

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КАТЕДРА ПО ГАСТРОЕНТЕРОЛОГИЯ
УМБАЛ „ЦАРИЦА ЙОАННА – ИСУЛ“
Ръководител: Проф. д-р. Б. Владимиров

д-р. Климента Николаева Герджикова

Антивирусна терапия
при пациенти с хепатоцелуларен карцином

Автореферат

за присъждане на научно-образователна степен

„Доктор“

Научна специалност: Гастроентерология

Научен ръководител

проф. д-р Йордан Георгиев Генов, д.м.н

Официални рецензенти:

проф. Борислав Георгиев Владимиров, д.м.н.

доц. Ирина Иванова Иванова, д.м.н.

София, 2021

Съдържание

1	ВЪВЕДЕНИЕ	6
2	ЗАДАЧИ	7
3	ПАЦИЕНТИ	7
4	МЕТОДИ	8
4.1	Общи клинико-лабораторни и инструментални методи	8
4.2	Методи, свързани с диагнозата на вирусната инфекция	8
4.3	Методи, свързани с оценката на чернодробната болест при пациентите с вирусни хепатити	9
4.4	Методи, свързани с диагнозата на НСС при пациенти с вирусни хепатити ...	10
4.5	Методи, свързани с лечението на вирусните хепатити	10
4.6	Методи, свързани с лечението на НСС	10
4.7	Методи, свързани с проследяването на пациенти с вирусни хепатити	11
4.8	Методи, свързани с проследяването на тумора	12
4.9	Установяване на ко-екзистентни тумори при пациенти с СНВ и СНС	12
4.10	Методи, свързани със статистическия анализ	13
5	РЕЗУЛТАТИ	15
5.1	Пациенти със СНС, лекувани с DAAs	15
5.2	Ефективност на антивирусното лечение при пациенти със СНС	20
5.3	Хепатоцелуларен карцином при пациенти с СНС	32
5.4	Рецидиви при пациенти със СНС НСС	41
5.5	Екстрахепатални неоплазии при пациенти с СНС	48
5.6	Преживяемост при пациенти с СНС цироза и СНС НСС	54
5.7	Пациенти с СНВ, лекувани с NAs	63
5.8	Ефективност на антивирусното лечение при пациенти с СНВ	71
5.9	Безопасност на лечението с NAs	85
5.10	Хепатоцелуларен карцином при пациенти с СНВ	90
5.11	Рецидиви при пациенти с СНВ НСС	96
5.12	Екстрахепатални неоплазии при пациенти с СНВ	105
5.13	Преживяемост при пациенти с СНВ Сi без и с НСС	112
6	ОБСЪЖДАНЕ	123
6.1	Хепатит С	123
6.2	Хепатит В	131
7	ИЗВОДИ	141
8	ПРИНОСИ	142

9	ПУБЛИКАЦИИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.....	143
10	НАУЧНИ ДОКЛАДИ.....	144

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

на кирилица:

БО: биохимичен отговор

ВО: вирусологичен отговор

ВР: вирусологична резистентност

ЗД тип II: захарен диабет тип II

КК: креатин киназа

КР: късен рецидив

НЛР: нежелани лекарствени реакции

НСПВС: нестероидни противовъзпалителни средства

ПХ: портална хипертония

РР: ранен рецидив

СЗО: Световна здравна организация

СО: серологичен отговор

СП: стандартно питие

на латиница:

ALT: аланин аминотранфераза

cccDNA: ковалентно свързана циркулярна ДНК

СЕ-СТ: контраст-усилена компютърна томография

CEUS: контраст-усилена абдоминална ехография

СНВ: хроничен вирусен хепатит В

СНС: хроничен вирусен хепатит С

CRN: коло-ректална неоплазия

СТР: Child-Pugh score

DAAs: директно действащи антивирусни средства

DCV: Daclatasvir

DLBCL: дифузен В клетъчен лимфом

EASL: Европейска асоциация за изучаване на черния дроб

EBV: Elbasvir

EHN: екстрахепатална неоплазия

ETV: Entecavir

EA: етанолова аблация

ЕoTR: ранен вирусологичен отговор

FDA: Агенция за контрол на храните и лекарствата на САЩ

FFA: свободни мастни киселини

FIB 4: индекс определяне на фиброза
GLE: Glecaprevir
GSR: генотип-специфичен режим
GT: генотип
GZR: Grazoprevir
HBV DNA: вирусна ДНК на хепатит В
HBV: вирусна инфекция с хепатит В
HCC: хепатоцелуларен карцином
HCV RNA: вирусна РНК на хепатит С
HCV: вирусна инфекция с хепатит С
HPV: човешки папилома вирус
HVPG: градиент на порталното венозно налягане
IFN: интерферон
INR: международно нормализирано отношение
ISG: гени, стимулирани от интерферон
LAT: локална аблативна терапия
LdT: Telbivudine
LDV: Ledipasvir
LMV: Lamivudine
LR: чернодробна резекция
LRT: локо-регионална терапия
LT: чернодробна трансплантация
LTP: локална туморна прогресия
MELD: model for end-stage liver disease
MetS: метаболитен синдром
MWA: микровълнова аблация
NAs: нуклео(з)тидни аналози
NHL: нова хетеротопна лезия
NIs: нуклео(з)тидни инхибитори
NNIs: ненуклео(з)тидни инхибитори
NTR: нетранслиращи се региони
PCR: полимеразно-верижен метод
PGR: пангенотипен режим
PIB: Pibrentasvir
PIs: протеазни инхибитори

Plts: тромбоцити
PrOD: Paritaprevir, Ritonavir, Ombitasvir, Dasabuvir
PrVR: забавен вирусологичен отговор
PVR: частичен вирусологичен отговор
RASs: резистентност-асоциирани субституции
RBV: Ribavirin
RCT: рандомизирано клинично проучване
RFA: радиофреквентна аблация
RFT: време, свободно от рецидив
ROS: реактивни кислородни радикали
RVR: бърз вирусологичен отговор
SOF: Sofosbuvir
SVR 12/24/48: траен вирусологичен отговор
TAF: Tenofovir alafenamide fumarate
TDF: Tenofovir disoproxil fumarate
TGF β : тумор-растежен фактор β
TNF α : тумор-некротизиращ фактор α
TACE: трансартериална хемоемболизация
ULN: горна референтна граница
VB: варицеална хеморагия
VEGF: съдов ендотелен растежен фактор
VEL: Velpatasvir
VO: варици на хранопровода
VOX: Voxilaprevir

1 ВЪВЕДЕНИЕ

Към днешна дата с HBV в света живеят 400 млн. пациенти, а с HCV – 170 млн. Това са общо 7.0% от глобалното население. Цирозата е част от естествената прогресия на хроничните В и С вирусни хепатити. Еволюцията на антивирусното лечение достигна до етап, в който превенцията на цирозата е възможна. Това е съвсем достъпно за нуклео(з)тидните аналози (NAs), които трайно потискат HBV, а в някои случаи го елиминират и за директно действащите антивирусни средства (DAAs), ерадикиращи HCV в > 95.0% от случаите. (59)

Всяка година обаче до цироза достигат около 20 млн. от болните с СНВ и 8 млн. от тези с СНС. Цирозата е болестен етап с рядка реверсия и очакван аванс. Цирозата е и пререквизитът за появата на хепатоцелуларен карцином (HCC). Всяка година > 1 млн. циротици влизат в медицинските регистри като онкологично болни – пациенти с HCC.

В настоящата дисертация разглеждаме точно тези болни – с СНВ и с СНС с вече формирана цироза. Част от тях авансират до HCC преди започването на антивирусното лечение, други – на фона на лечението. Проследихме влиянието на антивирусната терапия при пациентите в последния етап на болестта – HCC. Хепатоцелуларният карцином е най-сериозният проблем при вирусните В и С хепатити, който стои за решаване и пред българските хепатогастроентеролози.

ЦЕЛ

Да се изследва ефективността на антивирусното лечение при пациенти с хепатоцелуларен карцином с хепатит В и С вирусна етиология.

2 ЗАДАЧИ

1. Установяване на ефективността на антивирусната терапия при пациенти с НСС с хепатит С вирусна етиология.
2. Изследване на риска от появата на НСС при нелекувани и лекувани с DAAs пациенти с хепатит С вирусна етиология.
3. Изследване на риска от поява на рецидиви на НСС при пациенти с хепатит С вирусна етиология след лечение с DAAs.
4. Установяване на екстрахепатална онкогенност и коекзистенцията ѝ с НСС при пациенти с хепатит С вирусна етиология, лекувани с DAAs.
5. Изследване на преживяемостта при пациенти с хепатит С вирусна етиология, лекувани с DAAs.
6. Установяване на ефективността и безопасността на антивирусната терапия с NAs при пациенти с НСС с хепатит В вирусна етиология.
7. Изследване на риска от появата на НСС при нелекувани и лекувани с NAs пациенти с хепатит В вирусна етиология.
8. Изследване на риска от поява на рецидиви на НСС при пациенти с хепатит В вирусна етиология, лекувани с NAs.
9. Установяване на екстрахепатална онкогенност и коекзистенцията ѝ с НСС при пациенти с хепатит В вирусна етиология, лекувани с NAs.
10. Изследване на преживяемостта при пациенти с хепатит В вирусна етиология, лекувани с NAs.

3 ПАЦИЕНТИ

С оглед удовлетворяване на целта и задачите в дисертационния труд са включени следните групи пациенти:

1. Пациенти с СНВ цироза (Сi), лекувани с NAs.
2. Пациенти с СНВ Сi и НСС, лекувани с NAs.

Неоплазията при част от пациентите в тази група е диагностицирана преди старта на лечението с NAs. При останалите пациенти се открива в хода на провежданото лечение с NAs.

1. Пациенти с СНС Сi, лекувани с директно-действащи антивирусни средства (DAAs).
2. Пациенти с СНС Сi и НСС, лекувани с DAAs.

Неоплазията при всички болни в тази група е диагностицирана преди старта на лечението с DAAs. При тях първо се проведе терапия на НСС. Лечението с DAAs започна най-малко 6 м. след установената ефективност на терапията по повод НСС. Не бе диагностициран случай на НСС, възникнал в хода на или след терапията с DAAs за периода на проследяване на пациентите.

4 МЕТОДИ

4.1 Общи клинично-лабораторни и инструментални методи

1. Анамнестични данни и физикален преглед в Клиника по Гастроентерология на УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“.

2. Лабораторни изследвания (хематологични, биохимични параметри, хормонални изследвания), необходими за прецизирането на диагнозата и оценка на общия статус на пациентите: наличието, степента прогресия и тежестта на чернодробната болест, изработени в Клинична лаборатория на УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“, с началник д-р А. Бебран.

3. Образни и инструментални изследвания за допълнителна информативност по отношение общия статус, придружаващия морбидитет, наличието на екстрахепатални усложнения. Рентгенография на бял дроб и електрокардиография са проведени при всички пациенти. По преценка при част от тях са осъществени консултации с други специалисти (кардиолог, пулмолог, ендокринолог, нефролог, хирург, дерматолог и алерголог) в УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“

4.2 Методи, свързани с диагнозата на вирусната инфекция

Серологичните и вирусологични изследвания са извършени в Лаборатория по микробиология и вирусология на УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“ с началник доц. д-р Р. Вачева-Добревска, биолог М. Четирска и вирусолог Б. Асенова.

Серологичната диагноза е базирана на анализ на HBsAg (вкл. количествен), HBeAg, anti-HBs, anti-HBe, anti-HBc, anti-HDV и anti-HCV.

Серологичният профил при пациентите е определен чрез хемилуминисцентна технология (СМІА) на апарат ARCHITECT Abbott. Принципът на метода се основава на свързването на търсения антиген или антитяло с микрочастици, предварително натова-рени с комплементарно антитяло или антиген и последващо им свързване с акридин-белязан конюгат. След взаимодействие с Trigger и Pre-Trigger се генерира хемилуминисцентен сигнал с определен интензитет, който се измерва. При качествените тестове присъствието или отсъствието на търсените антигени или антитела се определя чрез сравняване на хемилуминисцентния сигнал в реакцията с cut off сигнала, определен по време на калибрацията на теста. Резултатът е положителен, ако хемилуминисцентния

сигнал е равен или по-висок от cut off сигнала. При количествените тестове концентрацията на търсените антигени или антитела се определя според предварително генерирана калибрационна крива.

Вирусологичната диагноза е базирана на in vitro метод – полимеразно-верижна реакция в реално време (RT-PCR), комбинирана с флуоресценция за количественото определяне на HBV DNA и HCV RNA, респ. Използван е Abbott Real Time PCR с най-ниско ниво детекция за HBV DNA < 10 IU/ml и за HCV RNA < 12 IU/ml.

Генотипирането се базира на in vitro RT-PCR тест, комбиниран с флуоресценция, който изследва високо консервативни участъци от генома за определянето на респективно: 1, 2, 3, 4, 5 и 6-ти генотип и субтипозите 1a и 1b на HCV. Генотипирането изисква вирусемия > 500 IU/ml.

4.3 Методи, свързани с оценката на чернодробната болест при пациентите с вирусни хепатити

1. Абдоминална ехография в B-mode, Color-Doppler, Power-Doppler, B-flow, контрастно-усилена ехография чрез Philips IU 22, GE LOGIQ S8, GE LOGIQ E9 – Клиника по Гастроентерология на УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“. Проследени са наличието и степента на морфологични промени в черния дроб, прогресията и усложненията, прецизиран е ехографският статус на останалите абдоминални органи.

