активного гепатита, а терминальный цирроз описывает как “далеко зашедший”.

Интересно продолжить поиск по ключевому слову “декомпенсированный цирроз” в базе MEDLINE/PubMed. В период с 1962 по 1974 г. — от 1 до 5 публикаций в год, а в период с 1975 по 1981 г. — от 8 до 14 публикаций. При этом большая часть этих работ опубликована не на английском языке. В качестве иллюстрации использования авторами понятия декомпенсации цирроза приводим цитату из публикации, относящейся к этому периоду: “14 из 16 пациентов находились в состоянии декомпенсации (наличие явного асцита и/или отеков)” [12]. Широкое использование врачами и исследователями понятия декомпенсации болезни печени начинается с 80-х гг. прошлого столетия. Так, в 1982 г. поисковый запрос выдает уже 18 публикаций, а в 1985 — 28 публикаций, в которых одним из ключевых слов является “декомпенсированный цирроз”.

В монографии А.С. Логинова и Ю.Е. Блок “Хронические гепатиты и циррозы печени”, изданной в 1987 г., авторы уже свободно оперируют понятиями “компенсированный” и “декомпенсированный” цирроз и выделяют три стадии течения цирроза печени: “начальную стадию (стадию сосудистой и паренхиматозной компенсации), стадию субкомпенсации и конечную стадию

сосудистой и/или паренхиматозной декомпенсации печени”. Интерес для настоящего обсуждения представляют несколько аспектов такой классификации. Во-первых, авторы считают ее чем-то само собой разумеющимся (“как всякое самостоятельное заболевание”). Во-вторых, они разделяют “паренхиматозную” и “сосудистую” декомпенсации. И самое интересное, что к симптомам “начальной декомпенсации” авторы относят сосудистые телеангиоэктазии, пальмарную эритему, изменения терминальных фаланг пальцев и окраски ногтей, т.е. те симптомы заболевания печени, которые, конечно, сейчас никем в мире не рассматриваются как проявления декомпенсированного цирроза. Таким образом, авторы никак не фиксируют определения компенсации/субкомпенсации/декомпенсации, используют их достаточно произвольно и не привязывают эту классификацию к классификации Чайлд-Пью, известной врачебному сообществу к моменту выхода книги уже более 20 лет [13].

В 1994 г. на Международном конгрессе гастроэнтерологов в Лос-Анджелесе предложена ныне действующая классификация хронических диффузных заболеваний печени, основные положения которой были опубликованы в *American Journal of Gastroenterology* [14], а подробные комментарии экспертов – в журнале *Hepatology* [15]. Экспертным сообществом был принят целый ряд новых подходов в развитие учения о хроническом гепатите. Для целей настоящей работы важно подчеркнуть окончательное оформление представлений о циррозе печени как последней и необратимой стадии хронического гепатита.

В публикации особое внимание уделено клинической оценке тяжести цирроза. Авторы пишут: “К счастью, хорошо проверенные клинические шкалы доступны для оценки степени тяжести цирроза печени. Главная среди них – оценка Чайлд в модификации Пью. Эта оценка широко использовалась, и была показана ее корреляция с выживаемостью и результатами трансплантации печени” [15], т.е. впервые на международном уровне экспертами фиксируется применимость шкалы Чайлд-Пью, разработанной для прогноза *выживаемости* (ожидание события в будущем времени), для оценки *тяжести* цирроза печени (на момент оценки). Что особенно интересно, в публикации также не употребляются понятия “компенсации/декомпенсации” болезни печени или отдельных синдромов.

Итак, складывается впечатление, что одно из ключевых понятий современного учения о циррозах печени не имеет авторства, не имеет точного определения и представляется для врачебного сообщества чем-то само собой разумеющимся. Прогностическая шкала Чайлд-Пью становится жестко привязанной к определению степени компенсации (тяжести?) цирроза. К клиническим признакам декомпенсации цирроза, не нашедшим прямого отражения в системе Чайлд-Пью, относят кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода (ВРПВ) и желудка.

Как понятие “декомпенсированный цирроз” имплементируется в клиническую практику?

