

ШКОЛА ЦИРОЗУ: НОВЕ ЗАСІДАННЯ ПРО КХПХП – СУЧАСНУ КОНЦЕПЦІЮ КОМПЕНСОВАНОЇ ХРОНІЧНОЇ ПРОСУНУТОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ

Підготувала канд. мед. наук Тетяна Можина

Чергове засідання Школи цирозу – подія, на яку гепатологи традиційно чекають з особливою увагою, – відбулося 17 квітня та знову зібрало велику кількість фахівців. Цього разу в межах заходу виступили провідні вітчизняні експерти:

докторка медичних наук, професорка Галина Анатоліївна Соловйова та заслужена лікарка України Наталія Володимирівна Рєпіна.

Їхня доповідь «Компенсований цироз печінки або концепція компенсованої хронічної просунутої хвороби печінки» допомогла переосмислити звичні клінічні підходи до ведення таких хворих.

Робота школи розпочалася з розгляду непростого **клінічного випадку**, який представила **професорка Г.А. Соловйова**. Головним героєм став пацієнт М., 62 роки, направлений для дообстеження з попереднім діагнозом «хронічна хвороба печінки». Анамнез життя виявився показовим і водночас типовим для сучасної гепатології: пацієнт – пенсіонер, не курить і не вживає алкогольні напої. Водночас понад 30 років має ожиріння, близько 25 років страждає на вторинно інсулінозалежний цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, артеріальну гіпертензію та дисліпідемію, з приводу яких отримує відповідну медикаментозну терапію (бісопролол, симвастатин). Пацієнт має ускладнення ЦД у вигляді хронічної хвороби нирок, що формує високий кардіометаболічний ризик і потенційно прискорює прогресування ураження печінки. Сімейний анамнез також насторожує: мати пацієнта померла від цирозу печінки (ЦП) невстановленого генезу.

Ще 3 роки тому під час періодичного обстеження відзначено незначні відхилення печінкових проб: рівень аспартатамінотрансферази (АСТ) становив 52 Од/л (норма ≤ 40 Од/л), γ -глутамілтрансферази – 85 Од/л (норма ≤ 40 Од/л), тоді як уміст аланінамінотрансферази (АЛТ), білірубину, альбуміну відповідав референтним значенням. Тоді ж виконано еластографію печінки, яка продемонструвала принципово значно вираженіші зміни: жорсткість печінкової тканини становила 20,1 кПа (показник, що відповідає вираженому фіброзу чи ЦП). Попри це пацієнтові рекомендовано лише динамічне спостереження.

Нині під час обстеження також не відзначали значних змін з боку печінкових проб: рівні трансаміназ залишалися помірно підвищеними без чіткої тенденції до прогресування, показники синтетичної функції печінки (альбумін, міжнародне нормалізоване відношення) відповідали нормі. Проведений розширений скринінг захворювань печінки дав

зможу виключити вірусні гепатити (HBV, HCV), аутоімунні ураження (антинуклеарні, антимітохондріальні, LKM-антитіла негативні) та генетично зумовлену патологію (дефіцит α_1 -антитрипсину). Підтверджено метаболічні зміни у вигляді зростання вмісту тригліцеридів до 110 мг/дл, загального холестерину до 149 мг/дл. Констатовано недостатній контроль ЦД: глікемія натще – 160 мг/дл, HbA1c – 7,3%. Особливу увагу привернуло підвищення вмісту феритину до 460 нг/л (норма ≈ 30 -400 нг/л), що, ймовірно, відображає метаболічно-асоційоване запалення.

Подальша інструментальна діагностика додала нових деталей, але не дала однозначної відповіді. За даними ультразвукового дослідження (УЗД) органів черевної порожнини відзначено підвищення ехогенності печінки (що могло свідчити про стеатоз), помірну нерівність її поверхні та гіпертрофію каудальної частки (ймовірні ознаки цирозу). Ознак портальної гіпертензії (ПГ) не виявлено: розміри портальної вени в межах норми, селезінкова вена не розширена, колатеральний кровообіг не визначався. Застосування неінвазивних шкал фіброзу також не дало переконливих даних: індекс NAFLD (-0,05) розцінено як невизначений, показник FIB-4 (2,24) також не відповідав критеріям вираженого фіброзу.