2. Чернодробна биопсия под ехографски контрол за хистологичната оценка на чернодробната болест, по установен протокол в Клиниката по Гастроентерология на УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“. Хистологичното стадиране и градиране е извършено по METAVIR, проведено и анализирано в Отделение по Патология на УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“ със завеждащ лекар д-р И. Терзиев.

3. Неинвазивна оценка на фиброза чрез FIB-4, обединяващ показателите AST, ALT, Plts и възрастта, калкулиран чрез следните формули:

FIB-4: <https://www.mdcalc.com/fibrosis-4-fib-4-index-liver-fibrosis>

FIB-4: Score = (възраст*AST)/(Plts*√(ALT))

4. Езофагогастродуоденоскопия за определяне на наличието, градиране и оценка на компликациите на портална хипертония: портална хипертензивна гастропатия, езофагеални, стомашни и гастро-езофагеални варици: проведени от проф. Б. Владимиров, д-р И. Лютаков, д-р С. Чурчев, д-р Н. Кашукеева, д-р Я. Валериева.

5. Стадирането на чернодробната цироза е базирано на общоприетите класификации CTP и MELD score.

4.4 Методи, свързани с диагнозата на НСС при пациенти с вирусни хепатити

1. Абдоминална ехография – Клиника по Гастроентерология на УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“ (локализация, размер, брой на лезиите).
2. CEUS със Sulfur Hexafluoride по установен протокол, съответен на препоръките на EFSUMB и БАУМ – Клиника по Гастроентерология УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“ – д-р Р. Митова, проф. Й. Генов.
3. CE-CT и CE-MR – Отделение по образна диагностика на УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“ от доц. П. Гецов.
4. Биопсия на тумора под ехографски контрол в Клиника по Гастроентерология на УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“.
5. Хистологично и имунохистохимично изследване на тумора – Отделение по Патология на УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“.
6. Стадиране на НСС според BCLC класификация.

4.5 Методи, свързани с лечението на вирусните хепатити

1. Лечение на СНВ с: високобарьерни NAs: TDF 245 mg и ETV 0.5 mg или 1.0 g и нискобарьерни NAs: LMV 100 mg и LdT 600 mg.
2. Лечение на СНС с:
 - Pegylated interferon alfa-2a (PegIFN alfa-2a) 180 микрограма, комбиниран с Ribavirin (RBV), според телесната маса и генотипа (общо 14 пациенти)
 - Безинтерферонови режими: DAAs (генотип-специфични или пангенотипни комбинации, съчетани или не с RBV) според препоръките на EASL, БГДЕ и изискванията на НЗОК.

4.6 Методи, свързани с лечението на НСС

1. Локално аблативно лечение на НСС:
 - eRFA: перкутанна радиофреквентна аблация с многоосев перфузиран апликатор. Използван е генераторът RITA 1500X (AngioDynamics), IntelliFlow перисталтична инфузионна помпа и перфузирани 14G апликатори StarBurst (XL, XLI Enhanced или Talon) с размер 15 и 25 см.
 - MWA: перкутанната микровълнова аблация с генератор MedWaves' Ave Cure и апликатори 14 G или Solero с апликатори с вътрешно охлаждане.
 - EA: етанолова аблация с 95-99% етилов алкохол чрез инструмент за етанолово инжектиране със странични отвори.

Локалната аблативна терапия, според прилаганата техника, се осъществява по установените протоколи за лечение на чернодробните тумори в Клиника по Гастроентерология на УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“

2. Чернодробна резекция (LR) – в Клиника по хирургия на УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“, Втора хирургична клиника на УМБАЛСМ „Н.И. Пирогов“
3. Трансартериална хемоемболизация (TACE) – УМБАЛ „Св. Ана“
4. Онкологично лечение с TKI (Sorafenib) в онкологичните центрове по местоживеене.

4.7 Методи, свързани с проследяването на пациенти с вирусни хепатити

4.7.1 Проследяване на пациенти с СНВ – както следва:

– На всеки 3 месеца се изследват клинично-лабораторни параметри, серумното ниво на HBV DNA, anti-HCV, anti-HDV.

– На всеки 6 месеца се изследва HBeAg/antiHbe.

– На всеки 12 месеца се определя количествено серумното ниво на HBsAg и при показания anti-HBs.

Вирусологичен отговор се дефинира с неоткриваемостта на HBV DNA на 48-ма седмица от началото на терапията. ВО в нашето изследване е интерпретиран спрямо дефиницията за ВО на EASL: HBVDNA < 10 UI/ml, измерена с Real Time PCR с ниво детекция за HBV DNA < 10 IU/ml. *Закъснелият отговор* (PrVR) настъпва в рамките на обсервативния период, но се очаква едва след 12-тия месец от старта на антивирусното лечение. Частичен е ВО при пациентите с редуцирана на фона на лечение, но откриваема вирусемия (> 10 IU/ml).

Пациентите бяха проследявани за потенциалната поява на *вирусологичен пробив*, определен с повишението на HBV DNA > 1 log₁₀ в сравнение с нейната най-ниска стойност, установена по време на лечението. При съдействащ на лечението пациент, вирусологичният пробив се дължи най-често на *вирусологична резистентност* (ВР) към прилагания нуклео(з)тиден аналог, което налага нейното уточняване. ВР при пациентите с СНВ е изследвана в Лаборатория по молекулярна диагностика на УМБАЛ „Св. Иван Рилски“, София. При детекция на ВР в хода на лечението, довелия до резистентност NAs е заменян с TDF или ETV.

Подлежащата чернодробна болест се проследява на всеки 3 месеца в хода на лечението с NAs. Пациентите се проследяват за поява на НСС според препоръките на EASL и EFSUMB.

4.7.2 Проследяване на пациенти с СНС в зависимост от терапевтичния режим

Проследяването се осъществява както следва:

– В хода на лечението и в зависимост от неговата продължителност на: 2, 4, 8, 12, 24-та седмица се изследват пълни клинично-лабораторни параметри.

– На *4-та седмица* се изследва ранен вирусологичен отговор (RVR) с количествено определяне на HCV RNA. За постигнат RVR се приема неоткриваемост на HCV RNA, измерена с Real Time PCR с ниво детекция < 12 IU/ml. Допълнително се правят серологични изследвания за изключване на ко-инфекция.

– На *8, 12, 24-та седмица* (в зависимост от продължителността на терапията), се изследва вирусологичният отговор в края на лечението (ЕoTR). За постигнат ЕoTR се приема неоткриваема HCV RNA.

– *Траен вирусологичен отговор* се дефинира с неоткриваема HCV RNA на 12-та седмица (SVR12) или 24-та седмица (SVR24) след края на лечението. Последното измерване на вирусологичния отговор е на 12-тия месец след края на лечението с DAAs (SVR 48).

– *Вирусологичният неуспех* е откриваемостта на HCV RNA при лекувани с DAAs пациенти. Той е резултат от *вирусологичен пробив*, настъпил по време на терапията с DAAs или на *вирусологичен релапс*, регистриран след края на лечението (SVR12, SVR24, SVR 48), след вече постигнат по време на терапията вирусологичен отговор (RVR, ЕoTR). При релапсиралите пациенти са анализирани адхерентността и лекарствените взаимодействия с потенциален ефект върху релапса. Проведено е повторно гено и субгенотипиране (въпреки некатегоричността му за изключването на реинфекция при непроменен генотип и субтип).

Скринингът за НСС при пациентите с цироза след антивирусно лечение продължава на всеки 3 месеца.

4.8 Методи, свързани с проследяването на тумора

1. Проследяването след лечение на тумора се провежда на 3 месечни интервали чрез контраст-усилен образен метод – CEUS и при необходимост CE-CT или CT-MR.

4.9 Установяване на ко-екзистентни тумори при пациенти с СНВ и СНС

Диагнозата и лечението на ко-екзистентните тумори е осъществено в колаборация със съответните специалисти.

Пациенти с ко-екзистентна онкогенност са тези, при които освен НСС се установява и друг екстрахепатален тумор, дефиниран и оценен според критериите на Warren и Gates:

1. Всяка една от лезиите е хистологично определена като малигнена: и двата тумора са първични.
2. Изключен е метастатичният им генезис.
3. Всяка една от неоплазиите води началото си от различен орган.

Ко-екзистентната онкогенност е синхронна, когато появата на извънчернодробния тумор предхожда най-малко с 6 м. изявата на НСС. Тя е метахронна, ако диагноза на извънчернодробната неоплазма е поставена 6 м. след установяването на НСС. (205)

4.10 Методи, свързани със статистическия анализ

За обработка на данните от проучването, свързано с дисертационната работа, беше използвана версията на SPSS – SPSS Windows 13, SPSS Windows 23.

4.10.1 Описателни методи и методи за оценка (Описателна статистика)

4.10.1.1 Вариационен анализ на количествени променливи

- средна стойност;
- стандартно отклонение;
- стандартна грешка на средната;
- 95% доверителен интервал на средната;
- минимум;
- максимум.

4.10.1.2 Честотен анализ на качествени променливи (номинални и рангови)

- абсолютни честоти;
- относителни честоти (в проценти);
- кумулативни относителни честоти (в проценти).

4.10.1.3 Графични изображения

4.10.2 Методи за проверка на хипотези

4.10.2.1 Непараметрични методи

1. Метод хи-квадрат (Chi-square test) или неговия вариант точен тест на Фишер (Fisher's exact test) – търсене на връзка между две качествени променливи.

2. Методи на Колмогоров-Смирнов (Kolmogorov-Smirnov) и Шапиро-Уйлк (Shapiro-Wilk) – проверка за нормалност на разпределението на количествена променлива

3. Метод на Ман-Уйтни (Mann-Witney) – сравняване на две групи на една количествена променлива, когато разпределението не е нормално. Тестът проверява дали ранговете за двете групи са статистически значимо различни. При някои условия с теста на Ман-Уйтни се сравняват техните медиани (за разлика от Т-теста).

4. Тест на Крускал-Уолис – сравняване на повече от две независими групи по отношение на характеристиките на количествена променлива, която няма нормално разпределение. Тестът на Крускал-Уолис проверява за равенство на разпределенията между групите (които са три и повече), а не равенство на средноаритметичните стойности за групите. Когато тестът е статистически значим, за да се определи кои групи са

статистически значимо различни се правят допълнителни *posthoc* теста на Ман-Уитни по един за всяка двойка от групите като за целта се използва коригираната стойност на Бонферони.

5. Тест на Уилкоксън. Знаковият рангов тест на Уилкоксън (Wilcoxon signed ranks test) се използва при сравняването на **(а)** свързани двойки, **(б)** когато отговорите на респондентите са измерени в два случая (Време1 и Време2) или **(в)** при две различни условия (например: предтест, следтест). Той е непараметричната алтернатива на t-теста за корелирани извадки, който вместо да сравнява средноаритметичните преобразува стойностите на променливата в рангови и сравнява средните рангове за Време1 и Време2 или Условие1 и Условие2.

4.10.2.2 Парметрични методи

1. Т-критерий на Стюдент за независими извадки. Сравнява средните стойности на нормално разпределена количествена променлива в две групи на една качествена променлива.

4.10.3 Други методи

4.10.3.1 Анализ на преживяемост

1. Метод на Kaplan-Meier
2. Log Rank тест.
3. Кокс регресионен анализ
4. Таблици за продължителност на живота (Life tables)

4.10.3.2 РОК анализ

РОК анализът определя дали дадена количествена променлива може да служи като предиктор на дихотомна качествена променлива (например болен или здрав) и ако отговорът е може, то тогава се определя оптимална точка на прекъсване (cut-off) на стойностите на количествената променлива, така че над (или под) тази стойност са рисковете значения.

4.10.3.3 Логистичен регресионен анализ

Логистичният регресионен анализ дава възможност да се търси връзка между една качествена дихотомна променлива (резултативна променлива) и една или повече променливи (фактори), които могат да са както качествени, така и количествени.

4.10.3.4 Комбинация от рок анализ и логистична регресия

Чрез РОК анализа от количествената променлива се формира нова качествена променлива (дихотомизиране), като се използва оптималната точка на прекъсване и тази променлива се използва като фактор за логистичния регресионен анализ.

Използваното от нас критично ниво на значимост е $\alpha = 0.05$, което може да се промени, когато се налага да се използва поправката на Бонферони. Съответната нулева хипотеза се отхвърля, когато Р стойността (P-value) е по-малка α .

Статистическият анализ е изготвен от доц. м. Вуков и д-р К. Герджикова.

5 РЕЗУЛТАТИ

5.1 Пациенти със СНС, лекувани с DAAs

За периода януари 2015 – март 2020 г. в Клиниката по Гастроентерология на УМ-БАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“ с DAAs са лекувани **85 пациенти с СНС цирроза, от които 59 (69.4%) нямат карцином (група СНС Сi) и 26 (30.6%) имат НСС (група СНС НСС).**

5.1.1 Пациенти с СНС Сi

Клиничните характеристики на пациентите със СНС Сi са представени в **таблица 2.**

2.

