

ПРИОРИТЕТНЫЕ МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ПРОГНОЗА И ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ОПРЕДЕЛЕНИЮ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ

Назыров Ф.Г., Девятков А.В., Бабаджанов А.Х.

Республиканский специализированный центр хирургии
 имени академика В. Вахидова

УДК: 616.36-004-035-037

THE PRIORITY METHODS OF PROGNOSIS AND SEVERITY OF LIVER CIRRHOSIS. MODERN APPROACHES TO DEFINITION TREATMENT TACTICS

Nazyrov F.G., Devyatkov A.V., Babajanov A.H.

Основопологающей задачей в определении тактики лечения больных циррозом печени (ЦП) является оценка степени тяжести течения диффузного процесса в печени с прогнозом формирования его осложнений, в том числе, имеющих высокий риск фатального исхода. В современной гепатологии активно продолжается поиск универсальных критериев, включающих в себя многофакторную оценку течения и определение прогноза ЦП.

На динамику этого процесса за последние два десятилетия серьезно повлияло широкое внедрение в практическое здравоохранение многих стран трансплантации печени. Возможность хирургическим путем радикально решить проблему ЦП и его осложнений позволило принципиально по-новому взглянуть на выбор лечебной тактики.

В свою очередь, это потребовало серьезной переоценки подходов к определению, с одной стороны, функционального резерва печени, с другой – динамики развития осложнений портальной гипертензии, как следствия диффузного поражения печени, так и развития осложнений собственно ЦП. Сегодня в хирургической гепатологии именно на этом основании решается вопрос о целесообразности радикального или необходимости паллиативного лечения. По этому же принципу в развитых странах формируется очередность реципиентов с ЦП в специальных листах ожидания донора для пересадки печени.

История использования отдельных тестов, различных прогностических систем и шкал с балльной оценкой для оценки тяжести диффузного поражения печени при ЦП, прогноза его течения и риска летального исхода уходит в середину прошлого века. Одной из эффективных, рационально сформулированных интегральных систем, применяемых при хронических заболеваниях печени следует признать систему Child-Turcotte [13]. В дальнейшем, в 1973 г., эта система была модифицирована и использовалась как шкала Child-Pugh [54]. До начала 2000-х годов эта оценочная шкала оставалась наиболее популярной и общепринятой в гепатологии. В хирургической гепатологии она широко использовалась для оценки риска летальности у пациентов с ЦП [20], в том числе, посту-

пающих с кровотечениями из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, для определения хирургической тактики, выбора шунтирующей или разобщающей операции. Позже, эффективность этой шкалы была изучена для оценки возможности интервенционных манипуляций, таких как трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование – TIPS (transjugular intrahepatic portosystemic shunt) [15] или склеротерапия [36], а также для оценки терапии осложнений ЦП [58].

Эта система является идеальной для группы пациентов с ЦП, так как при оценке тяжести состояния больных определяются параметры, отражающие функцию печени. Рациональное сочетание трех функциональных проб печени (билирубин, альбумин, протромбин) с двумя клиническими признаками (асцит, энцефалопатия), которое лежит в основе интегральной оценки этой шкалы, обеспечило ее популярность на длительный период. Шкала Child – выдержала испытание клинической практикой, получила широкое распространение и в настоящее время, несмотря на появление новых систем оценки, пользуется наибольшей популярностью в странах СНГ.

В странах дальнего зарубежья оценочная система известна как шкала Child-Turcotte-Pugh. Так как, единственное отличие от первичной шкалы Child-Turcotte – это замена статуса питания на показатель протромбинового времени, не признается существенным. К тому же, раньше этот показатель определялся как время удлинения протромбинового времени. Протромбиновое время выражалось в секундах, что создавало проблемы в адекватной интерпретации этого фактора и стандартизации показателя. К тому же показатель протромбина можно представить как процент от нормальной величины (протромбиновый индекс). Сегодня в систему Child-Pugh введено понятие международного нормализованного отношения (МНО) протромбина. С учетом этих обстоятельств, варианты интерпретации баллов по системе Child-Pugh приведены в таблице 1.

Согласно этой системе выделяются три степени гепатоцеллюлярной недостаточности. При функциональном классе «А» (сумма баллов 5–7) средняя продолжительность жизни пациентов составляет 6,4 года, а при сумме

Табл. 1. Критерии прогноза Child-Pugh (1973)

Клинические признаки		Прогностические группы		
		«А»	«В»	«С»
Билирубин (мкмоль/л)		менее 35	35–50	Более 50
Альбумин (г/л)		более 35	30–35	Менее 30
Асцит		Отсутствует	Излечим	Резистентен
Энцефалопатия		Отсутствует	Минимум	Выражена
Протромбин (варианты)	Протромбиновый индекс	80–100%	79–60%	Менее 60%
	Протромбиновое время (удлинение в секундах)	1–3	4–6	> 6
	МНО	< 1,7	1,7–2,3	> 2,3

12 и более баллов – 2 месяца [4]. Компенсированный ЦП (класс «А») позволяет достичь 47% десятилетней выживаемости, при условии отсутствия кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка (ВРВПЖ) или гепатоцеллюлярной карциномы [10]. При декомпенсации пятилетняя выживаемость составляет только 16% и пациенты класса «С» в настоящее время рассматриваются как основные кандидаты на трансплантацию печени. Клиническое состояние больных класса «В» (субкомпенсация) может оставаться стабильным более чем в течение года или быстро ухудшаться [46].