Натомість еластографія продемонструвала принципово іншу картину: жорсткість печінки (ЖП) становила 21,3 кПа, що відповідає ЦП, а показник контрольованого параметра затухання (CAP) 325 дБ/м, навпаки, підтверджував виражений стеатоз. Отже, клініцисти отримали суперечливу картину – від «невизначених» даних до ознак сформованого ЦП. Саме тому для уточнення діагнозу проведено транс'югулярну біопсію печінки. Під час гістологічного дослідження біоптатів виявлено, що 30% гепатоцитів мали ознаки макровезикулярного стеатозу (S1), балонної дистрофії та лобулярного

запалення (A2), що відповідає активному стеатогепатиту. Ключовою знахідкою стало підтвердження цирозу – стадія F4. Патоморфологічний діагноз сформовано як «неалкогольний стеатогепатит, S1A2F4».

На підставі комплексного оцінювання клінічних, лабораторних, інструментальних і морфологічних даних встановлено діагноз: компенсований ЦП внаслідок метаболічно-асоційованої стеатотичної хвороби печінки з клінічно незначущою ПГ та низьким ризиком формування варикозно розширених вен.

Пацієнту рекомендовано модифікацію способу життя зі зниженням маси тіла на 7-10%, підвищення фізичної активності, оптимізацію контролю ЦД та консультацію уролога. Зважаючи на активність стеатогепатиту з внутрішньопечінковим холестазом (ВПХ), до плану лікування включили 14-денну парентеральну терапію адеметіоніном (Гептрал®) 500 мг 2 рази на добу внутрішньовенно крапельно з подальшим переходом на пероральне приймання таблетованої форми препарату (500 мг 2 рази на добу) протягом 8 тижнів. З огляду на низький ризик ПГ профілактику варикозних кровотеч не проводили.

Пояснюючи представлений клінічний випадок, **Г.А. Соловйова** підкреслила, що при метаболічно-асоційованому ураженні печінки ключову роль відіграють не лише стеатоз і запалення, а й глибокі порушення внутрішньоклітинного метаболізму гепатоцитів. Саме вони значною мірою визначають прогресування хвороби та є мішенню для патогенетично спрямованої терапії.

Одним з таких механізмів є зниження рівня адеметіоніну, універсального донатора метильних груп, який бере участь у більшості біохімічних процесів у гепатоцитах. Доведено, що при хронічних захворюваннях печінки (ХЗП) та ВПХ його синтез порушується вже на ранніх етапах і прогресивно знижується в міру наростання фіброзу. Дефіцит адеметіоніну призводить до каскаду змін: порушуються процеси

метилування, знижується синтез фосфоліпідів, погіршується плинність клітинних мембран, виснажується антиоксидантний захист через зниження рівня глутатіону (рис. 1). Усе це створює умови для персистенції запалення, ушкодження гепатоцитів і прогресування фіброзу.

У зв'язку із цим застосування S-адеметіоніну (S-AMe) як екзогенного джерела цієї молекули є патогенетично обґрунтованим. Клінічні ефекти S-AMe реалізуються через кілька ключових механізмів: відновлення метилувальних реакцій, стимуляцію синтезу глутатіону, покращення структури клітинних мембран і підтримання детоксикаційної функції печінки.

Водночас дія S-AMe не обмежується лише печінкою. Сприяючи синтезу нейромедіаторів, він впливає й на центральні механізми, зокрема на формування гепатогенної втоми.

Отже, S-AMe має подвійний фокус дії: з одного боку, він сприяє відновленню структури та функції печінки, з другого – покращує загальне самопочуття пацієнтів завдяки впливу на центральні механізми формування гепатогенної втоми. Зазначені особливості визначають місце S-AMe у складі комплексної терапії у хворих на метаболічно-асоційований стеатогепатит і циротичну трансформацію печінки.