Табл. 2 Основни характеристики на пациентите с СНС Сi

Параметър	Стойност
Брой пациенти	59
Възраст	62.2 г. \pm 13.61 (30-83 г.)
< 40 г.	8.5% (n = 5)
> 40 г. \leq 59 г.	28.8% (n = 17)
> 60 г.	62.7% (n = 37)
Пол	Мъже: 44.1% (n = 26) Жени: 55.9% (n = 33)
Генотип	GT1: 15.3% (n = 9) GT1a: 8.5% (n = 5) GT1b: 71.2% (n = 42) GT3: 3.4% (n = 2) GT4: 1.7% (n = 1)
Изходна HCV RNA	1 023 856 IU/ml \pm 1 611 272 IU/ml (3 033 - 8 146 853 IU/ml)
DAAs терапия	Генотип-специфичен режим: 73.9% (n = 51) Пангенотипен режим: 11.6% (n = 8)

Параметър	Стойност
	RBV съдържащ режим: 24.6% (n = 17)
Терапия с IFN (неуспешна)	5.1% (n = 3)
СТР А	72.9% (n = 43)
СТР В	27.1% (n = 16)

Режимът продължава дванадесет седмици при 52 пациенти (96.3%), 24 седмици - при 5 пациенти (8.5%) и 8 седмици при един пациент. Неуспешно лекуваните с IFN + RBV сред болните са 5.1 %.

Средният FIB 4 score е 6.23 ± 4.65 (0.67-23.8). Двадесет от пациентите в групата (35.1%) са в категория FIB 4 < 3.25 , при останалите FIB 4 е > 3.25 (64.9%, n = 39). Средният MELD скор е 10.64 ± 3.25 (6-18), 69.5% са с MELD < 12 .

Портална хипертония се доказва при 69.5% (n = 41/59) от болните с СНС Сi. Тя е високостепенна (VO gr. III-IV) при 16.9% от тях (10/59).

Метаболитен синдром (MetS) има при 21.7%. Диагностицирани със ЗД тип II са 15 болни (25.4%), лечението е с Metformin при 40% (n = 6) и с Insulin mixture – при 33.3% (n = 5).

Болните, съобшили за етанолова употреба в групата са 25.4% (15/59). Най-разпространеният прием е > 2 стандартни питиета (СП) дневно при 53.0%. Една трета са с над 20 годишна давност на етилизма. След първата хоспитализация в трайна абстиненция останаха 53.3% от тези болни (8/15). Пушачите са 28.8% (17/59). Преобладават тези с до 20-годишна давност на табакизма (58.9%). По-голямата част от тях пушат над 20 цигари дневно (70.6%).

5.1.2 Пациенти с СНС НСС

Клиничните характеристики на пациентите с СНС НСС са представени в **таблица 3**. Лекуваните с DAAs са 88.5% (23/26), като лечението при 87.0% от тях е продължило 12 седмици (20/23).

Средните стойности на FIB-4 са 7.38 ± 4.5 (1.59-21.43). В категория FIB 4 < 3.25 попадат трима болни (11.5%), по-големият дял са с FIB 4 > 3.25 : n = 23, (88.5%).

Средната стойност на MELD е 12.0 (6-20). Четиринадесет пациенти (53.4%) попадат в MELD категория:12-18.

Портална хипертония се открива при 92.0%: тя е високостепенна (VO gr. III-IV) при 43.5% (n = 10). MetS придружава 34.5% от СНС НСС болните (9/26), ЗД тип II се установи при 38.5% (n = 10), половината от които се лекуват с Insulin mixture (5/10).

Табл. 3 Основни характеристики на пациентите със СНС НСС

Параметър	Стойност
Брой пациенти	26
Възраст	64.9 г. ±12.3 г. (42-82 г.)
< 40 г.	-----
> 40 г. ≤ 59 г.	30.8% (n = 8)
> 60 г.	69.2% (n = 18)
Пол	Мъже: 61.5% (n = 16) Жени: 38.5% (n = 10)
Генотип	GT1: 42.3% (n = 11) GT1a: --- GT1b: 57.7% (n = 15) GT3: --- GT4: ---
Изходна HCV RNA	1 417 953 IU/ml ±1 378 735 IU/ml (3 072-4 760 000 IU/ml)
DAAs терапия	Генотип-специфичен режим: 88.5% (n = 23) Пангенотипен режим: ----- RBV-съдържащ режим: 26.9% (n = 7)
Терапия с IFN (неуспешна)	19.2% (n = 5)
Терапия с IFN (успешна):	11.5% (n = 3)
СТР А	64% (n = 16)
СТР В	32% (n = 8)
СТР С	8% (n = 2)

Почти половината от пациентите (46.2%) са с анамнеза за алкохолна консумация (n = 12), при трима от тях приемът е с над 20 годишна давност, най-често съобщаваната употреба е 2 СП дневно (65.0%). Трайно абстинентни по време на проследяването останали са 66.6% (8/12) от съобщилите някогашна употреба. Пушачите с СНС НСС са

30.1% (8/26), половината от които пушат < 20 цигари дневно за период ненадвишаващ 20 години (50.0%, 4/8).

Основните характеристики на тумора при пациентите с СНС НСС са представени в **табл. 9**.

5.1.3 Сравнителен анализ между болните с СНС Сi и СНС НСС

Анализът се проведе с непараметрични тестове: Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk, Chi-Square test, Mann-Whitney U test с цел откриването на различия със статистическа значимост между двете групи спрямо следните параметри. (**табл. 4**)

Възраст – не се установиха статистическа разлики в средната възраст на пациентите в двете групи, включително и по обособените възрастови категории. (**табл. 4**)

Пол – Мъжете с цироза са 42-ма, при 38.1% се установи НСС. Жените (n = 43) в СНС Сi групата са 76.7%, с НСС са 23.3% от тях. Няма разлика в разпределението мъже/жени в двете групи. Жените с СНС Сi са с по-рядка прогресия до НСС (10/43 или 23.3%) в сравнение с мъжете (16/42 или 38.1%), но разликата е несигнификантна. (**табл. 4**)

GT – GT1 е най-разпространеният сред пациентите с СНС. Тези от тях с неопределен субтип (нетипизиран) GT1 са разпределени без разлика между групите. Оказва се, че сред болните с типизиран GT1, единственият субгенотип, представен и в двете групи е GT1b. Пациентите с GT1b значимо доминират в СНС Сi спрямо СНС НСС групата. (**табл. 4**)

Исходна HCV RNA – не се установява статистическа разлика в средните стойности по групи според този показател. (**табл. 4**)

DAA's терапия: Сред пациентите със СНС Сi няма ерадикирани с IFN и в групата СНС НСС не са използвани пангенотипни комбинации. Така терапиите, които позволяват сравнения между двете групи остават генотип-специфичните режими (GSR), комбинирани или не с RBV. С GSR са лекувани повече болни с СНС НСС, но разликата е незначима. Комбинацията GSR с RBV е прилагана еквивалентно в групите. (**табл. 3**) Подробна характеристика на DAA's режимите (генотип-специфични, пангенотипни, комбинирани или не с RBV), с които са лекувани болните с СНС в двете групи, са представени в **таблицы 5, 6 и 7**.

Терапия с IFN базирани режими в миналото: Пациентите, провели лечение с IFN са повече в НСС спрямо СНС Сi групата (30.7% или 8/26 срещу 5.1% или 3/59). От лекуваните с IFN само трима болни постигат успешна ерадикация (3/12) и всички те са в СНС НСС групата.

Тежест на цирозата: Сред изследваните, класираните с СТР А болни значимо преобладават над тези с СТР В (68.6% или 59/83 срещу 24/83 или 28.9%, $p = 0.001$), но без да има разлика в разпределението на стадираните в клас СТР А и в клас В пациенти между двете групи. Има двама пациенти с СТР С в групата СНС НСС, в СНС Сi групата липсват болни с този клас за сравнение. (табл. 3) Така болните с декомпенсирана цироза (в клас СТР В и в СТР С) в двете групи са еквивалентни (16/59 или 27.1% срещу 10/26 или 38.5%), $p = 0.239$

Табл. 4 Сравнителен анализ между болните с СНС Сi и СНС НСС

Параметър	СНС Сi	СНС НСС	p
Брой пациенти	59	26	
Възраст	62.2 г. (30-83 г. \pm 13.61 г.)	64.9 г. (42-82 г. \pm 12.3 г.)	0.385
	< 40 г.: 8.5% (n = 5)	< 40 г. ---	0.352
	> 40 г. \leq 59 г.: 28.9% (n = 17)	> 40 г. \leq 59 г.: 30.8% (n = 8)	
	> 60 г.: 62.7% (n = 37)	> 60 г.: 69.2% (n = 18)	
Пол	Мъже: 44.1% (n = 26) Жени: 55.9% (n = 33)	Мъже: 61.5% (n = 16) Жени: 38.4% (n = 10)	0.106
Исходна HCV RNA	1 023 856 IU/ml \pm 1 611 272 (3 033 - 8 146 853 IU/ml)	1 417 953 IU/ml \pm 1 378 735 (3 072 - 4 760 000 IU/ml)	0.353
Генотип	GT1: 15.3% (n = 9)	GT1: 42.3% (n = 11)	0.655
	GT1a: 8.5% (n = 5)	GT1a: ---	0.028
	GT1b: 71.2% (n = 42)	GT1b: 57.7% (n = 15)	
	GT3: 3.4% (n = 2)	GT3: ---	
	GT4: 1.7% (n = 1)	GT4: ---	
DAAs	Генотип-специфичен режим: 73.9% (n = 51)	Генотип-специфичен режим: 88.5% (n = 23)	0.604
	Пангенотипен режим: 11.6% (n = 8)	Пангенотипен режим: ---	0.502
	RBV съдържащ режим: 33.3% (n = 17)	RBV съдържащ режим: 26.9% (n = 7)	
СТР	СТР А: 72.9% (n = 43) СТР В: 27.1% (n = 16) СТР С: -----	СТР А: 60.0% (n = 16) СТР В: 32.0% (n = 8) СТР С: 8.0% (n = 2)	0.299

5.2 Ефективност на антивирусното лечение при пациенти с СНС

5.2.1 Вирусологичен отговор (ВО)

Трайният вирусологичен отговор (SVR 12) при пациентите с СНС е равнозначен на ерадикирана HCV инфекция. Резултат от вирусологичния отговор е биохимичният отговор (БО) или резолюцията на некроинфламаторната активност, демонстрирана с

нормализирането на ALT. Обсервативното време на лекуваните с СНС Сi е 37.8 м. ± 20.5 м. и 41.5 м. ± 19.3 м. за болните с СНС НСС, $p = 0.453$.

Фиг. 1



Лечението с DAAs постига еквивалентни нива ВО в двете групи: 96.6% (57/59) за болните с СНС Сi и 100% (23/23) при тези с СНС НСС. **(фиг. 1)** Няма разлики в продължителността на терапията с DAAs между болните само с цироза и тези с НСС: 12.9 с. (8-24 с. ± 3.45) срещу 14.4 с. (12-24 с. ± 4.89), $p = 0.118$.

Така общият ВО с DAAs е 97.5% (80/82). При трима пациенти (3.5%) трайният вирусологичен отговор е резултат от приложението на IFN. Всички те са в НСС групата и лечението при тях предхожда развитието на тумора. По този начин кумулативният терапевтичен отговор към приложеното лечение (с DAAs и с IFN) при пациентите с авансирал СНС е 97.6% (83/85).

Компенсираните и декомпенсираните циротици постигат еквивалентни нива вирусологичен отговор: 98.3% срещу 100.0% ($p = 0.981$).