В действующих рекомендациях Ассоциаций американских гепатологов и инфекционистов (AASLD/IDSA), посвященных лечению инфекции, вызванной вирусом гепатита С (HCV), больные с декомпенсированным циррозом печени выделены в отдельную группу. Экспертами подчеркивается, что “больных с HCV-инфекцией, у которых имеется декомпенсированный цирроз – умеренная или тяжелая печеночная недостаточность, т.е. класс В или класс С по шкале Чайлд-Теркотт-Пью, следует направить к опытным специалистам, в идеале – в центр трансплантации печени” [16]. Современная противовирусная терапия (ПВТ) гепатита С основана на использовании препаратов трех классов: ингибиторов протеазы (ИП), ингибиторов полимеразы и ингибиторов NS5A – фрагмента вируса. Ни один из препаратов, принадлежащих к этим классам, не рекомендовано применять в качестве монотерапии. Для клинического применения одобрен ряд лекарственных комбинаций, включающих два или три препарата из разных классов. Поскольку ИП (“превир”) метаболизируются в печени, увеличение степени тяжести ее поражения приводит к нарастанию концентрации этих препаратов в крови, что потенциально может вызвать тяжелые гепатотоксические реакции. Эксперты AASLD прямо запрещают применение ингибиторов протеазы HCV у больных с декомпенсированным циррозом (классы В и С по шкале Чайлд-Пью). Аналогичные рекомендации предлагает Европейская ассоциация гепатологов (EASL) [17].

Одним из первых ИП, доступных для клинического применения в безынтерфероновых режимах, был симепревив. Симепревив метаболизируется системой цитохрома P450 3A печени и выводится с желчью. Площадь под кривой “концентрация-время” (AUC_{24}) у больных с циррозом Чайлд В больше в 2,4 раза, а у больных с циррозом Чайлд С – в 5,2 раза, чем у лиц с нормальной функцией печени [18]. К моменту вывода симепревира на рынок число возможных лекарственных комбинаций препаратов прямого противовирусного действия было не велико, и симепревив изучали у больных с декомпенсированным циррозом. Так, Modi и соавт. применяли комбинацию симепревира и софосбувира у 35 больных с циррозом Чайлд В и 7 больных с циррозом Чайлд С. У большей части пациентов, включенных в исследование, ранее наблюдались печеночная энцефалопатия (57%), кровотечения из ВРПВ (24%) или задержка жидкости (88%). На фоне ПВТ не было зарегистрировано тяжелых эпизодов декомпенсации, требовавших госпитализации, или смерти.

В другом исследовании у 40 больных циррозом печени (19 – класса А, 21 – класса В), получавших симепревив, софосбувир и даклатасвир в течение 12 недель, средние фармакокинетические (ФК) показатели симепревира на 8-й неделе терапии (максимальная плазменная концентрация и AUC_{24}) у пациентов с циррозом

класса В были всего в 2,2 раза выше, чем у пациентов с циррозом класса А [19]. При этом только у двух больных с циррозом класса В отмечались клинические признаки декомпенсации (кровотечение из ВРВП, желтуха). Симепревир у этих больных не отменяли.

Следующим препаратом, предложенным для лечения больных хроническим гепатитом С, была фиксированная лекарственная комбинация паритапревира, фармакокинетически усиленного ритонавиром, омбитасвира и дасабувира (ПрОД). Была также зарегистрирована лекарственная форма без дасабувира (ПрО). Этот препарат оказался высокоэффективным в отношении эрадикации HCV, но включал сразу два действующих вещества с печеночным метаболизмом: паритапревир и ритонавир.

Эффективность ПрОД в группе больных с компенсированным циррозом печени, инфицированных HCV 1b генотипа, в клиническом исследовании составила 100% [20]. При анализе результатов клинической практики появились сообщения о развитии у некоторых пациентов с продвинутым циррозом печени, получавших ПрОД или ПрО, желтухи, а в ряде случаев – быстрое прогрессирование печеночной недостаточности и смерти. Предупреждение Американской администрации по контролю за пищевыми продуктами и лекарствами (FDA) от 22 октября 2015 г. содержит информацию о 26 случаях развития печеночной недостаточности различной степени выраженности, 10 из которых закончились трансплантацией печени или смертью пациентов [21]. Это предупреждение основано на сообщениях врачей, лечивших пациентов с продвинутыми стадиями цирроза печени, без уточнения класса по Чайлд-Пью или иной оценки тяжести болезни. Отсутствие детальной информации об этих пациентах, а также информации об общем числе пациентов с продвинутыми стадиями заболевания, получавших ПрОД/ПрО в рамках обычной клинической практики, не позволяет составить корректное представление о частоте развития гепатотоксических реакций на фоне приема ПрОД/ПрО у больных с циррозом печени различной степени тяжести. На основании упомянутого предупреждения FDA изменена инструкция по приему ПрОД, в которой указано, что препарат противопоказан больным с циррозом Чайлд В. Poordad и соавт. (2017 г.) проанализировали исходы 1066 больных с компенсированным циррозом печени (Чайлд А), получавших ПрОД или ПрО в рамках клинических исследований. Декомпенсация цирроза печени наблюдалась у 13 (1,2%) пациентов и проявлялась асцитом (8 случаев), кровотечением из вен пищевода (4 случая) и печеночной энцефалопатией (2 случая) [22]. Предикторами развития декомпенсации были гипоальбуминемия, предшествующее употребление неселективных β-адреноблокаторов (!) и низкая вирусемия HCV. В целом, у 11% больных наблюдалось увеличение балла по шкале Чайлд-Пью до 7 и более во время лечения ПрОД/ПрО, в основном за счет увеличения концентрации билирубина. Большинство случаев клинических проявлений декомпенсации цир-