Доцільність застосування S-AMe підтверджується даними рандомізованих клінічних досліджень. Наприклад, у рандомізованому, плацебо-контрольованому, подвійно сліпому багаточетровому випробуванні аналізували вплив S-AMe (Гептрал®) на прогноз у пацієнтів з алкогольним ЦП. Доведено, що приймання S-AMe сприяло зниженню частоти досягнення комбінованої кінцевої точки – загальна летальність / кількість трансплантацій печінки – порівняно з групою плацебо: 16% проти 30% відповідно. Хоча міжгрупова різниця не досягла статистичної значущості ($p=0,077$), вона відображає клінічно

Зниження біосинтезу адеметіоніну при ХЗП відбувається на всіх етапах патологічних змін у печінці

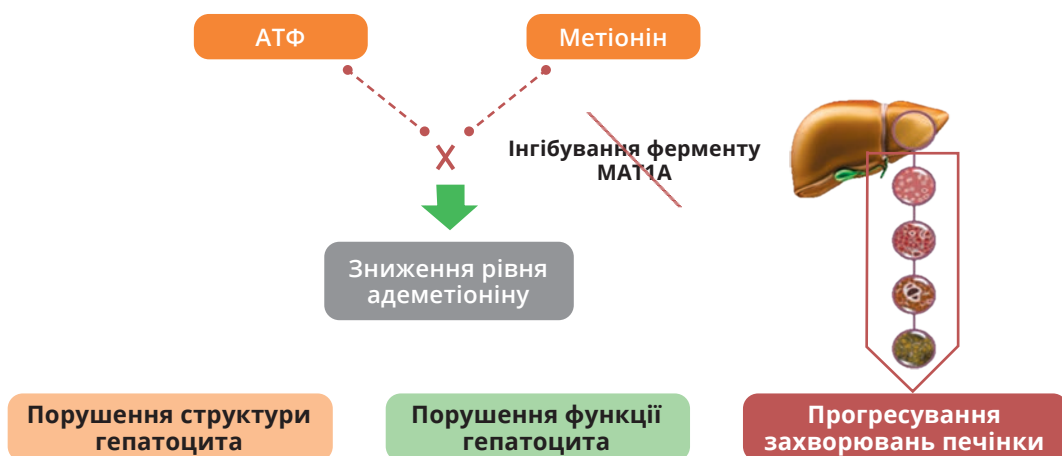


Рис. 1. Роль адеметіоніну в розвитку ХЗП

важливу тенденцію в покращенні прогнозу при застосуванні SAME (Гептрал®). Водночас при вилученні пацієнтів з тяжчим перебігом хвороби (клас С за Чайлдом – П'ю) різниця в досягненні кінцевої точки між пацієнтами, які отримували SAME (Гептрал®) і плацебо, ставала статистично достовірною: 12% проти 29% відповідно ($p=0,025$; рис. 2). У цій підгрупі також зафіксовано достовірне підвищення 2-річної виживаності в пацієнтів, які отримували SAME (Гептрал®), порівняно з плацебо ($p < 0,05$).

Наведені дані свідчать, що застосування SAME (Гептрал®) може позитивно впливати на довгостроковий прогноз у пацієнтів із ЦП, особливо на стадії компенсованого перебігу, та потенційно покращувати виживаність.

Після розбору клінічного випадку експертки перейшли до розгляду **алгоритму стратифікації** таких пацієнтів, який дає змогу своєчасно виявити просунуті стадії хвороби та вплинути на прогноз іще до розвитку декомпенсації.

Г.А. Соловйова наголосила, що останніми роками клінічні підходи до ведення пацієнтів із ЦП суттєво оновилися. Це знайшло відображення в провідних міжнародних настановах, зокрема рекомендаціях EASL (2018), консенсусі Baveno VII (2022), оновлених рекомендаціях AASLD (2023), а також у національних клінічних протоколах (2024).

Важливою особливістю є формування нової концепції компенсованої хронічної просунутої хвороби печінки (кХПХП), яка дає змогу відійти від традиційного поділу «є/немає ЦП» та сфокусуватися на більш ранніх стадіях прогресування фіброзу. Також

переосмислено роль ПГ, зокрема запроваджено поняття «клінічно значуща ПГ» (КЗПГ), яка визначає ризик декомпенсації й ускладнень. Саме поєднання цих двох концепцій (кХПХП та КЗПГ) лежить в основі сучасної стратифікації пацієнтів, визначення прогнозу й вибору тактики ведення.