В **табл. 5** са представени комбинациите от DAAs, с които са лекувани пациентите с СНС Сi. Най-често използвани при тях са генотип-специфичните режими, свободни от RBV. За това допринасят: компенсираната болест при 2/3 от болните, превалентността на GT1b спрямо останалите генотипи в групата, ($p = 0.002$), както и малкият дял пациенти с предхождащо (неуспешно) лечение. Най-честата комбинация от DAAs при пациентите с СНС Сi е SOF+LDV \pm RBV (54.2% или 32/59) (**табл. 5**). Поради по-късната поява на пангенотипните режими в хода на DAAs еволюцията с тях са лекувани по-малко болни със СНС Сi и те не са използвани при пациентите с СНС НСС. (**табл. 5**) Всички с GT1a (8.5% или 5/59) са с компенсирана болест и сред тях няма такива с предшестващо лечение. Повечето приемат GSR или PGR, несъдържащи RBV. (**табл. 5**) Двамата пациенти с GT3 постигат ВО с пангенотипни комбинации. GT4 е представен от една пациентка (0.6%), нелекувана в миналото, с компенсирана СНС цироза (СТРА, MELD 6), при която ерадикацията на HCV настъпи след лечение със SOF+LDV. (**табл. 5**)

Табл. 5 Антивирусно лечение при болните с СНС Сi

СНС Сi	Генотип-специфичен режим 86.4% (n = 51)					Пангенотипен режим 13.6% (n = 8)		
	Режим без RBV 70.6% (n = 36)			Режим с RBV 29.4% (n = 15)		Режим без RBV 75.0% (n = 6)	Режим с RBV 25.0% (n = 2)	
GT	PrOD	SOF+ LDV	EBV+ GZR	PrOD	SOF+ LDV	SOF+ VEL	GLE+ PIB	SOF+ VEL
GT1: 15.3% (n = 9)	—	19.4% (n = 7)	—	—	3.4% (n = 2)	—	—	—
GT1a: 8.5% (n = 5)	2.8% (n = 1)	2.8% (n = 1)	—	6.0% (n = 1)	—	—	33.3% (n = 2)	—
GT1b: 71.2% (n = 42)	36.1% (n = 13)	27.7% (n = 10)	8.3% (n = 3)	6.0% (n = 1)	22.0% (n = 11)	16.6% (n = 1)	33.3% (n = 2)	50.0% (n = 1)
GT3: 3.4% (n = 2)	—	—	—	—	—	16.6% (n = 1)	—	50.0% (n = 1)
GT4: 1.7% (n = 1)	—	2.8% (n = 1)	—	—	—	—	—	—
Общо: 59	23.7% (n = 14)	32.2% (n = 19)	5.1% (n = 3)	3.4% (n = 2)	22.0% (n = 13)	3.4% (n = 2)	6.8% (n = 4)	3.4% (n = 2)

Тенденцията в преобладаващото приложение на генотип-специфичните режими продължава и при пациентите с СНС НСС като за тях тези режими се явяват единствена терапия (с изключение на трима болни, излекувани с IFN). Най-честата комбинация е SOF+LDV без RBV при 65.2% (15/23). Повече от половината от тези пациенти са с компенсирана цироза. Групата се състои от еквивалентен относителен дял прогресирали до НСС циротици с GT1 и GT1b ($p = 0.980$). Нелекуваните с IFN в миналото преобладават над тези с предхождаща IFN терапия (88.3% срещу 21.7%) $p < 0.05$ (табл. 6)

Табл. 6 Антивирусно лечение при пациенти със СНС НСС

СНС-НСС	Терапия с DAAs /IFN					
	n = 26					
	Генотип-специфичен режим					Терапия с IFN
	88.5% (n = 23)					11.5% (n = 3)
GT	без RBV			с RBV		IFN+RBV
	69.6% (n = 16)			30.4% (n = 7)		
	PrOD	SOF+LDV	EBR+GRZ	ProD	SOF+LED	
GT1						
42.3%	9.1%	45.5%	—	9.1%	9.1%	27.3%
(n = 11)	(n = 1)	(n = 5)		(n = 1)	(n = 1)	(n = 3)
GT1b						
57.7%	26.7%	33.3%	6.7%	6.7%	26.7%	—
(n = 15)	(n = 4)	(n = 5)	(n = 1)	(n = 1)	(n = 4)	
Общо: 26	5	10	1	2	5	3

Пациентите с СНС Сi се съпоставиха с тези с НСС. За обективност на интерпретацията бяха анализирани единствено болните с генотипи, общи за двете групи и бяха включени тези DAAs режими, прилагани и при двата типа пациенти. По този начин, в анализа присъстват 70 болни: с GT1 и GT1b, лекувани само с GSR, комбинирани или не с RBV. Свободните от RBV режими са прилагани при общо 49/70 или при 70.0% от тези пациенти, без разлики в СНС Сi и СНС НСС групата (70.2% или 33/47 срещу 69.6% или 16/23, $p = 0.543$). Резултатът вероятно отразява по-големия относителен дял пациенти с компенсирана болест сред изследваните. По същия начин, еквивалентното приложението на RBV съдържащите режими (при респ.: 29.8% или 14/47 срещу 30.4% или 7/23) се обяснява с равномерното разпределение на декомпенсираните циротици в двете групи. (табл. 4)

Болните, определени с GT1 (без субтипирание) са близо $\frac{1}{4}$ от всички, съизмеримо разпределени в СНС Сi и СНС НСС групата ($p = 0.655$). Между тях няма разлика в продължителността на лечението с DAAs (респ.: 16.0 ± 6.00 срещу 17.45 ± 6.26 , $p = 0.605$). Несубтипираните с GT 1 бяха лекувани като GT1a. Сред тях не се откриха пациенти, провели предшестваща терапия. Компенсираните циротици с GT1 са 58.8% (10/17), с еквивалентно присъствие в СНС Сi и в СНС НСС групите (респ. 4/10 или 40.0% срещу 6/10 или 60.0%), $p = 0.231$. Общо 80.0% от тях са лекувани със SOF+LDV (8/10). При двама от компенсираните към SOF+LDV се добави RBV (с изходна HBV DNA > 6 млн.

IU/ml). Комбинацията PrOD е използвана при 20.0% от болните в компенсирани стадий (2/10), съчетана с RBV при един от тях. Декомпенсираните циротици с GT1 са 7/17 или 41.2%, без да се различават в групите (5/9 за СНС Сi срещу 2/8 за СНС НСС, $p = 0.095$). При един пациент е проведено лечение със SOF+LDV+RBV за 12 с., а останалите са лекувани без RBV за 24 с. Така, необходимостта от лечение с RBV при болните с GT1 не се различавала в групата без и с НСС (22.2% или 2/7 и 25.0% или 2/8), $p = 1.000$ (табл. 7).

GT1 е субгенотипиран като GT1b при общо 75.7% (53/70) от сравняваните болни. Терапията продължава 12 с. при 75.0% с СНС Сi и при всички с НСС, ($p = 0.755$). Свободните от Ribavirin GSR при болните с GT1b са прилагани еквивалентно в СНС Сi (68.4%, 26/38) и СНС НСС групата (66.6%, 10/15), $p = 1.000$. Това е така, защото компенсираниите циротици са представени съизмеримо (в СНС Сi: 29/38 или 76.3% спрямо СНС НСС (9/15 или 60.0%, $p = 0.313$). Индицираните за комбинирана с RBV терапия с GT1b са общо 32.1% (17/53), без разлика в разпределението им по групи (съответно 27.8% или 12/38 срещу 33.3% или 5/15, $p = 0.141$). Това означава, при лекуваните от нас пациенти с GT1 и 1b ерадикацията на вируса при усложнената с НСС хронична чернодробна болест не изисква по-честото добавяне на RBV в сравнение с неавансиралата до НСС болест. Най-често използваната комбинация при 56.6% от пациентите с GT1b (30/53) е SOF+LDV ±RBV.

Табл. 7 Терапия с DAAs при пациенти с СНС Сi и СНС НСС

GT	Групи	Генотип-специфичен режим				
		82.3% (n = 70/85)				
		Генотип-специфичен режим без RBV 70.0% (n = 49)			Генотип-специфичен режим с RBV 30.0% (n = 21)	
		PrOD	SOF+ LED	EBV+ GZR	PrOD	SOF+ LED
GT1 24.3% (n = 17)	СНС Сi (n = 9)	—	41.2% (n = 7)	—	—	11.8% (n = 2)
	СНС НСС (n = 8)	5.8% (n = 1)	29.4% (n = 5)	—	5.8% (n = 1)	5.8% (n = 1)

GT	Групи	Генотип-специфичен режим 82.3% (n = 70/85)				
		Генотип-специфичен режим без RBV 70.0% (n = 49)			Генотип-специфичен режим с RBV 30.0% (n = 21)	
		PrOD	SOF+ LED	EBV+ GZR	PrOD	SOF+ LED
GT1b 75.7% (n = 53)	CHC Ci (n = 38)	24.5% (n = 13)	18.9% (n = 10)	5.6% (n = 3)	1.9% (n = 1)	20.8% (n = 11)
	CHC HCC (n = 15)	7.5% (n = 4)	9.4% (n = 5)	1.9% (n = 1)	1.9% (n = 1)	7.5% (n = 4)
Общо: 70		18	27	4	3	18

Терапевтичен неуспех се регистрира при двама от пациентите в групата с CHC Ci на 12-та седмица след лечението под формата на релапс. И двамата, неуспешно лекувани с DAAs са с GT1b, с анамнеза за адхерентност, която се потвърди от постигнатите RVR и EoTR.

Първият пациент е мъж на 32 години, който дебютира с компенсирана цироза (METAVIR A3 F4, СТР А, MELD 10, VO gr. II), HCV RNA: 7 395 184 IU/ml, GT 1b, ALT 44 IU/ml, FIB4 = 5.29. Приложи се режим със SOF+LDV с продължителност 12 с., който не доведе до SVR 12. Установи се 3 280 207 IU/ml рецидивно ниво HCV RNA. Повторното гено и субтипирание изключи реинфекция, най-малкото с различен от GT1b субгенотип. Не се установи ко-инфекции с други хепатотропни вируси. Настъпи декомпенсация на чернодробната функция (СТР В, MELD 16, VO gr. II). Проведе се повторна терапия със SOF+VEL+RBV за 24 с. с налични RVR и EoTR. При отчитането на SVR 12 нивото на HCV RNA бе 2 341 430 IU/ml, което дефинира втори релапс за пациента. Последва задълбочаване на чернодробната декомпенсация, която стана повод за клиничен консилиум и индициране за LT.

Вторият неотговорил е 49 годишен, нелекуван в миналото пациент с цироза (METAVIR A3 F4, СТР А, MELD 6, без VO), с изходна HCV RNA: 1 614 883 IU/ml, GT1b, ALT 149 IU/ml, FIB4 = 3.5. Първият неуспешен за него режим е PrOD, за 12 с. Рецидивното HCV RNA ниво бе: 174 699 IU/ml. Липсата на отговор не повлия

чернодробната функция и това позволи приложение на SOF+VEL+VOX за 12 седмици. Повторното лечение осигури траен вирусологичен отговор (SVR 48).

5.2.2 Биохимичен отговор (БО)

БО е постигнат при 85.9% (61/71) от всички пациенти в проучването (GT1, GT1a, GT1b, GT3, GT4, лекувани с GSR или PGR ±RBV) с изходна ALT > 40 IU/l (83.5%, 71/85). При пациентите, стартирали терапията с нива ≤ 40 IU/l (16.5%, 14/85) ALT остава в референтни граници по време на проследяването. Нивата ALT са претерапевтично повишени (> 40 IU/l) при 83.0% и 84.6% от съответно компенсирани (49/59) и декомпенсирани циротици (22/26). Постигнатият БО при компенсирани достига 95.9% (47/49), значително по-висок от този при декомпенсирани болни: 63.6% (14/22), **p = 0.032**.

Терапията с DAAs осигурява еквивалентни нива БО в СНС Сi: 86.0% и НСС групата: 85.7% (респ.: 43/50 срещу 18/21, p = 0.856). Биохимичният отговор е анализиран чрез съпоставяне стойностите на ALT в три различни измервания по време на проучването: преди терапията; на 12-я м. след края на терапията и при последната в рамките на изследването хоспитализация. На 12-я м. след края на лечението понижението на ALT в двете групи е съизмеримо: 34.2 IU/l (12-73 ±14.17 IU/l) за СНС Сi и 37.8 IU/l (10-87 ±18.95 IU/l) за СНС НСС, p = 0.533, при еквивалентни изходни средни стойности помежду им, включително и по подкатегории (< 40 IU/l и > 40 IU/l). (табл. 8)

Табл. 8 Изходна ALT при СНС Сi и СНС НСС

Параметър	СНС Сi	СНС НСС	p
Изходна ALT	80.63 IU/l (24-199 ±47.49 IU/l)	80.04 IU/l (30-181 ±46.72 IU/l)	0.710
степен	< 40 IU/l: 15.3% (n = 9/59) > 40 IU/l: 84.7% (n = 50/59)	< 40 IU/l: 19.2% (n = 5/26) > 40 IU/l: 80.8% (n = 21/26)	0.651

За пациентите без НСС понижаването на ALT продължава в периода от 12-тия месец до последното измерване (25.8 м. \pm 10.3 м. за СНС Сi и 29.5 м. \pm 12.5 м. за СНС НСС, $p = 0.564$). При тях в края на обсервативния период ALT достига средна стойност 31.92 IU/l (12-57 \pm 11.88 IU/l), докато в групата с НСС нивата се повишават и в края на периода достигат до 45.83 IU/l (18-156 \pm 31.16 IU/l).

Така и двете групи отговарят на терапията като понижават ALT, но амплитудата в силата на този отговор е по-изразена при пациентите без НСС. Общата редукция на ALT при

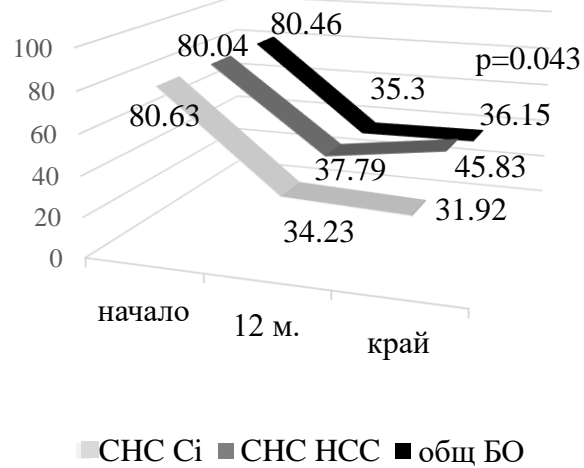
тях е с 1.5 пъти по-висока от тази в СНС НСС групата (48.8 IU/l срещу 31.9 IU/l). Разликата е сигнификантна ($p = 0.043$)

и започва да се проявява от 12-тия м. след края на лечението с DAAs. (фиг. 2)

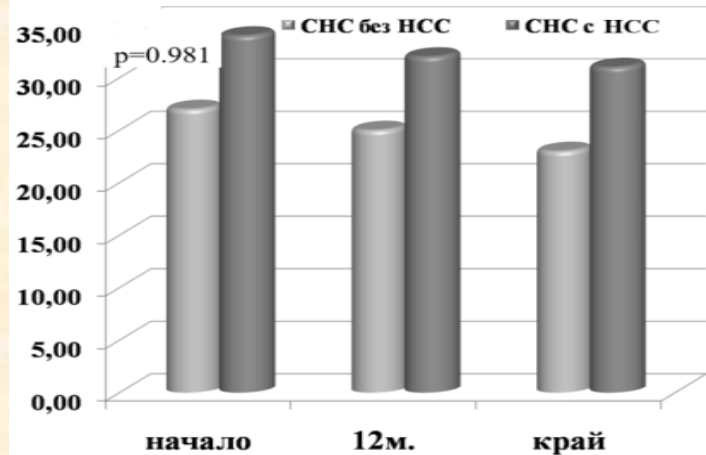
В хода на терапията с DAAs, двете групи бяха анализирани и сравнени също по наличието на промяна и динамика в биохимичните параметри, оценяващи авансиралата чернодробна болест.

