

**ДО:  
Г-Н КИРИЛ АНАНИЕВ  
МИНИСТЪР НА  
ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО**

**КОПИЕ ДО:  
Г-ЖА ЖЕНИ НАЧЕВА  
ЗАМ.- МИНИСТЪР НА  
ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО**

**ДО:  
Г-Н ВЛАДИСЛАВ ГОРАНОВ  
МИНИСТЪР НА ФИНАНСИТЕ**

**ДО:  
ПРОФ. КАМЕН ПЛОЧЕВ  
УПРАВИТЕЛ НА НЗОК**

**ДО:  
НАДЗОРНИЯ СЪВЕТ НА НЗОК**

## **ОСНОВНИ ЧЕРНОДРОБНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ И МЕТОДИ ЗА РАННОТО ИМ ОТКРИВАНЕ**

**Уважаема г-жо Начева,**

В настоящия документ представям предложение за добавяне на нов елемент към лабораторните изследвания на кръв при профилактичен преглед и съответната обосновка.

### **1. Предложение.**

- Да се включи изследването на ALAT (ALT, вж. обясненията в текста) като скринингово изследване при всички ЗОЛ над 30 годишна възраст, при които по време на профилактичния преглед се взема кръв за други изследвания.
- Да се включи изследването на ALAT (ALT, вж. обясненията в текста) като скринингово изследване при всички ЗОЛ над 18 годишна възраст, които са диспансеризирани по повод хронично заболяване, за което се взема кръв за изследване на други показатели.
- Изследването на ALAT, проведено в рамките на профилактичен или диспансерен преглед или по друг повод в рамките на предходните 12 месеца не се провежда повторно по време на профилактичния или диспансерен преглед.

Въз основа на получените резултатите предлагам да се създаде допълнителна група с рискови фактори към наредба 8 по следния модел:

МКБ код	Лица с рискови фактори	Дейности, осъществявани от ОПЛ по време на профилактичния преглед
	Асимтомни лица с повишени стойности на ALAT.	Информирани на пациента за рисковите фактори за развитие на заболяване; Обучение за самонаблюдение; Препоръки за начина на живот – хранене, диетичен режим, двигателна активност, преустановяване на вредни навици; Преценка на необходимостта от лечение, консултация с гастроентеролог и допълнителни МДИ При стойност на ALAT до два пъти над референтната за съответната лаборатория е препоръчително повторно изследване в рамките на тридесет дни. При стойности от над два пъти над референтната за съответната лаборатория - консултация с гастроентеролог по преценка.*

*\*Точният алгоритъм относно възраст и стойности подлежи на обсъждане. Предлагам да се съобразят финансовите възможности, но да се постави начало на подобен скрининг.*

## **ЛАБОРАТОРЕН ТЕСТ ЗА ОЦЕНКА ОТ РИСК НА ЧЕРНОДРОБНО ЗАБОЛЯВАНЕ**

Един от най-използваните лабораторни тестове за оценка за наличие на чернодробно увреждане е изследване на активността на ензима аланинамино трансферазата (ALT).

ALT се открива в бъбреците, сърцето, мускулите и по-голяма концентрация в черния дроб в сравнение с други тъкани на тялото. ALAT е чисто цитоплазмен ензим, катализиращ реакцията на трансминация. Нормалният серумен ALT е 7-56 U / L. Всеки тип увреждане на чернодробните клетки може разумно да увеличи нивата на ALT. Маркирани повишения на нивата на ALT, по-високи от 500 U / L, наблюдавани най-често при хора с заболявания, които засягат предимно хепатоцити като вирусен хепатит, исхемично чернодробно увреждане (чернодробен шок) и увреждане на черния дроб, причинено от токсини. Установена е връзка между силно повишените нива на ALT и неговата специфичност за хепатоцелуларни заболявания. Вирусният хепатит като А, В, С, D и Е може да бъде причина за значително повишение на нивата на аминотрансферазите. Увеличаването на ALT, свързано с инфекция с хепатит С, има тенденция да бъде повече от това, свързано с хепатит А или В. Освен това при пациенти с остър хепатит С, серумният ALT се измерва периодично за около 1 до 2 години. Устойчивостта на повишени нива на ALT за повече от шест месеца след появата на остър хепатит се използва при диагностицирането на хроничен хепатит. Повишаването на нивата на ALT е по-голямо при лица с неалкохолен стеатохепатит, отколкото при тези с неусложнена чернодробна стеатоза. В скорошно проучване натрупването на чернодробна мазнина при детското затлъстяване и неалкохолното мастно чернодробно заболяване предизвиква