Раніше для оцінювання тяжкості ЦП використовували шкалу Чайлда – Тюркотта – П'ю, яка дає змогу класифікувати пацієнтів за ступенем функціональної недостатності печінки. Однак її можливості щодо точного прогнозування виживаності обмежені. Попри це навіть у межах цієї шкали різниця в прогнозі є принциповою: при сумі балів < 5 середня тривалість життя становить близько 6,4 року, тоді як при ≥ 12 вона скорочується до ≈ 2 місяців.

Згодом у клінічну практику було впроваджено шкалу MELD, яка ґрунтується на визначенні об'єктивних лабораторних показників (білірубін, креатинін, міжнародне нормалізоване відношення) й дає змогу точніше оцінити ризик короткострокової летальності. За шкалою MELD прогноз 3-місячної виживаності визначають залежно від кількості отриманих балів: при значеннях < 10 летальність становить близько 4%, при 20-29 балах вона зростає до 76%, а при ≥ 40 сягає 100%.

Окрім прогностичних шкал, у клінічній практиці використовують неінвазивні індекси для первинної стратифікації фіброзу, зокрема FIB-4, APRI, оцінка фіброзу NAFLD (NFS), розрахунок яких проводять, використовуючи стандартні лабораторні показники (АСТ, АЛТ, тромбоцити, вік пацієнта). У разі отримання невизначених результатів застосовують візуалізаційну діагностику, насамперед еластографію печінки. Найширше використовується транз'єнтна

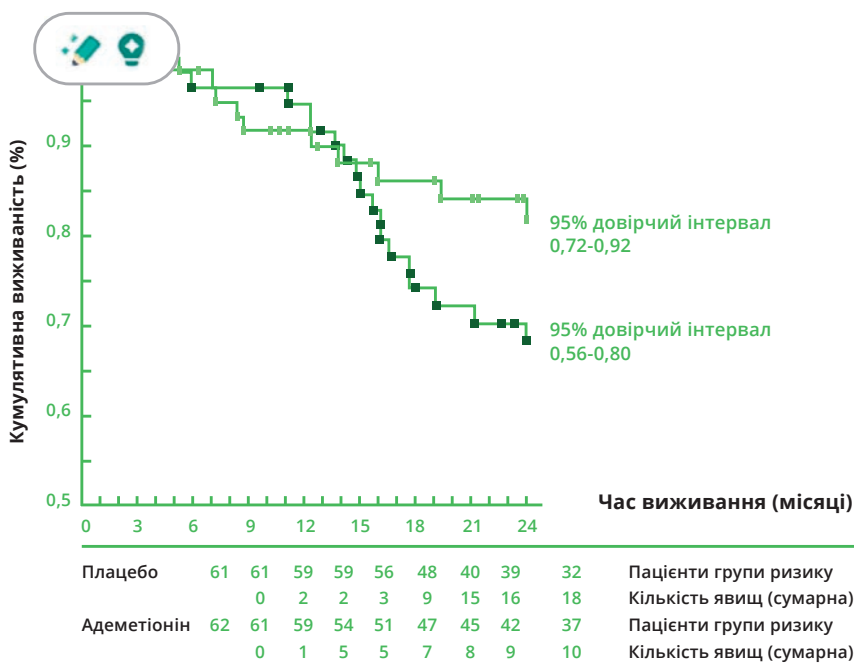


Рис. 2. Кумулятивна виживаність хворих на алкогольний ЦП на тлі приймання SAME (Гептрал®) або плацебо (Mato et al., 1999)

еластографія, котра допомагає кількісно оцінити ЖП та ступінь стеатозу (CAP). Магнітно-резонансна еластографія (MPE) забезпечує вищу точність оцінювання фіброзу, однак її застосування обмежене високою вартістю й невеликою доступністю. Додатково застосовуються комбіновані індекси (FAST, MAST, MEFIB), які поєднують лабораторні показники з даними еластографії та дають змогу точніше ідентифікувати пацієнтів з метаболічно-асоційованим стеатогепатитом і значущим фіброзом.

Зазначена поетапна стратегія неінвазивної діагностики чітко відображена в сучасних рекомендаціях. Зокрема, AASLD рекомендує використовувати сироваткові маркери як первинний інструмент скринінгу з подальшим застосуванням еластографії для уточнення стадії хвороби (рис. 3). Такий підхід дає можливість ефективно виключати пацієнтів з низьким ризиком, зменшувати потребу в інвазивних методах і водночас своєчасно виявляти осіб із просунутими стадіями фіброзу.