Средните стойности на Bilirubin се повлияват слабо. При липса на значима разлика в изходния Bilirubin между двата типа циротици (27.1 mmol/l в групата без НСС и 33.9 mmol/l в НСС групата), в края на периода нивата на Bilirubin се понижават незначително като и в двете групи остават

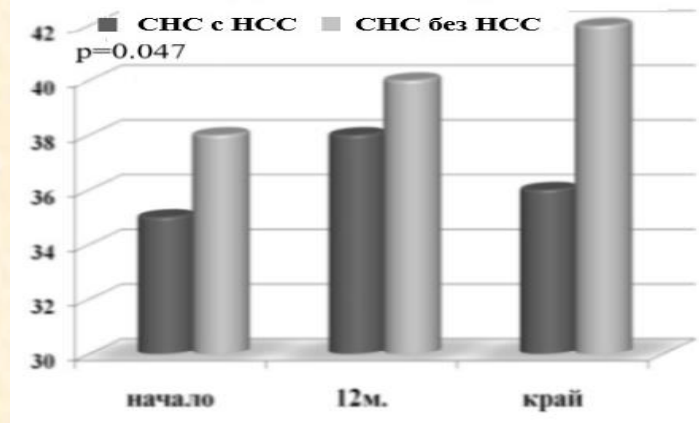
Фиг. 2 Биохимичен отговор



Фиг. 3



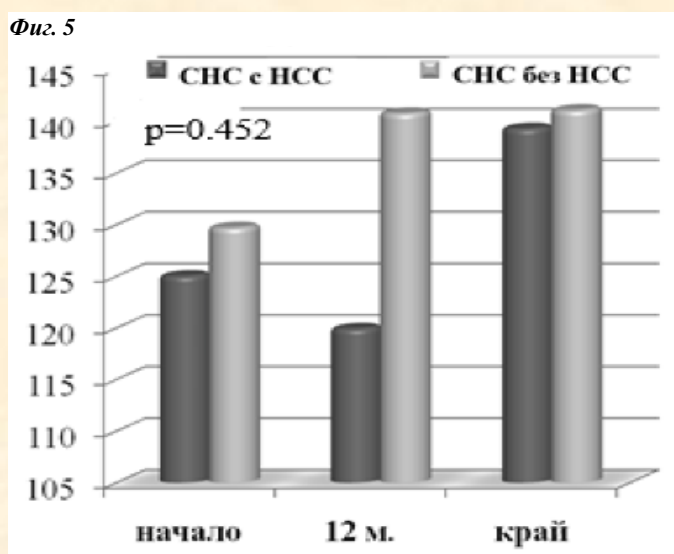
Фиг. 4



близки до изходните (23.0 mmol/l и 31.6 mmol/l, респ. при циротиците без и с НСС, $p = 0.981$). (фиг. 3)

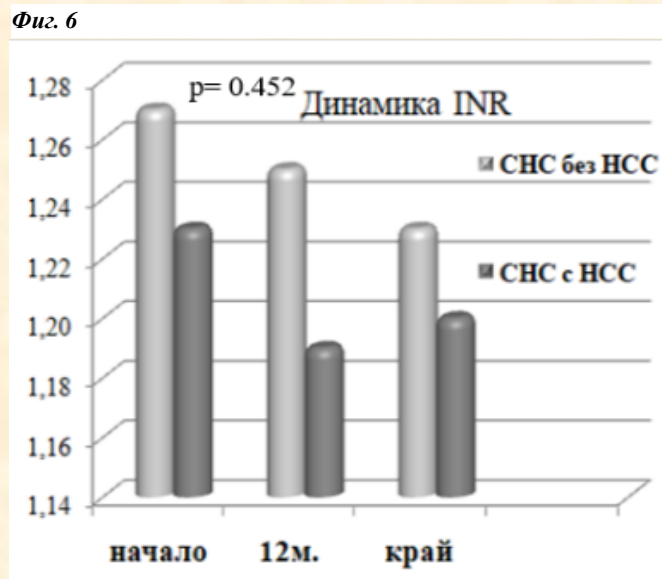
Анализът показва общо повишаване в средните стойности на albumin при всички пациенти. При циротиците без НСС кумулативното повишаване на нивото е с 4.2 g/l (от изходни 37.8 g/l до 42.0 g/l в края на периода, $p = 0.001$), а при циротиците с НСС е с 1.0 g/l (от изходни 34.6 g/l до 35.6g/l в края на периода, $p = 0.232$). Повишението е сигнификантно по-високо за първите ($p = 0.047$). В групата с НСС средната стойности на albumin е най-висока на 12-я м. след лечението (38.2 g/l), но без значима разлика с изходното и с последно измереното ѝ ниво. (фиг. 4)

При болните с НСС изходните средните стойности на Plts (тромбоцити) на 12-тия месец и в края на периода са респ.: 125.1 G/l; 119.9 G/l и 139.3 G/l (без разлика помежду им, $p = 0.523$). При болните без НСС средни нива нарастват от: 129.5 G/l до 140.3 G/l, респ. ($p = 0.621$). В сравненията между групите тромбоцитите показват съизмерима динамика и в трите проведени измервания (в началото, на 12-ти м., в края на периода, респ.: $p = 0.494$, $p = 0.235$, $p = 0.943$). Така, на фона на терапия с DAAs средните стойности на Plts при пациентите с цироза нарастват и в двете групи. При циротиците с НСС кумулативното повишение е, макар и незначимо, по-високо от това на циротиците без НСС (14.3 G/l срещу 10.8 G/l, $p = 0.452$). (фиг. 5)



INR се подобрява и в двете групи, но слабо. Не се установиха разлики в нивата на INR между отделните измервания, нито в СНС Сi, нито в СНС НСС групата ($p > 0.05$ за всяко от тях вътре в групите). **Фиг. 6**

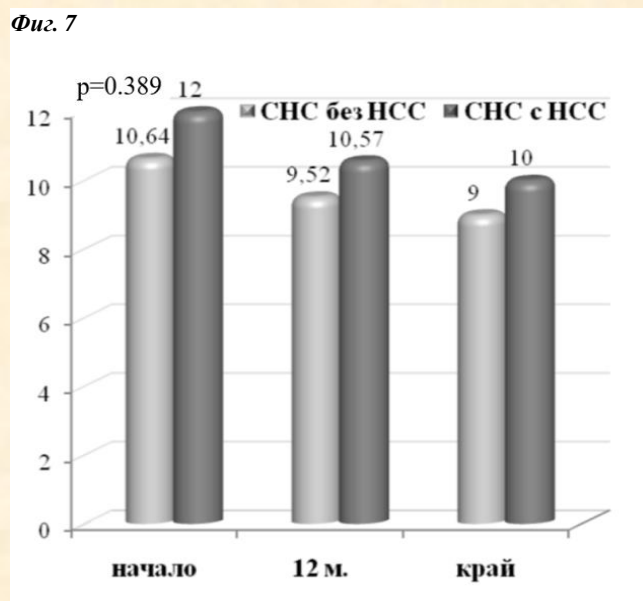
Проследяването започва със статистически еквиваленти, но по-високи изходни стойности на показателя за циротиците без НСС спрямо тези с НСС (респ.: 1.27 срещу 1.23, $p = 0.452$). Липсват сигнификантни разликите и в останалите междугрупови измервания ($p = 0.119$ на 12-ти м., $p = 0.460$ в края на периода). Кумулативното понижаване на INR е с 0.04 и в двете групи (от изходни 1.23



до 1.19 в края на проучването за болните с НСС и от изходни 1.27 до 1.23 в края на проучването за болните без НСС). **фиг. 6**

Ефектът на терапията с DAAs се оцени и според класификациите MELD и CTP, определящи тежестта на чернодробната цироза. MELD се подобрява при повечето пациенти като са регистрирани по-ниски стойности спрямо изходните при респективно 79.6% (47/59) и 78.3% (18/23) от циротиците без и с НСС, ($p = 0.791$). MELD се понижава сигнификантно от изходните до последно измерените стойности и в двете групи, респ. от 10.64 до

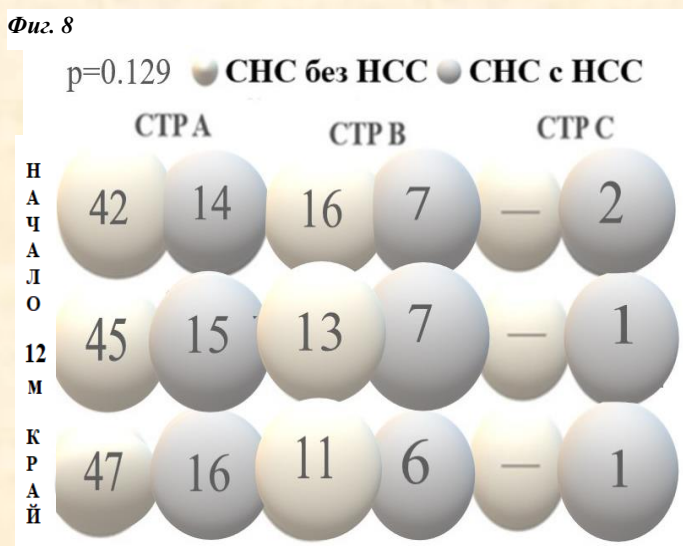
Фиг. 7



9.00 при болните без НСС ($p = 0.041$) и от 12.00 до 10.00 при тези с НСС ($p = 0.028$). Подобриенето на показателя е съизмеримо: с 1.64 точки при циротиците без НСС (от изходен 10.64 до последно измерен 9.0) и с 2 точки при онкологично авансиралите (от изходен 12.0 до последно измерен 10.0), $p = 0.389$. (**фиг. 7**)

И в двете разглеждани групи с СНС преобладават болните класирани по тежест на цирозата в СТР А. Използва се непараметричният анализ по McNemar, който регистрира динамика в класа по СТР при общо 28.4% от лекуваните с DAAs циротици. Те са повече сред болните с НСС спрямо тези със СНС Сi: респ. 47.8% (n = 11/23) срещу 20.3% (n = 12/59). Значимостта на разликата (**p = 0.047**) отразява тенденцията за по-изразена флукуация на СТР при болните с НСС в хода на изследването. Тази разлика се проявява едновременно при позитив-

вирането и при негативиранието на показателя. Миграция в посока СТР С-СТР А или позитивна динамика се наблюдава при 18.5% от всички болни. Тя е значимо по-честа в НСС в сравнение с СНС Сi групата (30.7% или 7/23 срещу 13.8% или 8/58, **p = 0.034**). Динамиката на СТР е негативна или миграцията е обратна при 9.9% от всички болни, отново при повече от тези с НСС: 21.8% или 5/23 (срещу 5.2% или 3/58 за групата без НСС, **p = 0.037**). В края на изследвания период се установи обща позитивна динамика по СТР. Тя се прояви с повишаването на относителния дял пациенти с СТР А с 8.6% (от 69.1% или n = 56 до 77.7% или n = 63) и с понижаване на този с СТР В с 8.3% (от 28.4% или n = 23 до 20.1% или n = 17). Един от двамата болни с изходен СТР С преминава в СТР В. На **фиг. 8** е отразена липсата на статистическа разлика в кумулативното подоб-



ново при повече от тези с НСС: 21.8% или 5/23 (срещу 5.2% или 3/58 за групата без НСС, **p = 0.037**). В края на изследвания период се установи обща позитивна динамика по СТР. Тя се прояви с повишаването на относителния дял пациенти с СТР А с 8.6% (от 69.1% или n = 56 до 77.7% или n = 63) и с понижаване на този с СТР В с 8.3% (от 28.4% или n = 23 до 20.1% или n = 17). Един от двамата болни с изходен СТР С преминава в СТР В. На **фиг. 8** е отразена липсата на статистическа разлика в кумулативното подоб-

5.2.2.1 Сравнителен анализ между БО на болните с СНС Сi и СНС НСС

За обективното интерпретиране на **БО между болните без и с НСС** бяха анализирани единствено пациентите с генотипи, общи за двете групи и бяха включени тези режими с DAAs, прилагани и при двата типа пациенти. По този начин в анализа присъстват 70 болни: с GT1 и GT1b, лекувани само с GSR, комбинирани или не с RBV.