Однако в системе Child-Pugh имеются и недостатки. Используемое деление лабораторных параметров на три группы неравномерно и произведено не в результате статистического анализа, а эмпирически, что снижает прогностическую ценность шкалы. В частности это относится к таким клиническим признакам как асцит и печеночная энцефалопатия (ПЭ), выраженность которых определяется субъективно. Прогностическая ценность отдельных параметров неравнозначна, хотя каждый из них имеет одинаковое значение в баллах от 1 до 3. Это нарушает принцип линейности модели, снижает ее объективность. Разная ценность показателей и отсутствие линейности (не пропорциональные риски для классов) не дают истинного прогностического результата при сложении баллов [1, 32].

С другой стороны, показатели, включенные в эту систему, не являются специфическими маркерами синтеза альбумина и протромбина, а также других функций печени. Так, изменение сывороточного альбумина может быть также связано с повышением проницаемости сосудов [22], особенно в случаях сепсиса и большого объема асцита [25]. Кроме того, уровень билирубина может быть увеличен в результате нарушения функции почек, гемолиза и т.д. [44]. Удлинение протромбинового времени может быть следствием внутрисосудистой активации свертывания при сепсисе [49]. В целом, отдельные показатели Child-Pugh охватывают более широкий спектр, чем просто нарушение функцию печени.

Кроме того, эта балльная оценка по некоторым параметрам не позволяет адекватно контролировать ежедневную динамику состояния пациента. Так, максимальный уровень билирубина, включенный в шкалу, составляет только 51 мкмоль. Тогда как в динамике он

может повышаться до 100 мкмоль/л и более, но это уже не будет влиять на общее количество баллов.

Также не учитываются показатели, регистрирующие функцию почек, дыхательной и сердечнососудистой систем [2]. В частности, было доказано, что прогностическое значение уровня МНО крови в три раза выше, чем билирубина [40]. Определенное влияние на прогноз ЦП имеет показатель креатинина сыворотки [19]. Кроме того, было показано, что добавление таких факторов как портальная гипертензия (ПГ), ВРВПЖ, скорость портального кровотока позволит повысить точность шкалы Child-Pugh [60].

Таким образом, в современной гепатологии система Child-Pugh теряет свои приоритеты как метод абсолютной оценки прогноза и тяжести течения цирроза печени.

Не показали высокой чувствительности в отношении ЦП и исследования эффективности прогностической оценки систем APACHE II (1985) и III (1991) (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation – шкала оценки острых и хронических функциональных изменений). По мнению Butt A.K. с соавт. (1998) система APACHE III показала более высокую чувствительность, чем Child-Pugh (75% против 67%). В то же время разница в средних значениях по APACHE III в группе выживших ($58,9 \pm 35,1$) и умерших ($87,4 \pm 30,3$) пациентов с ЦП оказалась минимальной. Неоправданно высокое значение этого показателя в группе выживших пациентов искажает определение уверенного прогноза заболевания. Вероятно, это было связано с тем, что в исследование было включено 57% больных с кровотечением из ВРВПЖ. Тяжесть геморрагического синдрома с преходящими высокими значениями таких функциональных показателей, включенных в шкалу APACHE III, как пульс, среднее артериальное давление, частота дыхания, диурез и некоторые лабораторные показатели (например, гематокрит, сывороточный азот, мочевины, креатинин) привели к искажению оценочного результата.

Кроме того, есть и другие причины негативного отношения к оценке прогноза у больных ЦП по системе APACHE. Клинически полезные модели прогнозирования должны быть просты в использовании, чего нельзя сказать об этих системах [26]. Параметры оценки APACHE требуют регулярного мониторинга данных, что крайне сложно, если пациент находится вне палаты интенсивной терапии [51].

По заключению Chatzicostas C. с соавт. (2003) шкала Child-Pugh по отношению к системам APACHE II и III показала наименее статистически значимые расхождения между прогнозируемой смертностью и реальным исходом. Это подтверждает гипотезу, что система APACHE не адаптирована для оценки больных ЦП вне палаты интенсивной терапии.

Следующим перспективным направлением определения прогноза и тяжести течения ЦП стала система UNOS (United Network of Organ Sharing). Принятая в 2000 году службой обеспечения донорскими органами, эта система определяла очередность реципиентов с ЦП в ожидании донора для пересадки печени. В ее основу легла балльная оценка тяжести состояния больного ЦП по шкале Child-Turcotte-Pugh (СТП), дополненная специфическими критериями. Критерии определения статуса по UNOS (2000) приведены в таблице 2.

Пациент со статусом 1 по UNOS получает приоритет для проведения трансплантации печени перед всеми остальными пациентами. Следует отметить, что среди пациентов со статусом 2 и 3 по UNOS не было получено корреляции между длительностью нахождения в листе ожидания и краткосрочной летальностью, поэтому в настоящее время UNOS статус 2 и 3 не определяют.

В 2000 году в клинике Mayo (Rochester, USA) [47] для больных ЦП после TIPS с помощью математического регрессионного анализа разрабатывается система оценки прогноза MELD (Model for End-Stage Liver Disease). За короткий период использования доказана ее эффективность по отношению к другим больным с терминальными заболеваниями печени [32]. Шкала MELD основана на логарифмической зависимости показателей МНО, билирубина и креатинина в сыворотке крови.