роза, по мнению исследователей, не были связаны с исследуемыми препаратами. В двух случаях имели место бактериальные инфекции, а в одном – асцит развился у пациента, у которого позже была диагностирована гепатоцеллюлярная карцинома. В то же время, при естественном течении компенсированного цирроза, вызванного HCV, частота развития декомпенсации в 5 раз выше и составляет 6,4% в год [23].

Исследователи из Израиля проанализировали опыт применения ПрОД у 661 больного гепатитом С, включая 410 больных с циррозом печени (в 6 случаях – Чайлд В) [24]. Эффективность данного режима ПВТ в условиях реальной клинической практики оказалась чрезвычайно высокой – 99%, в том числе у больных с циррозом печени. У 8 (2%) больных, включенных в анализ, за время ПВТ появились клинические признаки декомпенсации цирроза печени (асцит, печеночная энцефалопатия или тяжелая печеночная недостаточность). Только у 1 из 8 пациентов исходная оценка тяжести цирроза соответствовала классу В (7 баллов). Эрадикация вирусной инфекции по результатам лечения наблюдалась у половины (4 из 8) из этих больных. Предикторами развития декомпенсации были возраст (старше 75 лет), тромбоцитопения (<90000 в мкл), гипоальбуминемия (<35 г/л) и наличие эпизодов декомпенсации в анамнезе, но не оценка по Чайлд-Пью на момент начала терапии.

Изучение применения grazoprevira в фиксированной комбинации с элбасвиром у больных с декомпенсированным циррозом печени ограничилось небольшим исследованием 2 фазы C-SALT [25]. Grazoprevir применяли в дозе, составлявшей половину от дозы, считающейся терапевтической (50 мг/сут), у 30 больных с циррозом Чайлд В. За время исследования зарегистрированы 4 серьезных нежелательных явления, не связанных с препаратами. Лечение не было прервано преждевременно ни у одного пациента. Saigo и соавт. (2017 г.) сранивали фармакокинетику grazoprevira у больных циррозом печени всех функциональных классов (А, В и С, вплоть до 12 баллов по Чайлд-Пью) и здоровых добровольцев, причем все больные, включенные в исследование, не были инфицированы HCV [26]. Пациенты принимали 200 мг, 100 мг или 50 мг grazoprevira в течение 10 дней. Хотя площадь под кривой “концентрация-время” у больных с циррозом печени классов А, В и С была в 2, 5 и 12 раз, соответственно, выше, чем у здоровых добровольцев, никаких серьезных нежелательных явлений, связанных с grazoprevиром, у больных с декомпенсированным циррозом печени отмечено не было.

Симепревир, ПрОД и grazoprevir в комбинации с элбасвиром одобрены для клинического применения в Российской Федерации. К моменту написания настоящей работы AASLD/IDSA и EASL не предлагают симепревир и ПрОД в качестве первой линии ПВТ хронического гепатита С. Эти препараты эффективны лишь при инфицировании некоторыми генотипами вируса, а в настоящее время рекомендован упрощенный