Изследва се потенциалното влияние върху биохимичния отговор на следните фактори:

Тип лечение: RBV свободните и RBV комбинираните генотип-специфични режими постигат еквивалентна редукция на ALT: респективно с общо: 47.1 U/l (от

изходни: 81.6 ± 51.6 U/l до крайни 34.5 U/l ± 10.6) срещу 41.4 U/l (от изходни: 76.91 ± 35.47 до крайни: 38.23 ± 33.64), $p = 0.465$. Освен това и двата типа лечение осигуряват сигнификантно понижение между изходните и последно измерени стойности на показателя (**p = 0.001** за двата режима).

– *Генотип-специфични режими, свободни от RBV*: Понижението в нивата на ALT между пациентите е съизмеримо, независимо от статуса на хепатопатията – неусложнена или авансирала до НСС, респ.: с 48.6 U/l срещу 43.2 U/l, $p = 0.394$.

– *Генотип специфични режими, съдържащи RBV* са прилагани значимо по-често при болните с декомпенсирана цироза (DeCi) спрямо тези с компенсирана цироза (CCi): 59.1% или $13/22$ срещу 16.1% или $8/48$, $p < 0.001$, без разлика в СНС Ci и СНС НСС групата: 29.8% vs. 30.4% . *RBV съдържащите генотип специфични* режими постигат значимо понижение на ALT само в СНС Ci групата (от 76.58 U/l в началото до 27.5 U/l в края на периода, **p = 0.001**). В контраст, при болните с СНС НСС редуцията е налична, но не е сигнификантна (от 77.83 U/l в началото до 72.6 U/l в края на периода, $p = 0.465$). Освен това, последното измерване показва значимо по-ниски ALT нива при болните с СНС Ci: 27.5 ± 11.8 (спрямо тези с СНС НСС: 72.6 ± 56.5 , **p = 0.005**), при еквивалентно разпределение на болни с DeCi в групите (респ.: 71.4% vs. 42.9% , $p = 0.346$). Резултатите се обясниха с относително малкия брой пациенти с НСС, лекувани с RBV комбинирани DAAs ($n = 7$).

– *Генотип*: Терапията с DAAs реализира БО при всички пациентите с претерапевтично повишени ALT стойности, определени с GT 1 (88.2% или $15/17$). Липсва разлика в нивата БО между групите без НСС (100% или $7/7$) и с НСС (100% или $8/8$). Биохимичната резолюция достига до 80.0% ($40/50$) при болните с GT1b с изходна висока ALT (94.3% или $50/53$). Нивата ѝ са незначимо по-ниски в НСС спрямо СНС Ci групата (респ. 76.9% или $10/13$ срещу 81.1% или $30/37$, $p = 0.195$). Биохимичният отговор не се повлиява от GT (100.0% за GT1 vs. 80.0% за GT1b, $p = 0.102$).

Според претерапевтичните HCV RNA нива: Не се открива разликата в изходните нива на HCV RNA между постигналите и нереализираните БО: респ.: $1\ 127\ 574$ IU/ml ($\pm 1\ 717\ 506.49$ IU/ml) срещу $1\ 149\ 483.33$ IU/ml ($\pm 1\ 215\ 134.54$ IU/ml), $p = 0.432$. Сходни са резултатите и между групите. На **фиг. 9** е изложена липсата на зависимост между изходната HCV RNA и БО (AUROC: 0.564 ; $p = 0.460$)

Според стадия на цирозата по СТР: Няма разлика в нивата БО между компенсирани болни с СНС Сi: 93.5% (29/31) и с СНС НСС: 91.6% (11/12), $p = 0.980$. Такава липсва и в междугруповите сравнения при тези с DeCi (респ. 60.0% или 6/10 срещу 60.0% или 3/5, $p = 1.000$). Вътрегруповият анализ установи по-високи нива БО при болните с ССi спрямо тези с DeCi и в двете групи (93.5% срещу 60.0% с СНС Сi, и 91.6% срещу 60.0% с СНС НСС), $p < 0.05$ за двете сравнения.

Стадий на цирозата по MELD:

При пациентите в категория MELD <12 биохимичният отговор достига до 89.5% срещу 68.7% при тези в категория MELD > 12 <18 ($p = 0.031$). При болните с СНС Сi и СНС НСС няма разлика в нормализирането на ALT по MELD категории: < 12 (респ. 90.5% срещу 84.7%, $p = 0.721$) и 12 < 18 (респ.: 70.6% срещу 65.4 % $p = 0.755$)

Статистическият анализ не открива корелация между биохимичния отговор и допълнително разгледаните показатели: пол, възраст, предшестващо лечение с IFN, отсъстващ/съпътстващ морбидитет, липса/проява на вредни навици (етилизъм и табакизъм), на ЗД тип II и MetS.

5.3 Хепатоцелуларен карцином при пациенти с СНС

Преди да започнем лечението с DAAs, установихме, че 30.6% от изследваните наши циротици с СНС ($n = 85$) са с вече възникнал НСС. При 30.7% (8/26) е проведено предшестващо лечение с IFN + RBV. Вирусът е ерадикиран успешно при 11.5% от болните с НСС(3/26), а режимът е бил неуспешен за 19.2% от тях (5/26). Никой от пациентите не е бил лекуван с DAAs преди появата на НСС.

Първо лекувахме тумора. След като се убедихме в липсата на туморна виталност за среден период от 8.8 м. ± 1.81 м. (6-11) стартирахме антивирусното лечение с DAAs при всички виремични болни: 88.5% (23/26).

Фиг. 9

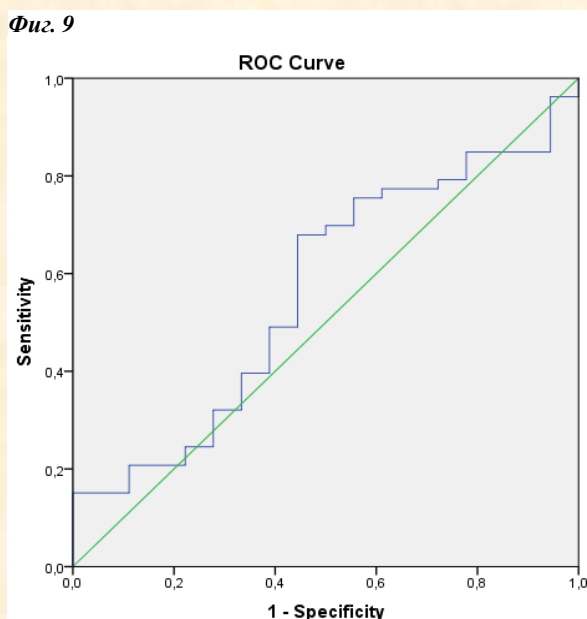


Табл. 9 Характеристиките на лезиите при болните с СНС НСС

Брой лезии	1 лезия: 69.2% (n = 18) 2 лезии: 15.4% (n = 4) 3 лезии: 3.8% (n = 1) 4 лезии: 7.6% (n = 2) 5 лезии: 3.8% (n = 1)
Размер на НСС	до 3 см: 53.8% (n = 14) от 3 до 5 см: 30.7% (n = 8) над 5 см: 15.4% (n = 4)
AFP средна стойност	310 ng/ml \pm 568.1 (2.00-2 456.00)

Преобладават пациентите със солитарен тумор, с максимален размер до 5 см, най-често стадиран в клас А по BCLC. (табл. 9) Пациентите с СНС НСС са лекувани предимно с LAT (RFA, MWA, EA). (табл. 10)

Табл. 10 Метод на лечение при болните с СНС НСС според стадия по BCLC

Метод на лечение	BCLC				Общо
	BCLC 0	BCLC A	BCLC B	BCLC D	
	7.7% (n = 2)	65.4% (n = 17)	23.1% (n = 6)	3.8% (n = 1)	n = 26
EA	100% (n = 2)	17.7% (n = 3)	40% (n = 2)		n = 7
eRFA		23.5% (n = 4)			n = 4
eRFA+ други методи*		17.7% (n = 3)			n = 3
MWA		35.4% (n = 6)	20.0% (n = 2)		n = 8
MWA+ други методи*			20.0% (n = 2)		n = 2
LR		6% (n = 1)			n = 1
Симптоматично лечение + TKI				100% (n = 1**)	n = 1

* TKI, EA, TACE

** Прогресира до BCLC D на фона на лечение

Сравнителният анализ между болните с СНС Сi и СНС НСС е показан в табл. 4.

5.3.1 Анализ на променливите, асоциирани с установяването на НСС

Изследва се влиянието на следните променливи върху честотата на НСС при нелекуваните с DAAs болни с СНС цирроза

Възраст: Циротиците, при които НСС е диагностициран при нелекуван с DAAs хроничен С вирусен хепатит са на средна възраст 64.9 г. (± 12.6 г.), а възрастта при циротиците без НСС е 62.2 г. (± 13.6 г.). Разликата е несигнификантна ($p = 0.385$). табл. 4

Пол: Липсва разлика между циротиците без и с прогресия до НСС по пол. табл. 4

Тежест на цирозата: Сред изследваните, пациентите класирани в стадий А по СТР (59/85 или 69.4%) сигнификантно преобладават спрямо тези в клас СТР В и СТР С

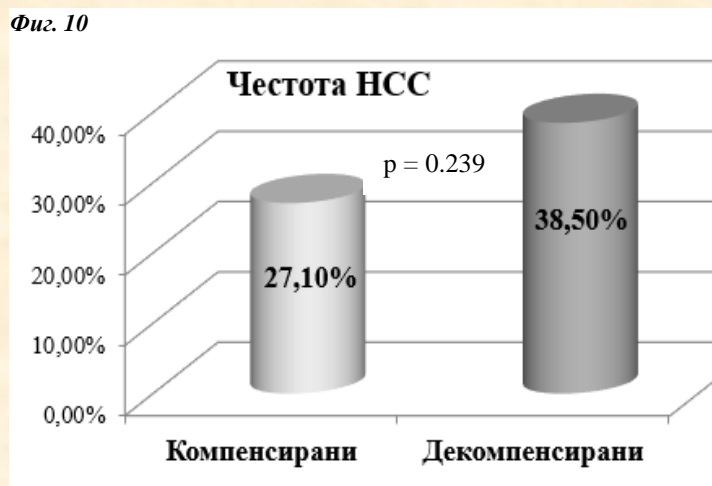
(26/85 или 30.6%, $p = 0.001$). Компенсирани болни (59/85), които прогресират до НСС 27.1% (16/59), са по-малко от непрогресиралите 72.9% (43/59): $p = 0.001$. При декомпенсирани циротици (СТР В+С: 26/85) няма разлика между непрогресиралите и прогресиралите (СТР В+С: респ. 16/26 или 61.5% срещу 10/26 или 38.5%, $p = 0.209$). Така,

честотата на НСС при класираните в СТР А е по-ниска: 27.1% (16/59), но еквивалентна с тази при декомпенсирани болни: 38.5%, (10/26), $p = 0.239$ (фиг. 10).

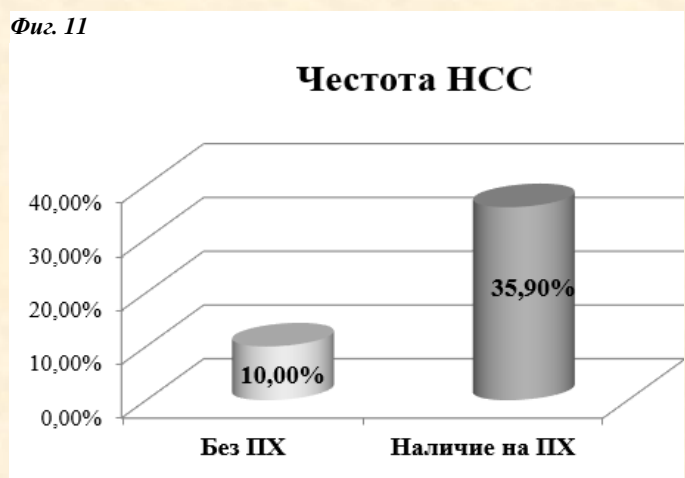
Честотата на НСС се повишава пропорционално с нарастване на ранга по MELD, като в подкатегория MELD ≤ 12 тя е 21.2% (11/52), значимо по-ниска от тази при болните с MELD > 12 : 45.5%, (15/33) или $p = 0.024$ (табл. 4)

Наличие и тежест на ПХ. НСС е сигнификантно по-чест при пациентите с клинично значими ендоскопски прояви на ПХ (VO) в сравнение с тези без VO (35.9% или 23/64 срещу 10.0% или 2/20), $p = 0.022$ (фиг. 11)

Фиг. 10



Фиг. 11



Етилизъм: Сред нелекуваните с DAAs циротици НСС е по-чест при тези с история за етилизъм: 44.4% (12/27). В контраст, прогресията до НСС е по-рядка при въздържателите: 22.8% (13/57), **p = 0.040**

Стадий по BCLC: Пациентите с хепатоцелуларен карцином попадат значимо по-често в стадий BCLC A

(17/25 или 68.0%) в сравнение със стадий BCLC 0 (2/25 или 8.0%); BCLC B (5/25 или 25.0%) или BCLC D (1/26 или 4.0%), $p < 0.05$ за всяко от сравненията. (фиг. 12)

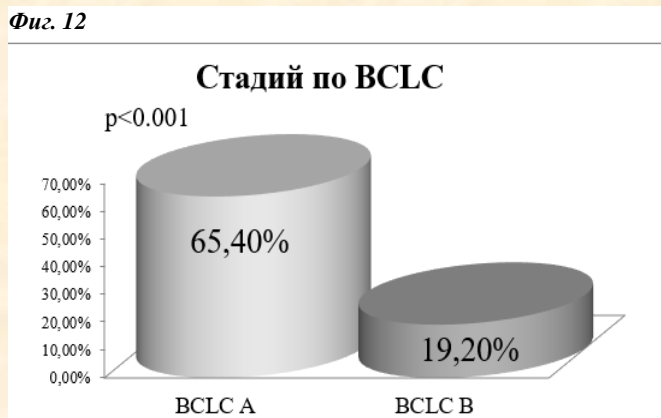
Големина на лезията: НСС се представя като малка лезия: до 3.0 см при половината от болните (53.8% или 14/26). НСС е със среден размер: от 3.0-5.0 см при 30.7% (8/26) Липсва значимост на разликата между броя на пациентите с малки и средно-големи тумори ($p = 0.192$). Сигнификантно по-малко в сравнение с тях са болните с тумори > 5 см (15.4% или 4/26), **p = 0.003**. (фиг. 13)

Брой лезии: При 69.2% (18/26) НСС е солитарен тумор, а при 30.8% – мултиплен (8/25), $p = 0.072$.