Сегодня эта система считается наиболее признанной в оценке прогноза и определения необходимости трансплантации печени и широко используется для достоверного определения времени выживания пациента терминальным заболеванием печени [28, 30, 31]. Считается, что она максимально объективно оценивает степень тяжести состояния этих пациентов и определяет краткосрочный прогноз выживания пациентов, в том числе находящихся в листе ожидания донорской печени [9]. Шкала MELD не требует какой-либо дополнительной градации тяжести поражения печени [32, 40, 41].

Для удобства пользования системами MELD/PELD разработаны специальные электронные калькуляторы. Данные вводятся в компьютер, где обрабатываются с помощью специального программного обеспечения: результат по шкале выдает вычислительная техника. Диапазон возможных значений составляет от 6 до 40 баллов. Результаты, превышающие 40, классифицируются как 40, поскольку это предел в данной программе.

Показатель MELD имеет важнейшее значение относительно выживаемости пациента в листе ожидания и необходимости трансплантации в определенный момент времени. Неблагоприятный жизненный прогноз ассоциирован со значением MELD >18 [33]. Поэтому пациенты, находящиеся в листе ожидания, наблюдаются регулярно, в зависимости от показателей по шкале MELD проводится динамическое определение показателей крови с кратностью от 1 раза в неделю до 1 раза в год (табл. 3).

В исследовании P.Kamath с соавт. (2001г) показано, что при количестве баллов по шкале MELD/PELD менее 20 – 3-месячная летальность составила 27%, а при более 20 баллов – 76%. В настоящее время количество баллов по шкале MELD является приоритетным при определении неотложности трансплантации печени [56]. Так, что определение балла по шкале MELD используются вместо UNOS статуса 2A, 2B и 3. И только UNOS статус 1 продолжает использоваться как критерий настоятельной необходимости трансплантации вне зависимости от рассчитанного балла по шкале MELD.

В исследовании Wiesner R. с соавт. (2003) показатель трехмесячной летальности в зависимости от балла по шкале MELD составил при 40 баллах и более – 71,3%, при 30–39 баллах – 52,6%, при 20–29 баллах – 19,6%, при 10–19 баллах – 6,0% и при значении 9 и менее баллов – 1,9%. Шкала MELD позволяет проводить наблюдение в динамике у пациентов с любой стадией ЦП и в зависимости от исходного балла эффективно распределять больных по срокам переоценки прогноза и необходимости трансплантации печени.

По данным Farnsworth N. с соавт. (2004) больные ЦП, которым предстоит оперативное лечение под общим наркозом, имеют чрезвычайно высокий показатель вероятной смертности в течение 1–3 месяцев после операции. Эта вероятность увеличивается в прямой зависимости от тяжести предоперационной дисфункции печени. Оценка

Табл. 2. Критерии определения статуса UNOS

Статус 1	Острая печеночная недостаточность (ОПН)	Пациенты с ОПН или пациенты с первичной дисфункцией трансплантата или с тромбозом печеночной артерии, развившемся в первые недели после трансплантации, или дети с декомпенсированным ЦП, требующие постоянного нахождения в отделении интенсивной терапии
Статус 2A	Декомпенсированное заболевание печени и ожидаемая продолжительность жизни менее 7 дней	Балл по шкале СТП ≥ 10, нахождении в отделении интенсивной терапии и ожидаемой продолжительностью жизни менее 7 дней
Статус 2B	Декомпенсированное хроническое заболевание печени	7–10 баллов по шкале СТП в сочетании с рефрактерному к лечению синдромом ПГ или наличием гепатоцеллюлярной карциномы следующих параметров: 1 очаг до 5 см или ≤ 3 очагов до 3 см каждый, при отсутствии признаков метастазирования
Статус 3	Стабильное хроническое заболевание печени	Балл по шкале СТП ≥ 7 (без критериев статуса 2B)

Табл. 3. График оценки тяжести ЦП для кандидатов на трансплантацию (UNOS, 2000)

	Переоценка балла MELD требуется не реже чем каждые: (взрослые/дети)	Лабораторные данные для расчета должны быть получены не позднее чем:
UNOS статус 1A	7 дней / 7 дней	48 часов назад
балл MELD/PELD ≥ 25	7 дней / 14 дней	48 часов назад
балл MELD/PELD 18–24	1 месяц / 1 месяц	7 дней назад
балл MELD/PELD 11–17	3 месяца / 3 месяца	14 дней назад
балл MELD/PELD 0–10	12 месяцев / 12 месяцев	30 дней назад

по шкале MELD хорошо коррелировала со шкалой CTP, но при этом обеспечивала более объективные показатели послеоперационной летальности у больных.

Тяжесть течения патологического процесса в печени и показания к трансплантации печени можно определить по критериям King's College Hospital [50]. Эта система подразумевает разделение показаний к срочной пересадке на фоне острой печеночной недостаточности (ОПН), связанной с передозировкой парацетамола, когда у пациента выявляются следующие признаки:

- рН $< 7,30$ (независимо от степени выраженности печеночной энцефалопатии (ПЭ) или протромбиновое время > 100 секунд и креатинин сыворотки > 300 мкмоль / при ПЭ III или IV степени).