Н.В. Репіна зауважила, що інструментальна діагностика ЦП ґрунтується на поєднаному застосуванні декількох візуалізаційних методів, серед яких ключову роль у щоденній клінічній практиці має УЗД. Саме УЗД є першим і найдоступнішим методом, який дає змогу виявити морфологічні зміни печінки, ознаки ПГ й ускладнення ЦП. Базовий протокол дослідження включає оцінювання за принципом SSOTM (Size, Shape, Outline, Texture, Measurements – розміри, форма, контури, структура та кількісні показники). На ранніх стадіях хвороби зміни можуть бути мінімальними або відсутніми, що обмежує чутливість методу. Водночас у міру прогресування ЦП з'являються характерні сонографічні ознаки: порушення розмірів і співвідношення часток печінки, гепатомегалія на ранніх етапах і подальша атрофія, переважно правої частки, з відносним збільшенням хвостатої частки. Змінюється й форма печінки: характерним

є збільшення кута нижнього краю правої (>75°) та лівої частки (>45°), а також формування тупішого або, навпаки, загостренішого контуру при атрофії. Однією з найспецифічніших ознак є нерівність контуру печінки, що відображає вузлову перебудову паренхіми. Структура паренхіми печінки стає неоднорідною: підвищується ехогенність, з'являється грубозернистість, що відображає фіброз і жирову інфільтрацію. Однак на ранніх стадіях у частини пацієнтів (близько 30%) паренхіма може залишатися візуально незмінною. Додатково оцінюються непрямі ознаки ПГ: сплено-мегалія, розширення портальної та селезінкової вен, наявність колатерального кровообігу, асцит.

Важливо, що стандартний В-режим УЗД має обмежену точність у ранній діагностиці ЦП, тому його слід розглядати як частину комплексного підходу. Розширений протокол включає доплерографію для оцінювання судинної архітектури, контрастне УЗД (CEUS), а також ультразвукову еластографію, яка допомагає кількісно оцінити ЖП.

Еластографія є ключовим методом неінвазивного оцінювання фіброзу печінки, що дає змогу кількісно визначити жорсткість тканини та стратифікувати ризик прогресування хвороби. Найпоширенішою є транзйентна еластографія, котра забезпечує швидку й відтворювану оцінку (ЖП, кПа) та визначення стеатозу (CAP). Поряд з перевагами (доступність, стандартизованість) вона має деякі обмеження (відсутність візуалізації / зниження точності при ожирінні й асциті).

Еластографія зсувної хвилі дає змогу проводити вимірювання під візуальним контролем у реальному часі, що підвищує точність, але результати значною мірою залежать від оператора. MPE є найточнішою, оскільки оцінює великий об'єм тканини, однак обмежена високою вартістю та невеликою доступністю. Відносно новим напрямом є еластографія селезінки для оцінювання ПГ.

Додаткову роль у діагностиці ЦП відіграють томографічні дослідження. Магнітно-резонансна