подход к ПВТ гепатита С, при котором преимущество имеют пангенотипные режимы. Однако, принимая во внимание упомянутые выше особенности фармакокинетики “-превиров” у больных с декомпенсированным циррозом печени, эффективность и безопасность современных пангенотипных лекарственных комбинаций, включающих ИП, даже не изучаются в данной категории пациентов. Фармакокинетика глекапревира в фиксированной комбинации с пибрентасвиром изучалась после повторных приемов разовых доз у больных с циррозом классов А, В и С (по 6 человек в каждой группе). AUC_{24} глекапревира была увеличена на 33% у больных с циррозом Чайлд А, в 2 раза – у больных с циррозом Чайлд В и в 11 раз – у пациентов с циррозом Чайлд С по сравнению с таковой у лиц с нормальной функцией печени [27]. Этого оказалось достаточно для отказа от клинического изучения и применения этой современной высокоэффективной пангенотипной комбинации у больных с оценкой функции печени по шкале Чайлд-Пью выше 6 баллов.

Подобная судьба постигла и комбинацию, считающуюся резервной у больных, не ответивших на первую линию ПВТ (софосбувир/велпатасвир/воксилапревир). Она также не изучалась в клинических исследованиях у больных с циррозом печени классов В и С по системе Чайлд-Пью и не рекомендована для клинического применения в данной группе больных.

Печеночная недостаточность может влиять на целый ряд параметров фармакокинетики лекарственных веществ – от всасывания до распределения и выведения. При циррозе печени замедление выведения лекарств является результатом шунтирования кровотока через печень, нарушения функции гепатоцитов и уменьшения объема печеночной ткани. Фармакокинетические и фармакодинамические изменения зависят от степени выраженности печеночной недостаточности и от свойств препарата. Подробный обзор влияния снижения функции печени на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств не является задачей настоящей работы. Опубликовано несколько обзоров по данной теме [28-30]. В современных исследованиях, посвященных изучению отдельных лекарств, часто сравниваются пациенты с разной степенью поражения печени, или степень тяжести не указывается. В некоторых исследованиях в одну группу объединены пациенты с разными типами заболевания печени. Кроме того, исследования такого типа обычно проводят в выборках с малым числом пациентов. Таким образом, обобщить результаты отдельных исследований непросто.

Очевидно, что у больных с продвинутым циррозом печени требуется коррекция доз препаратов, метаболизм которых происходит в печени, путем уменьшения дозы или кратности приема. Проблема в том, чтобы количественно оценить необходимые изменения дозы в зависимости от степени выраженности нарушений функции печени. В отличие от клиренса креатинина почками, не существует простого эндогенного маркера для количественной оценки функции печени в отноше-

нии метаболизма и выведения конкретных лекарств. Предложен ряд количественных тестов, которые измеряют выведение клетками печени экзогенных маркерных субстратов, таких как галактоза, сорбит, антипирин, кофеин, эритромицин и мидазолам, но ни один тест не получил широкого клинического применения для уточнения режимов дозирования лекарств у больных с печеночной недостаточностью.

Более того, коррекция доз лекарств с печеночным метаболизмом у больных с заболеваниями печени может привести лишь к уменьшению частоты и тяжести дозозависимых побочных эффектов (реакции типа А). Большинство гепатотоксических реакций не зависят от дозы препарата (являются идиосинкразическими или реакциями типа В). Уменьшение дозы препаратов не позволяет избежать таких побочных реакций.

Современные клинические рекомендации в отношении коррекции доз препаратов у больных с нарушенной функцией печени опираются на характеристику степени компенсации цирроза, которая, в свою очередь, плотно увязана с прогностической системой Чайлд-Пью. Эта полуколичественная шкала не позволяет количественно определить способность печени метаболизировать отдельные лекарства и предлагает клиницисту лишь приблизительные рекомендации по корректировке дозы препаратов. В частности, эта система не позволяет корректно оценить возможность применения эффективного и, в целом, безопасного класса ИП у больных с продвинутыми стадиями хронического гепатита С. Подобные ограничения накладываются и на применение других лекарственных средств.

Заключение

Словарь иностранных слов предлагает следующее определение термина “компенсация” применительно к медицине: “*уравновешивание, выравнивание наступивших в организме болезненных расстройств путем соответствующих приспособлений, например, гипертрофии сердца при пороках клапанов*” [31]. Если придерживаться этого определения, то привычные для нас признаки “декомпенсации цирроза” характеризуют скорее наличие осложнений болезни (именно так они были описаны Е.М. Тареевым), чем выравнивание одних функций за счет приспособления других органов и систем. Таким образом, понятие “компенсации” не отражает патофизиологию изменений, развивающихся у больных терминальным циррозом печени.