Второе показание – это ОПН, не связанная с парацетамолом:

- протромбиновое время > 100 секунд (независимо от степени выраженности энцефалопатии) или любые три признака из нижеперечисленных (независимо от степени выраженности энцефалопатии):
 1. этиология не-А, не-В (неустановленной этиологии) гепатит, галотановый гепатит, реакция идиосинкразии на лекарства;
 2. возраст < 10 или > 40 лет;
 3. интервал от возникновения желтухи до развития энцефалопатии более 7 дней;
 4. протромбиновое время > 50 секунд;
 5. билирубин сыворотки > 300 мкмоль/л

В сравнительном исследовании результативности различных прогностических шкал у больных с фульминантной печеночной недостаточностью на фоне отравления парацетамолом было доказано, что шкала MELD является эффективным оценочным критерием риска летального исхода, ее прогностическое значение было сопоставимо с качеством результатов по критериям King's College Hospital и изолированного показателя МНО [55].

Для еще большего повышения эффективности шкалы MELD некоторые авторы предлагают ввести в систему показатель натрия сыворотки крови, что было обусловлено последними результатами проспективного анализа [21]. Исследование показало, что у больных ЦП при снижении натрия в сыворотке < 130 ммоль/л отмеча-

лось повышение риска развития различных осложнений. На эту особенность ранее обращали внимание и некоторые другие авторы [27, 35, 38], указывая, что включение натрия улучшает точность прогноза. В то же время в течение суток колебания этого показателя, связанные с клиническим течением ЦП и приемом диуретиков, могут оказаться очень существенными и серьезно повлиять на достоверность прогноза. Поэтому это предложение до настоящего времени не принято, шкала MELD продолжает использоваться без показателя уровня натрия сыворотки крови.

За рамками перечисленных прогностических шкал и оценочных систем остается очень важный для прогноза диффузного заболевания печени процесс, связанный с последовательным развитием стадий фиброза печени (ФП). В современной гепатологии именно этому процессу уделяется все больше внимания как основному пути прогрессирования различных диффузных заболеваний печени, а значит играющему ведущую роль в прогнозе и определении степени тяжести течения ЦП [5, 7, 11, 23].

Исходя из этого, не трудно представить прогностическую ценность определения стадии ФП в клинической практике в качестве одного из важных критериев выбора тактики ведения больных [3, 23].

«Золотым стандартом» оценки выраженности степени фиброза остается биопсия печени [57]. Наиболее распространенными и общепринятыми являются способы оценки выраженности фиброза по шкале METAVIR (1994) или по классификации K.G. Ishak с соавт. (1995) (табл. 4) [7, 16].

Однако, это исследование является инвазивным методом и по данным 9 исследований, количество летальных случаев варьирует от 0 до 3,3 на 1000 биопсий [52].

Табл. 4. Сравнительная характеристика систем полуколичественной оценки фиброза печени

Баллы	K.G. Ishak с соавт. (1995)	METAVIR (1994)
0	Фиброз отсутствует	Фиброз отсутствует
1	фиброзное расширение портальных трактов с или без коротких фиброзных септ	звёздчатое расширение портальных трактов без образования септ
2	фиброзное расширение большинства портальных трактов с или без коротких фиброзных септ	расширение портальных трактов с единичными порто-портальными септами
3	фиброзное расширение большинства портальных трактов с единичными мостовидными порто-портальными септами	многочисленные порто-центральные септы без цирроза
4	фиброзное расширение портальных трактов с выраженными мостовидными порто-портальными и порто-центрными септами	Цирроз
5	многочисленные мостовидные септы с единичными узелками (неполный цирроз)	–
6	цирроз, вероятный или достоверный	–

В настоящий период разработаны и широко применяются неинвазивные методы оценки степени ФП, обладающие не меньшей эффективностью, чем традиционная биопсия [6, 34, 42]. Наиболее распространенной является диагностическая панель тестов FibroTest (BioPredictive, Франция) или Fibrosure (Labcorp, США) и Фибро-АктиТест (BioPredictive, Франция), которые предназначены для своевременной оценки стадии фиброза и контроля за его развитием на фоне терапии, а также оценки некровоспалительного процесса в печёночной ткани. ФиброТест включает 5 биохимических показателей: альфа 2-макроглобулин, гаптоглобин, аполипопротеин А1, гамма-глутамилтранспептидаза, общий билирубин. АктиТест включает перечисленные выше пять компонентов и дополнительно аланинаминотрансфераза.

Альфа-2-макроглобулин – один из наиболее многофункциональных белков крови острой фазы, ингибитор эндопептидаз, синтезируется в поджелудочной железе. В печени осуществляется его метаболизм, который активирует звёздчатые клетки и таким образом стимулирует фиброгенез [53].

Гаптоглобин – гликопротеин плазмы крови, специфически связывающий гемоглобин. Относится к белкам острой фазы воспаления. Повышение его уровня в крови происходит вследствие стимуляции интерлейкинами клеток печени. Характеризуется отрицательной ассоциацией с ФП [45].

Аполипопротеин А1 – синтезируется печенью и отвечает за транспорт холестерина, входит в состав экстрацеллюлярного матрикса и его уровень снижается с ростом стадии фиброза [48].

Общий билирубин – образуется при распаде гемоглобина в клетках ретикулоэндотелиальной системы, особенно активно в селезенке, а также в Купфферовских клетках печени, повышение его уровня служит проявлением печёночно-клеточной недостаточности.

Гамма-глутамилтранспептидаза – чувствительный, но не специфичный индикатор поражения желчных канальцев. Наиболее высокие концентрации выявляют в эпителиальных клетках желчных канальцев – признак фиброза, обусловленного поражением канальцевой системы печени [18].

Аланинаминотрансфераза – наиболее чувствительный и специфичный индикатор гепатоцеллюлярного повреждения (воспаления и некроза клеток), локализуется в цитозоле гепатоцита.