Оцінювання стадії фіброзу

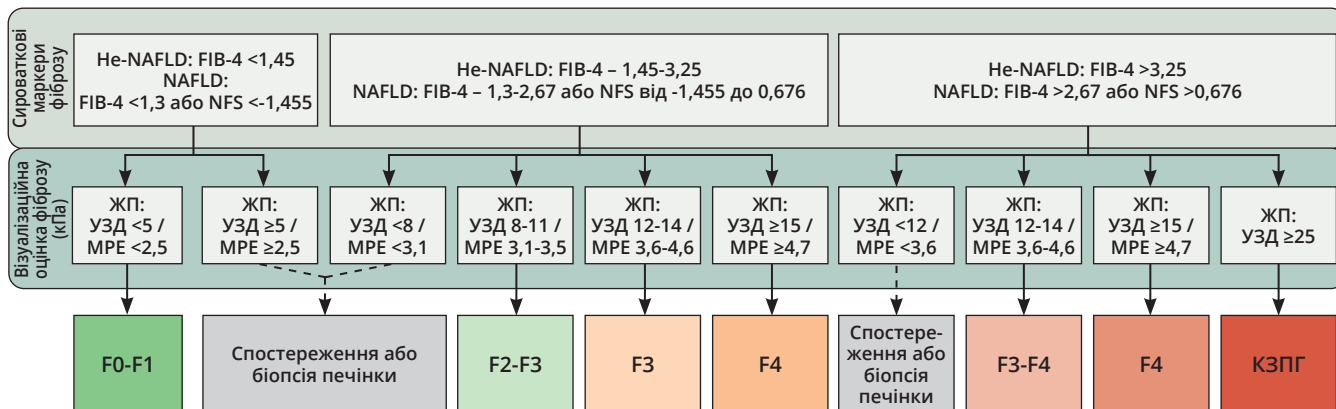


Рис. 3. Алгоритм AASLD неінвазивного оцінювання стадії фіброзу печінки

Примітка. F0-F4 – стадії фіброзу печінки за шкалою METAVIR.

томографія (МРТ) вважається одним з найінформативніших неінвазивних методів, оскільки дає змогу детально оцінити структуру печінки, виявити регенераторні та диспластичні вузли, кількісно визначити вміст жиру й заліза. Водночас МРЕ забезпечує високоточне оцінювання фіброзу. Комп'ютерна томографія (КТ) є доступним методом для оцінювання ускладнень ЦП, зокрема ПГ, колатерального кровообігу та тромбозів, а також широко використовується в діагностиці гепатоцелюлярної карциноми. Водночас обидва методи мають обмеження: високу вартість (МРТ), променеве навантаження (КТ) та необхідність застосування контрастних речовин.

Важливим напрямом інструментальної діагностики є оцінювання стану судинного русла печінки та портальної системи, оскільки саме вони відображають розвиток ПГ, ключового чинника декомпенсації ЦП. Провідну роль тут відіграє ультразвукова доплерографія (CDUS), котра дає можливість оцінити напрямок, швидкість і характер кровотоку. Основними ознаками ПГ є розширення портальної (>13 мм) і селезінкової (>11 мм) вен, зниження швидкості кровотоку та зміна його фазності. Важливе значення має й аналіз печінкових вен: перехід від трифазного до монофазного кровотоку асоціюється з прогресуванням фіброзу та погіршенням прогнозу. Додатково УЗД допомагає виявити колатерали, асцит і тромбози судин, що впливають на тактику ведення.

Професорка Г.А. Соловійова докладніше зупинялася на сучасній концепції кХПХП, яка принципово змінює підхід до розуміння та ведення пацієнтів з ХЗП. Її суть полягає у відході від традиційного підходу «є/немає ЦП» до іншої моделі, в якій ключовим є не сам факт ЦП, а ступінь фіброзу та його клінічні наслідки. У межах цієї концепції об'єднуються пацієнти з просунутим фіброзом (F3) і компенсованим ЦП (F4), оскільки саме на цьому етапі формується підвищений ризик розвитку ПГ та декомпенсації.

Ключовим елементом стратифікації є визначення КЗПГ, яка є основним предиктором розвитку ускладнень (асцит, кровотечі з варикозно розширених вен, печінкової енцефалопатії). Отже, сучасний підхід фокусується не лише на морфологічній стадії (фіброз), а й на функціональному стані: наявності або відсутності КЗПГ (табл.). Це дає змогу точніше прогнозувати перебіг хвороби й індивідуалізувати тактику ведення пацієнтів.

Практичним утіленням концепцій кХПХП та КЗПГ стали рекомендації консенсусу Baveno VII, які суттєво змінили підхід до стратифікації ризику й ведення пацієнтів з ХЗП. Ключовим положенням Baveno VII є можливість неінвазивного оцінювання КЗПГ. Хоча золотим стандартом залишається вимірювання градієнта тиску в печінкових венах, у рутинній практиці достатньо використання неінвазивних маркерів, зокрема показників еластографії печінки в поєднанні з рівнем тромбоцитів.