повишение на серумните ALT. Освен това повишеното ниво на ALT е свързано с намалена чувствителност към инсулин, адипонектин и глюкозен толеранс, както и повишени свободни мастни киселини и триглицериди. Наличието на стеатозен черен дроб и повишеното плазмено ниво на ALT са независимо свързани с повишения риск от метаболитен синдром при възрастни.<sup>4</sup>

Измерването на ALT дава лесно достъпен, евтин кръвен тест, който се използва в САЩ като инструмент за откриване на чернодробно заболяване. АЛАТ е ценен скринингов тест за откриване на чернодробно заболяване, като асимптомен вирусен хепатит и неалкохолна мастна чернодробна болест, които представляват епидемия, която до голяма степен остава недиагностицирана в Съединените щати. Освен чернодробното заболяване, серумната активност на ALT може да бъде повлияна от редица фактори, които не са свързани с чернодробна некроза. Нивата на ALT се различават по пол, с по-високи стойности при мъжете, отколкото при жените. Допълнителните фактори, които влияят върху серумните нива на ALT, включват индекс на телесна маса (BMI) и триглицериди, без значение от пола. Нива на общия холестерол и алкохол консумацията сред мъжете има положителна корелация, докато тютюнопушенето, физическата активност и възрастта имат негативна зависимост с нивата на ALT. Нивата на глюкоза при жените имат положителна корелация с активността на ALT, докато употребата на орални контрацептиви води до понижаване на стойностите на ALT.<sup>4</sup>

Тъй като нивата на ALT в серума се повишават в болестни състояния, които причиняват хепатоцелуларно увреждане, серумните нива на ALT могат ефективно да идентифицират протичащ процес на чернодробно заболяване. Вероятността за клинично значимо чернодробно заболяване се увеличава, особено ако повишеното ALT е свързано със симптоми като умора, анорексия или сърбеж.<sup>5</sup>

Полезността на допълнителната оценка на пациент с асимптоматично повишаване на ALT зависи от откриването на история и физически преглед, от продължителността на времето, през което ALT е бил повишен, и от нивото на ALT повдигане. Скандинавското проучване на 151 последователни пациенти с леко до умерено повишаване на нивата на серумните аминотрансферази в продължение на поне 6 месеца показва, че чернодробните заболявания са обичайни и включват НАСХ неалкохолен стеатохепатит 42% , хроничен HCV (15%), алкохолно чернодробно заболяване (8%) и автоимунен хепатит, първична жлъчна цироза и дефицит на алфа1-антитрипсин в по-малък брой проценти.<sup>6,7</sup>

Нивата на ALT определят неотложността и степента на по-нататъшно изследване на пациента. Серумното ниво на ALT, по-малко от 5 пъти над горната граница на нормалния диапазон, трябва да се провери отново, преди да се извърши обширно лечение. Ако се потвърдят повишени нива на ALT и ако те продължават да бъдат повишени, е посочено допълнително лечение. Нивата на ALT, по-високи от 5 пъти над горната граница на

нормалния диапазон, предполагат потенциално сериозен активен процес на чернодробно заболяване и трябва да се започне работа без да се изчаква потвърждаването на постоянството на аномалния ALT.