Изследва се асоциацията на НСС с други вариабилни: фамилност, провеждано лечение с IFN, наличие на MetS, ЗД тип II, екстрахепатална онкогенност и вредни навици. Анализът не установи корелация между тях и наличието на НСС.

Проведе се логистична регресия на откритите от анализа сигнификантни фактори за възникването на НСС. Определи се отношението на шансовете, което е мярка за силата на действие на фактора за развитието на НСС. Това отношение се бележи с OR и, ако е по-голямо от единица, показва, че факторът е рисков, а когато е по-малко от единица факторът е протективен. Установи се, че качествените фактори с независимо влияние върху появата на НСС са наличието на VO и употребата на етанол. Ендоскопските доказателства за портална хипертония повишават риска от възникване на НСС над 5 пъти, този риск е почти три пъти по-висок за циротиците с анамнеза за употреба на алкохол (настоящ и/или преустановен прием). (Табл. 11)

Фиг. 12



Фиг. 13



Табл. 11 Сигнификантни фактори за възникването на НСС при болни с СНС Сi

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	OR	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Наличие на VO	1.619	0.790	4.205	1	0.040	5.049	1.074	23.729
	B	S.E.	Wald	df	Sig.	OR	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Прием на етанол	0.996	0.500	3.974	1	0.046	2.708	1.017	7.209

Проведе се ROC анализ на следните числови променливи, с потенциална асоциация за появата на НСС: възраст при диагнозата на НСС, претерапевтични нива HCV RNA, ALT, Bilirubin, albumin, INR, Plts. Установиха се достоверни прагови стойности единствено за albumin (AUROC: 0.655, $p = 0.033$). (фиг. 14) Логистичният регресионен анализ обаче не потвърди сигнификантостта на връзката между нивото на albumin и наличието на НСС.

За целите на по-мощна регресионна оценка на рисковите фактори, асоциирани с появата на НСС при пациенти с HCV етиология, към изследваните в проучването 85 циротици (26 от които с НСС) се включи и група от пациенти с хроничен С вирусен хепатит без цироза ($n = 110$). Всички тези пациенти са лекувани в Клиниката по Гастроентерология на УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“ за периода януари 2015 – март 2020 г. В табл. 12 са представени основните характеристики на болните с СНС без цироза, а в табл. 2 и табл. 3 характеристиките на болните с СНС цироза и СНС НСС.

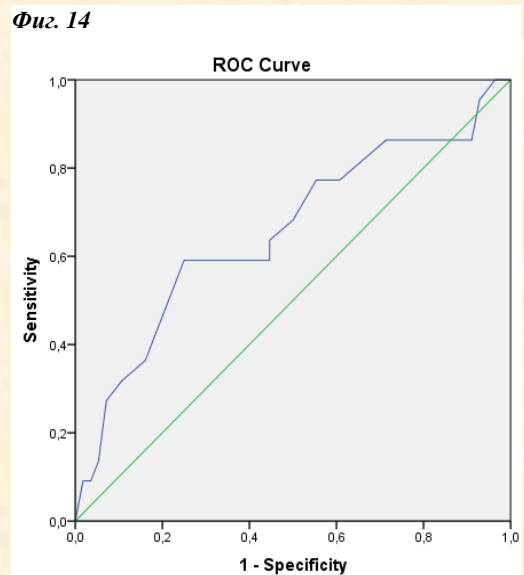
Фиг. 14

Табл. 12 Характеристики на болните с СНС без цироза

Параметър	Стойност
Брой пациенти	110
Възраст	48.7 г. \pm 13.99 (25-79 г.)
< 40 г.	36.4% (n = 40)
> 40 г. \leq 59 г.	36.4% (n = 40)
> 60 г.	27.3% (n = 30)
Пол	Мъже: 60.9% (n = 67) Жени: 39.1% (n = 43)
Генотип	GT 1: 10.9% (n = 12) GT 1a: 17.3% (n = 19) GT 1b: 63.6% (n = 70) GT 3: 8.2% (n = 9)
Изходна HCV RNA	1 891 740 IU/ml \pm 3 579 367 IU/ml (1 063-20 905 010 IU/ml)
DAAs терапия	Генотип-специфичен режим: 81.8% (n = 90) Пангенотипен режим: 18.1% (n = 20) RBV съдържащ режим: 10.9% (n = 12)
Терапия с IFN	15.5% (n = 17)
FIB 4 средна стойност	\pm 1.25 (0.25-6.78)
< 3.25	88.9% (n = 97)
>3.25	11.1% (n = 13)
MetS	13.6% (n = 15)
ЗД тип II	9.1% (n = 10)
Прием на етанол	27.2% (n = 28)
Табакизъм	36.5% (n = 38)

Проведе се логистична регресия за откриване на асоциираните с развитието на НСС качествени и количествени фактори при пациенти с нелекувана хронична HCV инфекция. Честотата на НСС сред всички болни с СНС (със и без цироза, n = 195) е 13.3% (26/196). Анализът открива рисковото въздействие на следните качествени

фактори за развитие на НСС: сформирана цироза, ЗД тип II, прием на етанол и FIB 4 (табл. 13). Силата на фактора цироза за възникване на НСС е 33 пъти (сравнението е с непрогресиралите до цироза). Пациентите със ЗД тип II са с 3.8 пъти по-голям риск за развитие на НСС. При етилиците този риск се повишава с 2.6 пъти в сравнение с неупотребяващите. Повече от 13 пъти нараства рисковото въздействие за поява на НСС, ако FIB 4 е > 3.25. (табл. 13)

Табл. 13 Качествени фактори със сигнификантно влияние за възникване на НСС при болни с СНС

Фактор	B	S.E.	Wald	df	Sig.	OR	95.0% C.I. за OR
Цироза	3.517	0.758	21.529	1	0.0001	33.69	7.627-148.892
FIB 4 > 3.25	2.59	0.649	16.005	1	0.0001	13.41	3.760-47.864
ЗД тип II	1.345	8.475	9.743	1	0.004	3.840	1.552-9.500
Етилизъм	0.938	0.438	4.583	1	0.032	2.555	1.082-6.029

Терапията с IFN е протективен фактор. Шансът за поява на НСС при лекуваните с IFN е 3.3 пъти по-малък отколкото при нелекуваните. (табл. 14)

Табл. 14 Качествени фактори с протективно влияние срещу появата на НСС при болни с СНС

Фактор	B	S.E.	Wald	df	Sig.	OR	95.0% C.I. за OR
Терапия с IFN (да)	-1.197	,487	6.042	1	0.014	0.302	1.275-8.602

В ROC анализа се включиха асоциираните с появата на НСС числови променливи, като достоверни прагови стойности се установиха при показателите, изложени във **фиг. 15**.

На следващ етап се продължи с трансформирането на количествените променливи в качествени чрез логистичен регресионен анализ. Така, според установените прагови стойности се формираха две групи пациенти: с повишен или понижен шанс за поява на НСС. Изчисленото OR даде възможност за количествено определяне на този шанс. (табл. 15)

Фиг. 15 ROC анализ на числовите променливи, асоциирани с появата на НСС

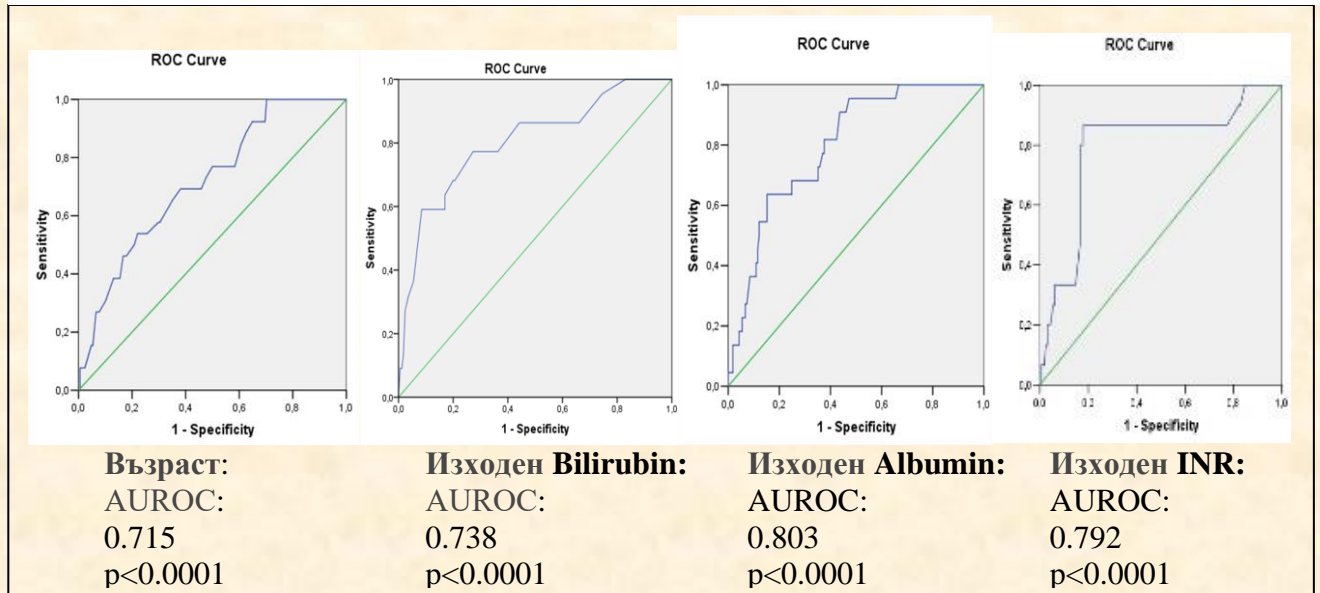


Табл. 15 Количествени фактори за наличието на НСС при болни с СНС

Фактор	B	S.E.	Wald	df	Sig.	OR	95.0% C.I. за OR
Възраст > 67.5 г.	1.418	0.435	10.62	1	0.001	4.13	1.760-9.694
Изходен Bilirubin > 28.25	0.52	0.444	14.153	1	0.001	14.15	1.025-1.082
Изходен Albumin < 34.5	2.746	0.516	28.33	1	0.001	15.57	5.669-42.818
Изходен INR > 1.23	3.420	0.787	18.705	1	0.001	30.03	6.427-140.361

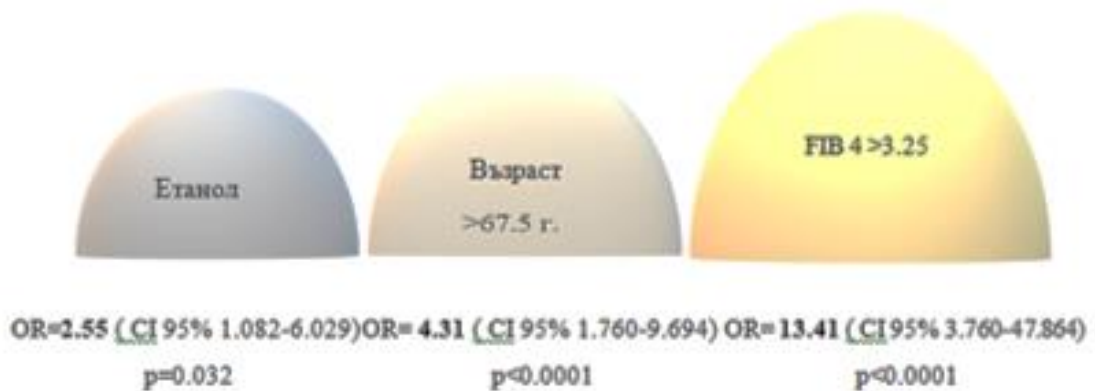
Пациентите с СНС > 67.5 г. имат около 4 (точно 4.13) пъти по-голям риск от появата на НСС, отколкото тези < 67.5 г., при които шансът се приема за единица – $p < 0.0001$. По този начин става ясно, че възрастта има силно индивидуално влияние за възникване на НСС. Въздействието върху шанса за поява на НСС е 14 пъти при стойност на Bilirubin > 28.25 mmol/l. Над 30 пъти нараства рисковото въздействие на INR, ако стойността му е > 1.23. При ниво на серумния albumin < 34.5 рискът от НСС е 15 пъти по-висок спрямо този риск при болните с по-ниска от тази стойност.