Помимо терминологических нюансов, хочется подчеркнуть, что современная оценка тяжести цирроза (часто определяемая как “декомпенсация”) не может быть релевантной для некоторых аспектов клиники, например, для оценки метаболизма и токсичности лекарств. Еще более важным представляется подчеркнуть неприемлемость оценки *тяжести* цирроза посредством шкал, изначально разработанных и валидированных для оценки *прогноза* [32-34]. Эти шкалы демонстрируют высокую эффективность при оценке краткосрочной и среднесрочной выживаемости

больных циррозом печени различной этиологии, но “привязаны” к понятию “компенсации” без достаточных, на наш взгляд, оснований. Оценка прогноза болезни не тождественна оценке тяжести болезни. Для оценки собственно тяжести поражения (по сути, функционального резерва печени) в разное время предлагались различные фармакологические пробы, но ни одна из них не нашла применения в клинической практике.

Нам представляется важным, чтобы профессиональное сообщество нашло возможность разделить эти оценки. Ценность такого разделения мы попытались показать на примере неадекватного применения прогностической системы Чайлд-Пью при определении возможности применения ИП у больных с осложненным циррозом печени. Необходима разработка новых принципов оценки тяжести цирроза печени, в частности, применительно к нарушению метаболизма лекарств и потенциальной токсичности лекарств и их метаболитов.

Конфликт интересов: нет.

1. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973;60(8):646-9.
2. Мясников А.Л. Хронические гепатиты и циррозы печени. Исторический очерк. В кн. *Болезни печени*. М.: МЕДГИЗ, 1949, 313-6.
3. Epstein FH, Lesser GT, Berger EY. Renal function in decompensated cirrhosis of the liver. *Proc. Society for Experimental Biology and Medicine* 1950;75(3):822-4.
4. Manguel M. [Decompensated hepatic cirrhosis]. *El Dia Medico* 1949;21:2957-61.
5. Sherlock S, Sepulveda B, Castillo PA, et al. Report of the Board for Classification and Nomenclature of Cirrhosis of the Liver. *Gastroenterology* 1956;31:213-6.
6. Wantz GE, Payne MA. Experience with portacaval shunt for portal hypertension. *N Engl J Med* 1961;265:721-8.
7. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. In: *The Liver and Portal Hypertension*. Child C (ed.). W.B.Saunders Company: Philadelphia. 1964, 50-64.
8. Conn HO. A peek at the Child-Turcotte classification. *Hepatology* 1981;1:673-6.
9. Cello JP, Deveney KE, Trunkey DD, et al. Factors influencing survival after therapeutic shunts. Results of a discriminant function and linear logistic regressions analysis. *Amer J Surg* 1981;141(2):257-65.
10. Christensen E, Schlichting P, Fauerholdt L, et al. Prognostic value of Child-Turcotte criteria in medically treated cirrhosis. *Hepatology* 1984;4(3):430-5.
11. Anthony PP, Ishak KG, Nayak NC, et al. The morphology of cirrhosis: definition, nomenclature, and classification. *Bull WHO* 1977;55(4):521-40.
12. Epstein M, Levinson R, Sancho J, et al. Characterization of the renin-aldosterone system in decompensated cirrhosis. *Circ Res* 1977;41(6):818-29.
13. Логинов А.С., Блок Ю.Е. Хронические гепатиты и циррозы печени. М.: Медицина, 1987.
14. Terminology of chronic hepatitis, hepatic allograft rejection, and nodular lesions of the liver: summary of recommendations developed by an international working party. *Am J Gastroenterol* 1994;89(8 Suppl):S177-81.
15. Desmet VJ, Gerber M, Hooftnagle JH, et al. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994;19(6):1513-20.
16. HCV guidance: recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. 2021. Available from: <http://www.hcvguidelines.org>.
17. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *J Hepatol* 2020;73(5):1170-218.
18. Izquierdo L, Helle F, Francois C, et al. Simeprevir for the treatment of hepatitis C virus infection. *Pharmacogenom Pers Med* 2014;7:241-9.
19. Lawitz E, Poordad F, Gutierrez JA, et al. Simeprevir, daclatasvir and sofosbuvir for hepatitis C virus-infected patients with decompensated liver disease. *J Viral Hepat* 2017;24(4):287-94.
20. Feld JJ, Moreno C, Trinh R, et al. Sustained virologic response of 100% in HCV genotype 1b patients with cirrhosis receiving ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir for 12 weeks. *J Hepatol* 2016;64(2):301-7.
21. Food and Drug Administration (FDA). Hepatitis C Treatments Viekira Pak and Technivie: Drug Safety Communication - Risk of Serious Liver Injury. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm468634.htm>.
22. Poordad F, Nelson DR, Feld JJ, et al. Safety of the 2D/3D direct-acting antiviral regimen in HCV-induced Child-Pugh A cirrhosis - A pooled analysis. *J Hepatol* 2017;67(4):700-7.
23. Alazawi W, Cunningham M, Dearden J, et al. Systematic review: outcome of compensated cirrhosis due to chronic hepatitis C infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32(3):344-55.
24. Zuckerman E, Ashkenasi E, Kovalev Y, et al. The real-world Israeli experience of treating chronic hepatitis C, genotype 1 patients with advanced fibrosis with paritaprevir/ritonavir/ombitasvir, dasabuvir with or without ribavirin: a large multi-center cohort trial. 2016; https://www.natap.org/2016/EASL/EASL_16.htm.
25. Jacobson I, Poordad F, Firpiorell R, et al. Efficacy and safety of grazoprevir and elbasvir in hepatitis C genotype 1infected patients with ChildPugh class B cirrhosis