Нивата на ALT, по-големи от 15 пъти от нормалния диапазон, показват тежко увреждане на чернодробните клетки и оценката трябва да започне незабавно. Диференциалната диагноза при пациенти с тежко остри чернодробни увреждания (нива на ALT > 15 пъти над нормалния диапазон) е относително ограничена. Трябва да се има предвид остър вирусен хепатит (А-Е), исхемичен хепатит или други съдови нарушения като остра запушване на вените (Budd-Chiari) или токсин-медиран хепатит. Остър автоимунен хепатит, чернодробна лимфома или остра жлъчна оклузия може също да има висока активност на ALT. Диагнозата може да бъде направена на исторически основания (исхемичен епизод, рискови фактори за придобиване на вирусен хепатит, лекарство или хепатотоксин експозиция (например, изониазид) или предозиране (например, ацетаминофен)]. Кръвните тестове (хепатит и автоимунни серологични заболявания) могат да бъдат полезни, когато е приложимо, докато коремните изображения могат да бъдат полезни в други ситуации (напр. Обструкция на венозния излив, жлъчна обструкция или аномална лимфаденопия).<sup>4</sup>

## **ОСНОВНИ ЧЕРНОДРОБНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ И МЕТОДИ ЗА РАННОТО ИМ ОТКРИВАНЕ HBV**

По данни на СЗО около 400 млн. души по Света са хронично инфектирани с HBV. Честотата на HBV инфекцията у нас е около 3% - 5 % от българското население. Преобладава HBe Ag – негавното инфекция, генотип D.

Вирусът на хепатит В е 100 пъти по-инфекциозен от HIV. Основният път на трансмисия е вертикалният – от майка на дете при раждането. Вирусът се намира в кръвта и други телесни течности, затова човек може да се зарази по и по полов и кръвен път.

Голямата част от тях дори не подозират това, поради безсимптомното протичане на болестта и липса на клинични прояви и оплаквания.

Хронична HBV инфекция се развива средно при 5-10% от инфектираните възрастни пациенти. При повече от 90% от случаите на първичен чернодробен рак, се установяват анти – HBcor-total – антитела в серума. Декомпенсацията на чернодробната болест и първичният чернодробен рак са свързани с ниска преживяемост .

Въпреки наличието на ефективна и сигурна ваксина, както и на немалко антивирусни агенти, HBV инфекцията все още е глобален здравен проблем.<sup>1</sup>

Вирусът на хепатит Делта (HDV) е дефектен (непълноценен) човешки РНК вирус. HDV не е в състояние да предизвика самостоятелна инфекция без присъствието на HBV. HDV е широко

разпространен, като в Европа са засегнати предимно Средиземноморските страни. В света са инфектирани 15 млн. души. Между 5-11% от инфектираните с HBV, вкл. и т.нар. носители на HBsAg са инфектирани с HDV. Заразяването става по- често като суперинфекция, отколкото като ко- инфекция. По данни на НЗОК за годишния брой болни по заболявания, включени в Наредба 38 за 2014 г, са лекувани 117 330Л с хроничен хепатит Д.<sup>1</sup>

## **НСV**

Около 180 милиона души годишно са инфектирани с НСV по света. Данните за България сочат до 1,5 % честота на НСV инфекцията сред населението- 3-3,5 случая /100000. В 87 % от случаите инфекцията е хронична . Смъртността с,свързана с НСV в България е 8.05 случаи /100000 жители.

Около 20% от болните с хроничен хепатит С развиват чернодробна цироза с трайна загуба на работоспособност и нисък процент преживяемост. Процентът нараства при употребата на алкохол, затлъстяване и захарен диабет и други фактори.Честотата на първичния рак на черния дроб при тези случаи е висока 4-5 % годишно. <sup>1</sup>

## **Алкохолна чернодробна болест (АЧБ)**

Алкохолната чернодробна болест е един от значим социален и здравен проблем в почти всички държави по света. По данни на СЗО причинените от алкохол заболявания са на трето място по честота в света . Прогнозира се увеличаване на заболеваемостта , поради нарастващата употреба на алкохол през настоящето столетие .