Из представленных значений с учётом возраста пациента и пола рассчитывается показатель, позволяющий при высокой чувствительности и специфичности определить стадию ФП и степень активности хронического гепатита (табл. 5). Унифицированный калькулятор расчёта показателя фибро-акти-теста представлен на сайте www.biopredictive.com [5].

По данным Павлова Ч.С. с соавт. (2006) при хроническом вирусном гепатите для F1 чувствительность фибро-теста составила 70%, для F2 – 80%, для F3 – 100%,

для F4 – 100%. По данным акти-теста чувствительность составила 68% для АО, 83% – для А1, 87% – для А2; 98% – для А3 степени гистологической активности по системе METAVIR.

К прямым методам оценки плотности печени относят магнитнорезонансную эластографию. По данным проведенных исследований, чувствительность и специфичность определения всех стадий фиброза составила 98% и 99% соответственно. Несомненным достоинством метода является возможность оценить плотность печени в целом как органа, недостатком – дороговизна и сложность выполнения [7].

Заметно более простым и доступным методом оценки степени ФП является популярная сегодня ультразвуковая эластометрия печени с помощью аппарата FibroScan (EchoSens, Франция), определяемой в кПа [14, 8]. Этот метод позволяет оценить наличие ФП, генерируя вибрационные импульсы, и по результатам компьютерного анализа судить об изменении эластических свойств печени и темпов прогрессирования фиброза. Суммарный объем подвергающейся исследованию печеночной ткани в среднем составляет 6 см³, что примерно в 500 раз превышает таковой при пункционной биопсии печени. По данным мета анализа 9-ти исследований, в которых сравнивалась диагностическая точность эластометрии у больных ЦП, суммарная диагностическая чувствительность составила 87% [7].

К достоинствам метода следует отнести простоту, неинвазивность, низкую стоимость, а также клиническую значимость (прогнозирование осложнений ПГ при ЦП, формирования гепатоцеллюлярной карциномы). Это определяет широкие показания к проведению метода: скрининг, мониторинг на фоне лечения или без него. Ограничениями к проведению метода является наличие асцита, избыточная жировая клетчатка, узкие межреберные промежутки у больного.

Для клинического использования рекомендованы следующие пороговые значения эластичности [5, 11]:

- 5,8 кПа – для определения границы между стадиями F0 и F1 (METAVIR);
- 7,2 кПа – для разграничения стадий F1 и F2;
- 9,5 кПа – стадий F2 и F3;
- 12,5 кПа – для определения границы между тяжелым фиброзом и ЦП – F4.

Табл. 5. Критерии оценки фибро-теста и фибро-акти-теста

FibroTest	Оценка стадии фиброза		ActiTest	Оценка степени активности
	Шкала METAVIR	Шкала K.G. Ishak		
0.00–0.21	F0	F0	0.00–0.17	A0
0.22–0.27	F0–F1	F1	0.18–0.29	A0–A1
0.28–0.31	F1	F2	0.30–0.36	A1
0.32–0.48	F1–F2	F2–F3	0.37–0.52	A1–A2
0.49–0.58	F2	F2–F3	0.53–0.60	A2
0.59–0.72	F3	F4	0.61–0.63	A2–A3
0.73–0.74	F3–F4	F5	0.64–1.00	A3
0.75–1.00	F4	F6		

По данным Ч.С. Павлова с соавт. (2008), максимальная диагностическая точность эластометрии регистрируется у больных со стадией фиброза F3 – 92,5% и F4 – 96%. Высокая точность этого показателя сопоставима с результатами морфологической оценки по системе METAVIR и результатами других исследований [5, 39].

Таким образом, ультразвуковая эластометрия сегодня прочно занимает лидирующее место как скрининговый метод. Она позволяет неинвазивно оценить стадию фиброза печени при первичном обследовании больных с хроническим гепатитом, при их мониторинге на фоне лечения или без него, при сформированном ЦП на фоне консервативной терапии и после хирургической коррекции ПГ. На фоне противовирусной терапии обратное развитие фиброза печени при HCV-циррозе по данным Roynard T. с соавт. (2002) отмечено у 49% пациентов. При этом, исходно все больные имели степень фиброза – F4 по шкале METAVIR, а после лечения из 153 пациентов у 23 (15,0%) выявлена степень F3, у 26 (17,0%) – F2, у 23 (15,0%) – F1 и у 3 (2,0%) определена F0 степень фиброза. Эти результаты создают возможность для проведения противовирусной терапии у больных ЦП, что также позволит снизить потенциальный риск необходимости трансплантации печени. По рекомендациям международного общества трансплантологов противовирусная терапия показана больным ЦП при значении по шкале MELD меньше 18 баллов или классе «А» по Child-Pugh. При значении 18–25 баллов или классе «В» лечение проводится в отдельных случаях, а при показателях больше 25 баллов лечение не рекомендуется [59]. По мнению Guan R. и Foong Lui H. (2011) у всех пациентов с ЦП HBV-этиологии нужно рассматривать возможность проведения противовирусного лечения, так как это способствует снижению риска прогрессирования патологического процесса в печени и даже при декомпенсации процесса позволит получить эффект от этиотропной терапии. Положительный эффект от противовирусной терапии в отношении регресса HBV-фиброза, даже при степени F4–F6 по шкале Ishak, был также получен и в других исследованиях [37, 43].