ТАБЛИЦЯ. Неінвазивна система діагностики кХПХП та КЗПГ (адаптовано за AASLD, 2023)

| ЖП (кПа) | Тромбоцити | Інтерпретація |
|----------|-------------------------------------|--------------------------|
| <10 | - | Немає кХПХП |
| 10-15 | - | Можлива кХПХП |
| 15-20 | якщо <110×10 ⁹ /л → КЗПГ | Висока ймовірність кХПХП |
| 20-25 | якщо <150×10 ⁹ /л → КЗПГ | кХПХП |
| >25 | незалежно | КЗПГ підтверджена |

Baveno VII пропонує чіткі порогові значення: низькі значення ЖП дають змогу виключити кХПХП, тоді як високі допомагають підтвердити наявність КЗПГ і визначити групу високого ризику декомпенсації (рис. 4).

Це дає змогу перейти від діагностики до дії: в пацієнтів з КЗПГ рекомендовано раннє призначення неселективних β-блокаторів (карведилол) для профілактики декомпенсації (рис. 4).

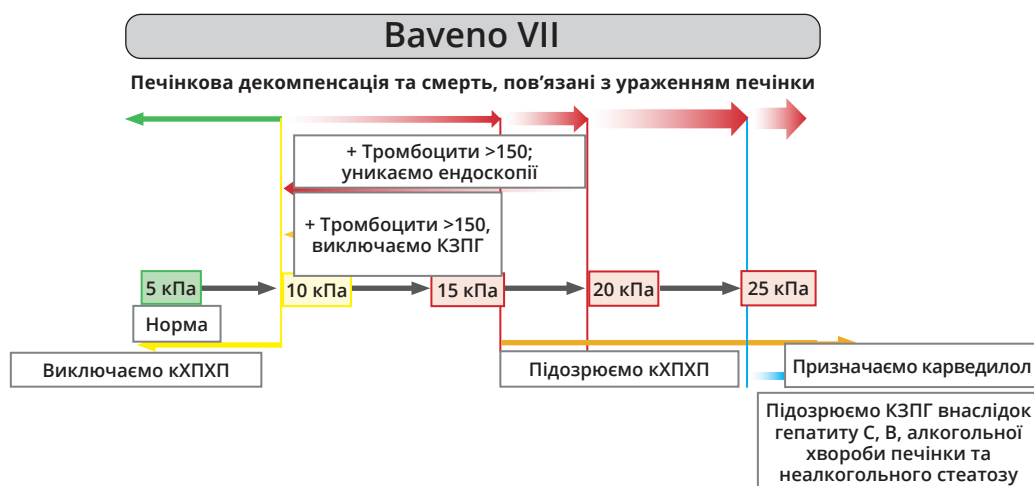


Рис. 4. Неінвазивний алгоритм оцінювання кХПХП та КЗПГ за Baveno VII

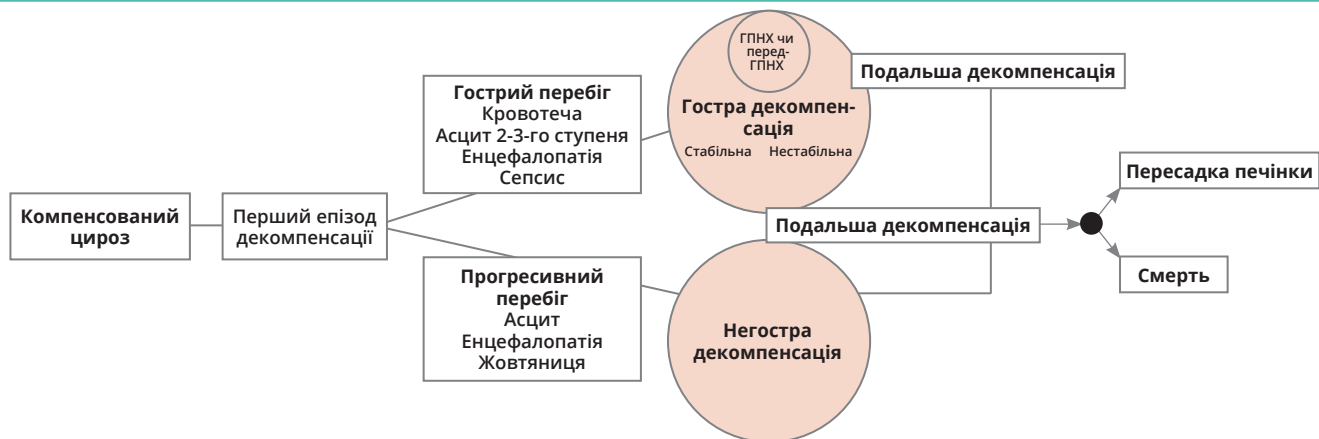


Рис. 5. Нова класифікація декомпенсованого ЦП

Отже, сучасні неінвазивні підходи допомагають не лише діагностувати КХПХП та визначити наявність КЗПГ, а й ідентифікувати пацієнтів з високим ризиком прогресування хвороби та розвитку ускладнень. Саме ці ризики реалізуються в клінічному перебігу ЦП, визначаючи його стадійність і прогноз.