Алкохолът е една от най-честите причини за хронично заболяване на черния дроб. Той е вторият по честота етиологичен фактор за поява на хепатит и цироза.Алкохолната цироза е прогресиращо заболяване , свързана с много високи разходи за поддръжка на пациентите. Въпреки това до 5-тата година преживяват са ¼ от тях , а до 10-тата година едва 7 %. Още по-висока е смъртността от тежък алкохолен хепатит- до 50 % от случаите, както и свързаните с това разходи. По данни на EASL алкохол зависимите чернодробни заболявания заемат 4-то място като причина за смърт, скъсяват с 8 % годините живот, а смъртността от чернодробна цироза нараства във възрастовата група 45-60 години. <sup>1</sup>

## **Неалкохолна стеатозна чернодробна болест (НАСЧБ)**

Неалкохолната стеатозна болест (НАСБ) е най-честото заболяване на черния дроб както при възрастните, така и при децата. В развитите страни - Северна Америка, Европа, включително

и у нас, засяга около 20-30% от населението[1,2,3]. Честотата ѝ непрекъснато нараства успоредно с увеличаване на затлъстяването и захарния диабет (ЗД) тип 2. Среща се във всяка възраст и пол, но все по-често при децата и в млада възраст. В младата възраст преобладава мъжкият пол. Честотата нараства с възрастта. Новорегистрираните случаи в Европа са 3/100 лица годишно, а тези с НАСХ - 2-7% от населението. НАСБ се установява по-често (50-100%) сред лицата с общо или абдоминално затлъстяване, метаболитен синдром (МС), хипертриглицедемия и захарен диабет тип 2. В Европа НАСБ е по-честа причина за повишени чернодробни ензими от алкохолната стеатоза.<sup>2</sup>

### **Хепатоцелуларен карцином**

Епидемиология: Хепатоцелуларният карцином е най-честият първичен тумор на черния дроб. Има бърза еволюция и лоша прогноза. Най-висока е честотата му в Африка и Югоизточна Азия. В САЩ и Европа се среща по-рядко. Мъжете боледуват 3-8 пъти по-чест. Заболяването обикновено възниква в 5-ото – 6-ото десетилетие за САЩ и Европа и между 3-ото и 4-ото десетилетие за Азия и Африка.

Етиология: Най-честите причини са:

1. Чернодробна цироза – в 60-90% малигнизиранието възниква на базата на чернодробна цироза.
2. Хронична инфекция с вирусите на хепатит В и хепатит С. Носителите на HBsAg са близо 400 пъти по-предразположени към развитието на заболяването.
3. Хронична злоупотреба с алкохол.
4. Въздействие на екзогенни токсични вещества – арсен, пестициди.
5. Специфични канцерогени – афлатоксин, нитрозамини. Те предизвикват генетични трансформации, които могат да доведат до малигнено израждане на чернодробните клетки.

Първичен рак на черния дроб може да възникне и при продължително използване на противозачатъчни средства, при  $\alpha$ 1- антитрипсинов дефицит, хемохроматоза, гликогеноза тип I, след продължителна имуносупресивна терапия.<sup>3</sup>

22.01.2018 г.  
София

Доц. д-р Любомир Киров, дм  
Председател на НСОПЛБ,  
Национален консултант по ОМ

Ползвана литература

1. Ръководство по Гастроентерология 2016 – БДГЕ - [www.bsg.bg](http://www.bsg.bg)
2. Матева Л. МедИнфо 2014/11
3. <https://www.arsmedica.bg/zabolyavaniya/gastroenterologiya/kartsinom-na-cherniya-drob>
4. Shivaraj Gowda et al , A review on laboratory liver function tests, *The Pan African medical journal*, 2009
5. W. Ray Kim Serum Activity of Alanine Aminotransferase (ALT) as an Indicator of Health and Disease *HEPATOLOGY* 2008 p. 1363:1370
6. Kundrotas L, Clement D. Serum alanine aminotransferase (ALT) elevation in asymptomatic US Air Force basic trainee blood donors. *Dig Dis Sci* 1993;39:2145-2150.
7. Mathiesen U, Franzen L, Fryden A, Foberg U, Bodemar G. The clinical significance of slightly to moderately increased liver transaminase