- (CSALT part A). *J Hepatol* 2015;62(Suppl 2):S193-S194.
26. Caro L, Wenning L, Guo Z, et al. Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics of grazoprevir, a HCV protease inhibitor. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61(12):e00813-17..
27. Kosloski MP, Wang H, Pugatch D, et al. Pharmacokinetics and safety of glecaprevir and pibrentasvir in HCV-negative subjects with hepatic impairment. *Eur J Clin Pharmacol* 2019;75(2):217-26.
28. Rodighiero V. Effects of liver disease on pharmacokinetics. An update. *Clin Pharmacokin* 1999;37(5):399-431.
29. Sonne J. Drug metabolism in liver disease: implications for therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monitor* 1996;18(4):397-401.
30. Verbeeck RK. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64(12):1147-61.
31. Словарь иностранных слов. 3-е изд. И.В. Лехин, Ф.Н. Петров, 1949.
32. Peng Y, Qi X, Guo X, Child-Pugh versus MELD score for the assessment of prognosis in liver cirrhosis: A systematic review and meta-Analysis of observational studies. *Medicine* 2016;95(8):e2877.
33. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006;44(1):217-31.
34. Wiesner RH, McDiarmid SV, Kamath PS, et al. MELD and PELD: application of survival models to liver allocation. *Liver Transpl* 2001;7(7):567-80.

Eligibility of the prognostic systems in assessing the severity of liver cirrhosis

V. Syutkin

Sklifosovsky Scientific Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, Russia

Assessment of the severity of liver cirrhosis as a mandatory parameter includes a characteristic of the degree of its compensation. Detailed historical research has shown that this characteristic of liver disease has no authorship, no precise definition, and seems to be a matter of course for the medical community. Moreover, the term “decompensation” (the adjustment of certain functions due to the adaptation of other organs and systems) does not reflect the pathophysiology of changes developing in patients with terminal liver cirrhosis. When determining the degree of compensation for cirrhosis, physicians are forced to focus on the classification of Child and Turcotte in Pugh's modification. This system was developed to assess the outcome of surgical treatment of portal hypertension and validated to predict the survival of patients with liver cirrhosis (expectation of an event in the future) in the short and medium term, but cannot be correctly applied to assess the severity of liver cirrhosis (at the time of assessment). The inadequacy of the Child-Pugh prognostic system for assessing the severity of liver cirrhosis was shown by the example of determining the possibility of using HCV protease inhibitors in patients with complicated (“decompensated”) liver cirrhosis. It is necessary to develop new principles for assessing the severity of liver cirrhosis, in particular, in relation to the disorders of drug metabolism and the potential toxicity of drugs and their metabolites.

Key words. *Liver cirrhosis, decompensation, severity of liver disease, Child-Pugh scale, protease inhibitors, hepatitis C, history of medicine.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: V. Syutkin. Sklifosovsky Scientific Research Institute of Emergency Medicine. Sukharevskaya sq. 3, Moscow 129090, Russia. vladsyutkin@gmail.com.

To cite: Syutkin V. Eligibility of the prognostic systems in assessing the severity of liver cirrhosis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2021;30(3):7-12 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2021-3-7-12.