Таким образом, для современной гепатологии применение прогностических шкал для оценки тяжести течения ЦП и определения риска летальности представляет большой научно-практический интерес. Разработанные различные системы оценки направлены на максимально объективный подход к выбору способа коррекции ПГ. Наиболее прогрессивные из них исключают искажение реальной картины тяжести течения ЦП, связанное с выпадением из расчетов того или иного показателя функционального состояния жизненно важных систем печени, формы осложненного течения ЦП или ПГ. При формировании количественной оценки в этих системах функциональное состояние гепатоцитов играет составляющую, но не исключительную доминирующую роль.

Наиболее популярная система Child-Pugh сохраняет свою актуальность по определению вероятности развития летального исхода, что является важным компонентом оценки текущей тактики лечения, но при этом имеет ряд серьезных недостатков, таких как субъективность отдельных параметров и ограничение дискриминантной способности.

Системы APACHE не уступают по своей чувствительности шкале Child-Pugh в ситуациях с тяжелой печеночной недостаточностью. Они достаточно сложны и не позволяют объективно оценить состояние и прогноз при компенсированном и субкомпенсированном течении. Их целесообразно использовать в отделении реанимации или в палате интенсивной терапии.

Шкала MELD, внедренная с начала двухтысячных годов, в настоящее время отличается простотой в применении и хорошей чувствительностью. Несмотря на некоторые ее недостатки и постоянные попытки ее совершенствования, она остается наиболее популярной и применяется сегодня наиболее часто для оценки риска ближайшей трехмесячной летальности от ЦП и, соответственно, для определения показаний к трансплантации печени.

Степень фибротического изменения печеночной ткани является одним из ключевых критериев динамической оценки диффузных заболеваний, прогрессирование которых может привести к ЦП. Проведение эластометрии печени на основании количественного показателя позволяет оценить в динамике качество консервативной или противовирусной терапии не только при хронических гепатитах, но в ряде случаев и при ЦП.

В целом, по современному представлению, многообразие предложенных систем прогностической оценки, которые в большинстве случаев ориентированы на необходимость радикального лечения ЦП, свидетельствует об актуальности развития этого направления и посредством объективизации сроков для выполнения трансплантации позволят снизить смертность у пациентов в листе ожидания и улучшить показатели выживаемости. При этом их практическая ценность охватывает более широкий спектр, чем просто выбор сроков для радикального лечения, в связи с чем они должны широко применяться как для динамической оценки течения патологического процесса в печени, так и для объективного анализа качества рекомендованного лечения или выполненной хирургической коррекции ПГ.

Литература

1. Андрейцева О.И., Гуляев В.А., Журавель С.В., Джаграев К.Р. Принципы отбора больных для трансплантации печени // Клинич.перспективы гастроэнтерологии,гепатологии. – 2002. – № 4. – С. 12–19.
2. Журавель С.В., Андрейцева О.И., Новрузбеков М.С., Чжао А.В. Прогнозирование и трансплантация печени при острой печеночной недостаточности // Consilium medicum. Хирургия. 2005. – Т.7. – Приложение № 1. – С. 80–82.
3. Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей. – 2-е изд. – М.: Изд. дом «М-Вести», 2005. – 536 с.
4. Ивашкин В.Т., Павлов Ч.С. Опухоли печени, предраковые заболевания и состояния. Гепатоцеллюлярная карцинома // Рациональная фармакотерапия

Назыров Ф.Г., Девятков А.В., Бабаджанов А.Х.
 ПРИОРИТЕТНЫЕ МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ПРОГНОЗА И ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ.
 СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ОПРЕДЕЛЕНИЮ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ

- заболеваний органов пищеварения / Под ред. В.Т. Ивашкина. — М.: Литтерра, 2003. — С. 459–464.
5. Павлов Ч.С., Глушенков Д.В., Ивашкин В.Т. Современные возможности эластометрии, Фибро- и АктиТеста в диагностике фиброза печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2008, том XVIII, № 4, — С. 43–52.
 6. Павлов Ч.С., Золоторевский В.Б., Ивашкин В.Т. и соавт. Возможность обратимости цирроза печени (клинические и патогенетические предположения). // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопрокт. — 2006. — Т. 16, № 1. — С. 20–29.
 7. Пирогова И.Ю., Пышкин С.А. Диагностика фиброза печени: инвазивные и неинвазивные методы // Сибирский медицинский журнал, 2011, № 3. — С. 10–15.
 8. Bensamoun S.F., Wang L., Robert L., et al. Measurement of liver stiffness with two imaging techniques: magnetic resonance elastography and ultrasound elastography. *J Magn Reson Imaging*. 2008; 28: 1287–1292.
 9. Brown R.S., Lake J.R. The survival impact of liver transplantation in the MELD era, and the future for organ allocation and distribution // *Am. J. Transplant.* Vol. 5. 2005. P. 203–205.
 10. Butt A.K., Khan A.A., Alam A., Shah S.W.H., Shafqat F., Naqvi A.B.: Predicting hospital mortality in cirrhotic patients: Comparison of Child-Pugh and Acute Physiology, Age and Chronic Health Evaluation (APACHE III) scoring systems. *Am J Gastroenterol* 1998, 93: 2469–2475.
 11. Castera L., Forns X., Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography // *J.Hepatol.* — 2008. — Vol. 48, N 5. — P. 835–847.
 12. Chatzicostas C., Roussomoustakaki M., Notas G. et al. A comparison of Child-Pugh, APACHE II and APACHE III scoring systems in predicting hospital mortality of patients with liver cirrhosis // *BMC Gastroenterology*. 2003, 3:7.
 13. Child C.G., Turcotte J.G.: Surgery and portal hypertension. In *The liver and portal hypertension*. Edited by Child CG. Philadelphia, Saunders; 1964: 50–64.
 14. Coco B., Oliveri F., Maina A.M., et al. Transient elastography: a new surrogate marker of liver fibrosis influenced by major changes of transaminases. *J Viral Hepat.* 2007; 14: 360–369.
 15. Conn H.O.: Transjugular intrahepatic shunts: the state of the art. *Hepatology* 1993, 17:148–158.
 16. Desmet V.J. Cirrhosis reversal: a duel between dogma and myth // *J. Hepatol.* — 2004. — Vol. 40. — P. 860–867.
 17. Farnsworth N., Fagan S.P., Berger D.H., Awad S.S. Child-Turcotte-Pugh versus MELD score as a predictor of outcome after elective and emergent surgery in cirrhotic patients. *Am J Surg*. 2004 Nov;188(5):580–3.
 18. Ferard G., Piton A., Messous D., Imbert-Bismut F., Frairi A., Poynard T., Lessinger J.M. Intermethod calibration of alanine aminotransferase (ALT) and gamma-glutamyltransferase (GGT) results: application to FibroTest and ActiTest scores. // *Clin. Chem. Lab. Med.* — 2006. — Vol. 44. — P. 400–406.
 19. Fernandez-Esparrach G., Sanchez-Fueyo A., Ginès P., et al. A prognostic model for predicting survival in cirrhosis with ascites. *J Hepatol* 2001; 34: 46–52.
 20. Ferro D., Saliola M., Quintarelli C., Alessandri C., Basili S., Violi F.: 1-Year survival of patients with advanced liver cirrhosis: prognostic value of clinical and laboratory indexes identified by the Cox regression model. *Scand J Gastroenterol* 1992, 27: 852–856.
 21. Fisher R.A., Heuman D.M., Harper A.M. et al., "Region 11 MELD Na exception prospective study," *Annals of Hepatology*, vol. 11, no. 1, pp. 62–67, 2012.
 22. Fleck A., Raines G., Hawker F. et al. Increased vascular permeability: a major cause of hypoalbuminaemia in disease and injury. *Lancet* 1985; 1: 781–784
 23. Foucher J., Chanteloup E., Vergniol J., et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. *Gut*. 2006; 55: 403–408.
 24. Guan R., Foong Lui H. Treatment of Hepatitis B in Decompensated Liver Cirrhosis // *International Journal of Hepatology*. Volume 2011 (2011), Article ID 918017, 11 pages.
 25. Henriksen J.H., Parving H.H., Christiansen L., et al. Increased transvascular escape rate of albumin during experimental portal and hepatic venous hypertension in the pig: relation to findings in patients with cirrhosis of the liver. *Scand J Clin Lab Invest* 1981; 41: 289–299.
 26. Holt A.W., Bury L.K., Bersten A.D., Skowronski G.A., Veding A.E.: Prospective evaluation of residents and nurses as severity score data collectors. *Crit Care Med* 1992, 20: 1688–1691.
 27. Hsu C.Y., Lin H.C., Huang Y.H. et al. Comparison of the model for end-stage liver disease (MELD), MELD-Na and MELDNa for outcome prediction in patients with acute decompensate hepatitis // *Digestive and Liver Disease*, vol. 42, no. 2, pp. 137–142, 2010.
 28. Huo T.I., Lin H.C., Wu J.C., Lee F.Y., Hou M.C., Lee P.C., Chang F.Y., Lee S.D. Proposal of a modified Child-Turcotte-Pugh scoring system and comparison with the model for end-stage liver disease for outcome prediction in patients with cirrhosis. *Liver Transpl.* 2006 Jan; 12(1): 65–71.
 29. Ishaki K., Baptista A., Bianchi L. et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis // *J. Hepatol.* — 1995. — Vol. 22. — P. 696–699.
 30. Jung G.E., Encke J., Schmidt J., Rahmel A. (February 2008). "Model for end-stage liver disease. New basis of allocation for liver transplantations" (in German). *Chirurg* 79 (2): 157–63.
 31. Kamath P.S., Kim W.R.: Advanced Liver Disease Study Group. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology*. 2007 Mar; 45(3): 797–805.
 32. Kamath P.S., Wiesner R.H., Malinchoc M., Kremers W., Therneau T.M., Kosberg C.L., D'Amico G., Dickson E.R., Kim W.R.: A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001, 33:464–470.
 33. Kim K.M., Choi W-B., Park S.H., et al. Diagnosis of hepatic steatosis and fibrosis by transient elastography in asymptomatic healthy individuals: a prospective study of living related potential liver donors. *J Gastroenterol.* 2007; 42: 382–388.
 34. Kim W., Biggins S., Kremers W. et al. Hyponatremia and Mortality among Patients on the Liver-Transplant Waiting List // *NEJM*. — 2008. — Vol. 359, N 10. — P. 1018–1026.
 35. Leise M.D., Kim W.R., Kremers W.K., Larson J.J., Benson J.T., Therneau T.M. A revised model for end-stage liver disease optimizes prediction of mortality among patients awaiting liver transplantation. *Gastroenterology*. 2011 Jun; 140(7): 1952–60.
 36. LeMoine O., Adler M., Bourgeois N., Delhayne M., Deviere J., Gelin M., Vandermereen A., Van Gossum A., Vereerstraeten P.: Factors related to early mortality in cirrhotic patients bleeding from varices and treated by urgent sclerotherapy. *Gut* 1992, 33: 1381–1385.
 37. Liaw Y.F., Chang T.T., Wu S.S. et al. Long-term entecavir therapy results in reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histologic improvement in patients with HBeAg(+) and (–) chronic hepatitis B: results from studies ETV-022, – 027 and – 901 // *Hepatology*. — 2008. — Vol. 48 (suppl. 1). — P. 706A (abstract 894).
 38. Luca A., Angermayr B., Bertolini G. et al. An integrated MELD model including serum sodium and age improves the prediction of early mortality in patients with cirrhosis // *Liver Transplantation*, vol. 13, no. 8, pp. 1174–1180, 2007.
 39. Luo J.W., Shao J.H., Bai J., Cui L.G., Wang J.R. Using non-invasive transient elastography for the assessment of hepatic fibrosis. // *Zhonghua Gan Bing Za Zhi*. — 2006. — Vol. 14, N 5. — P. 395–397.
 40. Malinchoc M., Kamath P.S., Gordon F.D., et al. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000; 31: 864–871.
 41. McDiarmid S.V., Anand R., Lindblad A.S. Development of a pediatric end-stage liver disease score to predict poor outcome in children awaiting liver transplantation. *Transplantation*. 2002; 74(2) 173–81.
 42. Merchante N., Rivero-Juárez A., Téllez F., et al. Liver stiffness predicts clinical outcome in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus-coinfected patients with compensated liver cirrhosis. *Hepatology* 56(1): 228–238. July 2012.
 43. Mochida S., Takaguchi K., Yokosuka O. et al. Long term efficacy, safety and resistance analyses of entecavir treatment in Japanese nucleoside-naïve patients with chronic hepatitis B // *J. Hepatol.* — 2008. — Vol. 48 (suppl. 2). — P. 262.
 44. Moseley R.H. Sepsis and cholestasis. *Clin Liver Dis* 2004; 8: 83–94.
 45. Myers R.P., Ratzu V., Charlotte F., Imbert-Bismut F., Poynard T. Biochemical markers of liver fibrosis: a comparison with historical features in patients with chronic hepatitis C. // *Am J Gastroenterol.* — 2002. — Vol. 97. — P. 2419–2425.
 46. Oellerich M., Burdelski M., Lautz H.U., et al. Assessment of pretransplant prognosis in patients with cirrhosis. *Transplantation* 1991; 51: 801–806.
 47. Olthoff K.M., Brown R.S., Delmonico F.L., et al. Summary report of a national conference: Evolving concepts in liver transplantation in the MELD and PELD era // *Liver Transpl.* Vol. 10. 2004. A6–A22.
 48. Paradis V., Mathurin P., Ratzu V., Poynard T., Bedossa P. Binding of apolipoprotein A-I and acetaldehyde-modified apolipoprotein A-I to liver extracellular matrix. // *Hepatology*. — 1996. — Vol. 23: 1232–1238.
 49. Plessier A., Denninger M.H., Consigny Y., et al. Coagulation disorders in patients with cirrhosis and severe sepsis. *Liver Int* 2003; 23: 440–448.
 50. Poison J., Lee W.M. AASLD Position Paper. The Management of Acute Liver Failure. *Hepatology*. Vol. 41, No. 5. 2005. — P. 117–1197.
 51. Polderman K.H., Joma E.M., Girbes A.R.: Inter-observer variability in APACHE II scoring: effect of strict guidelines and training. *Intens Care Med* 2001, 27: 1465–1369.