Прогресування хронічного ураження печінки неминуче відображається в зміні клінічних стадій ЦП та розвитку декомпенсації. Традиційно виділяють компенсований і декомпенсований ЦП, однак сучасна класифікація деталізує цей розподіл на послідовні клінічні стадії, які відображають наростання ПГ та ризику ускладнень. Навіть за наявності варикозного розширення вен, за умови відсутності асцит/кровотеч, прогноз залишається відносно сприятливим: медіана виживаності перевищує 12 років. Переломним моментом є розвиток декомпенсації, яка маніфестує появою асцит, варикозної кровотечі або печінкової енцефалопатії. Саме цей етап супроводжується різким погіршенням прогнозу: медіана виживаності знижується до 2 років.

Водночас сучасна класифікація декомпенсованого ЦП розкриває його неоднорідність: виділяють стадію гострої декомпенсації, яка може супроводжуватися розвитком гострої печінкової недостатності на тлі хронічної (ГПНХ) з високою короткостроковою летальністю; розрізняють також повільніший варіант перебігу – негостру декомпенсацію (рис. 5). Перший епізод декомпенсації розглядають як критичну точку, після котрої значно зростає ризик повторних ускладнень і смертності. Подальше прогресування разом з повторними епізодами декомпенсації асоціюється з іще вищою летальністю, що підкреслює необхідність раннього виявлення пацієнтів групи ризику ще на стадії компенсації.

Подальша стратифікація пацієнтів з декомпенсованим цирозом дає змогу виділити групи з різним перебігом і прогнозом. Зокрема, виділяють три клінічні варіанти гострої декомпенсації: перед-ГПНХ (ризик розвитку ГПНХ протягом 90 днів), нестабільну декомпенсацію, що характеризується повторними

госпіталізаціями, та стабільну декомпенсацію, при якій протягом 90 днів не відбувається повторних подій. Найбільшу частку становлять пацієнти зі стабільною декомпенсацією (~58%), тоді як нестабільна декомпенсація та перед-ГПНХ спостерігаються рідше (22 і 20% відповідно).

Прогноз істотно відрізняється залежно від типу гострої декомпенсації: найнижча смертність характерна для стабільної декомпенсації (близько 10% протягом року), водночас у разі нестабільної вона зростає (~20-30%), а в пацієнтів з ГПНХ (особливо високих ступенів) досягає критичних значень, перевищуючи 50-80% упродовж перших місяців.

КЛЮЧОВІ ПРАКТИЧНІ МЕСЕДЖИ ВІД ЕКСПЕРТОК

Рання діагностика компенсованого ЦП визначає прогноз пацієнта й дає змогу впливати на перебіг хвороби. Сучасна стратегія виявлення таких хворих ґрунтується на неінвазивній діагностиці: одночасному використанні клінічних шкал, сироваткових маркерів і візуалізаційних досліджень, що допомагає точно визначити ризики та мінімізувати потребу в інвазивних утручаннях. Упровадження концепцій КХПХП та КЗПГ змінило підхід до ведення пацієнтів: ключовим є не лише ступінь фіброзу, а й наявність ПГ як предиктора декомпенсації. Саме перехід до декомпенсації є критичною точкою, що супроводжується різким погіршенням виживаності, особливо при розвитку ГПНХ.

У хворих на КХПХП особливо важливим є вплив на патогенетичні механізми ураження печінки. Зниження рівня адеметіоніну при ХЗП та ВПХ асоціюється з прогресуванням ушкодження гепатоцитів і фіброзу. Застосування SAME (Гептрал®) сприяє відновленню метаболічних процесів у печінці, покращенню її функціонального стану та потенційно поліпшує виживаність пацієнтів.



Посилання на трансляцію Школи.