52. Poynard T., McHutchison J., Manns M., Trepo C., Lindsay K., Goodman Z., Ling M.H., Albrecht J. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C // *Gastroenterology*. 2002 May; 122(5): 1303-13.
53. Poynard T., Imbert-Bismut F., Ratziu V., et al. Biochemical markers of liver fibrosis in patients infected by Hepatitis C Virus: Longitudinal validation in a randomized trial // *J. Viral Hepatitis*. – 2002. – Vol. 9. – P. 128–133.
54. Pugh RNH, Murray-Lyon Im, Dawson J.L. et al. Transection of the esophagus in bleeding esophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60: 648–52.
55. Schmidt L.E., Larsen F.S. MELD score as a predictor of liver failure and death in patients with acetaminophen-induced liver injury. *Hepatology*. 2007 Mar; 45(3): 789-96.
56. Sen S., Williams R., Jalan R. The pathophysiological basis of acute-on-chronic liver failure. *Liver* 2002; 22 (Suppl. 2): 5–13.
57. Shiffman M.L. Natural history and risk factor for progression of hepatitis C virus disease and development of hepatocellular cancer before liver transplantation // *Liver Transpl.* – 2003. – Vol. 9. – P. S14–S20.
58. Toledo C., Salmeron J.M., Rimola A., Navasa M., Arroyo V., Llach J., Gines A., Gines P., Rodes J.: Spontaneous bacterial peritonitis cirrhosis: predictive factors of infection resolution and survival in patients treated with cefotaxime. *Hepatology* 1993, 17: 251–257.
59. Wiesner R., Edwards E., Freeman R. et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* (2003) vol. 124 (1) pp. 91-6.
60. Zoli M., Iervese T., Merkel C., et al. Prognostic significance of portal hemodynamics in patients with compensated cirrhosis. *J Hepatol* 1993; 17: 56–61.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Бабаджанов А.Х.
тел.: +9 (9890) 175-17-03
e-mail: azam746@mail.ru