Създаде се модел, предсказващ риска за поява на НСС. Илюстрира се как с помощта на логистичната регресия може да се оцени експоненциалният ефект от взаимодействието на два или повече фактора за възникването на НСС. За целта бяха анализирани всички променливи (качествени или количествени), идентифицирани като

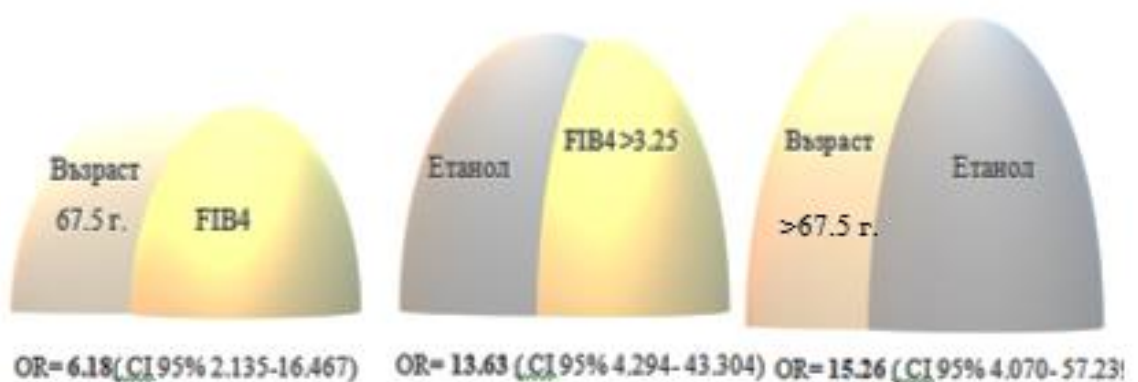
сигнификантни за възникването на НСС. Възрастта, приемът на алкохол и FIB4 се оказва комбинацията от фактори, която осигурява най-висока предиктивна стойност на модела.

За всяка двойка фактори са представени първо отношенията на шансовете, които показват силата на действие на съответния фактор, когато той се проявява самостоятелно (фигура 16). След това е демонстрирано отношението на шансовете при

Фиг. 16



Фиг. 17



Фиг. 18



взаимодействието на двата фактора (**фигура 17**). Последната от трите фигури изобразява резултата от взаимодействието на трите фактора (**фигура 18**). Така например, в началото отношението на шансовете за самостоятелното влияние на $FIB4 > 3.25$ е 13.41, за възраст > 67.5 г. е 4.31. В резултат на взаимодействието на двата фактора OR става 6.17, т.е. симултантното действие на двата фактора е 6 пъти по-голямо в сравнение с индивидуалното им влияние. Накрая се вижда, че при комбинацията от трите фактора OR става 27.86, което е много по-голямо от всички други изчислени отношения.

Предсказващата възможност на модела за появата на НСС при нелекувани болни с СНС е 95.5%. (Nagelkerke R Square = 0.784).

Лечението с DAAs при авансиралите до цироза болни постигна ниво на SVR от 96.6% (57/59). Не установихме случай на НСС при нито един от тези пациенти от отчитането на SVR до края на обсервативния период (средно време на проследяване: 33.3 м. \pm 20.2 м., 4-93 м.).

5.4 Рецидиви при пациенти с СНС НСС

Средното време на проследявани при болните с НСС след лечението на тумора е 29.7 м. \pm 25.6 м. (1.0-73.0). Анализираха се двата типа рецидив, възникнали след лечение на НСС: LTP, която отразява активна карциногенеза в третирания НСС и NHL, израз на *de novo* карциногенеза при предшествал НСС. Общото ниво рецидивни лезии (LTP и NHL) е 65.4% (17/26) Сред болните с рецидив има 11.5% (3/26), при които установихме и LTP, и NHL. Така пациентите, които рецидивираха след лечението на тумора са 53.9% (14/26).

Честотата на LTP при болните с НСС, лекувани с LRT и LR е 36.0% (9/25). Средното време от лечението на НСС до поява на LTP е 13.5 м. \pm 10.53 м. (3-24). Повече от половината случаи на рецидив (55.5% или 5/9) се наблюдават до 12-тия месец след лечението на тумора. Морфологично LTP се откри при предимно мултиплените тумори, с размер > 3 см, повечето от които стадирани в клас BCLC B.

5.4.1 Сравнителен анализ между непрогресиралите и болните с LTP (табл. 16)

От анализа бяха изведени лекуваните симптоматично ($n = 1$ или 3.9%), което позволи да се оцени честотата на LTP след лечение на НСС с LRT (локо-регионална терапия) и LR.

Всички случаи на LTP ($n = 9/9$) възникват след 60 годишна възраст. Съществува разлика с гранична сигнификантност между средната възраст на болните с LTP и непрогресиралите (респ. $p = 0.056$).

Не се установи случай на LTP при пациентите с НСС, постигнавши вирусна ерадикация с IFN базиран режим (3/26). При лекуваните от нас с DAAs липсва разлика в относителният дял на рецидивиралите и непрогресиралите след неуспешно лечение с IFN (респ. $p = 0.289$). Сходни са резултатите и при нелекуваните с IFN ($p = 0.481$).

Анализът не открива статистическа значимост между двете групи, както спрямо режимите за лечение на СНС (респ. $p = 0.431$), така и спрямо методите за терапия на НСС (респ. $p = 0.495$).

Релапсите в клас А по СТР са 31.3% (5/16), а в клас В по СТР: 50.0% (4/8), без разлики с нередицидивиралите и в двата класа. До края на обсервативното време не се установи LTP при двамата болни в СТР С. Близко 1/3 от пациентите с MELD ≤ 12 и MELD $> 12 < 18$ са с LTP (респ.: 36.4% или 4/11 и 35.7% или 5/14). Няма разлики с непрогресиралите.

Болните с LTP в стадияте BCLC А и BCLC В са еквивалентни на нередицидивиралите (табл. 16). Не се регистрира LTP при пациентите в стадий BCLC 0 ($n = 2$) до края на проучването.

Анализът по брой лезии не показва сигнификантност на разликата между непрогресиралите и пациентите с LTP (табл. 16).

Разлики между двата типа болни има по отношение размера на лезията. Тези с малки тумори (с големина до 3.0 см) проявяват LTP значимо по-рядко, докато LTP е по-честа при пациентите с големи лезии (над 5 см) (табл. 16).

Табл. 16 Сравнителен анализ между болните без и с LTP

Фактор	Пациенти с НСС		
	без прогресия (n = 16)	с LTP (n = 9)	p
Възраст	62 \pm 11.72	70.22 \pm 6.88	0.056
Терапия с IFN			
Да	37.5% (n = 6)	22.2% (n = 2)	0.289
Не	62.5% (n = 10)	77.8% (n = 7)	0.481
Лечение на СНС			
– свободен от RBV	75.0% (n = 12)	66.6% (n = 6)	0.431
– комбиниран с RBV	25.0% (n = 4)	33.3% (n = 3)	
Лечение на НСС			
RFA + RFA и други методи*	25.0% (n = 4)	33.3% (n = 3)	0.295
MWA + MWA и други методи*	31.3% (n = 5)	55.5% (n = 5)	

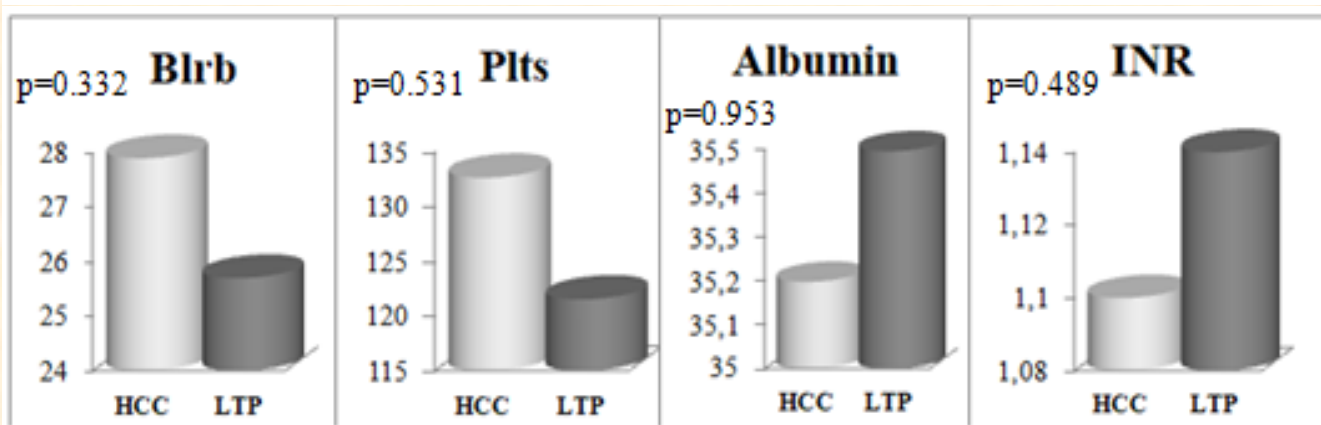
Фактор	Пациенти с НСС		
	без прогресия (n = 16)	с LTP (n = 9)	p
EA	37.5% (n = 6)	11.1% (n = 1)	
LR	6.3% (n = 1)	–	
ВCLC статус		–	
0	12.5% (n = 2)	66.6% (n = 6)	0.312
A	68.8% (n = 11)	33.4% (n = 3)	
B	18.8% (n = 3)		
Брой лезии			
1	75.0% (n = 12)	55.5% (n = 5)	0.578
2	12.5 % (n = 2)	22.2% (n = 2)	
3	–	11.1% (n = 1)	
4	6.3% (n = 1)	11.1% (n = 1)	
5	6.3% (n = 1)	–	
Размер на тумора			
до 3.0 см	68.8% (n = 11)	22.2% (n = 2)	0.048
от 3-5.0 см	25.0% (n = 4)	44.4% (n = 4)	
над 5.0 см	6.3% (n = 1)	33.3 % (n = 3)	
ЗД тип II			
Без	68.8 % (n = 11)	37.5 % (n = 3)	p = 0.128
Със	31.2 % (n = 5)	62.5% (n = 5)	

* TKI, EA, TACE

Прогресиралите и нередицивиралите диабетици остават статистически еквивалентни (табл. 16). Такива са и според MetS статуса: MetS се установи при петима от болните с LTP (55.5%) и при четирима от изследваните нередицивирали (28.6%), p = 0.196.

Анализът не доказва асоциация между двата типа пациенти по пол, генотип, наличие и тежест на порталната хипертония, средни стойности на AFP (изходни спрямо рецидивни), наличие и тип на съпътстващи заболявания (вкл. екстрахепатални онкологични) и вредни навици. Допълнително при пациенти с LTP се анализира наличието и степента на промяна в биохимичните параметри, оценяващи авансиралата чернодробна болест. За целта средните стойности на общия Bilirubin, albumin, Plts, INR при диагнозата на HCC се съпоставиха с тези при диагнозата на LTP. Приложеният тест на Wilcoxon за зависими извадки (всяка двойка стойности е измерена върху един и същи пациент) не откри значимост на разликите. (фиг. 19)

Фиг. 19

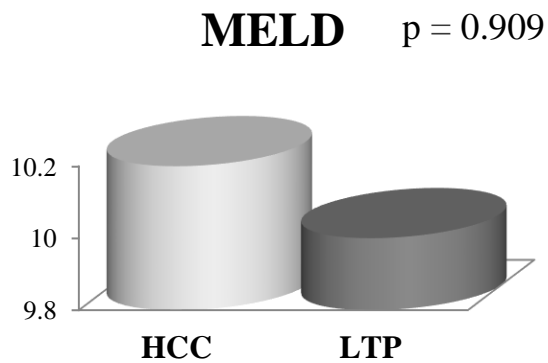


От получените резултати би могло да се заключи, че появата на LTP не компрометира чернодробна функция, което позволява своевременното третиране на рецидивиралите лезии, без да ограничава терапевтичния избор.

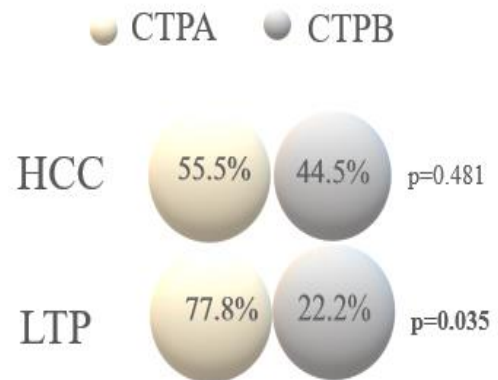
Според MELD класификацията, статусът на чернодробната болест при диагнозата на HCC също не се различава от този, оценен при настъпилия рецидив (10.2 ± 3.50 срещу 10.0 ± 3.67 , $p = 0.909$). (фиг. 20)

По време на диагнозата на HCC разпределението на впоследствие рецидивиралите пациентите по показателя СТР е еквивалентно (респ. СТР А: 55.5% срещу СТР В 44.5%, $p = 0.481$), **фиг. 21**. Всички болни, класирани в стадий СТР А при диагнозата на HCC (5/9) остават с компенсирана болест, въпреки появата на локален рецидив. Нещо повече – половината от болните, класирани в стадий СТР В (2/4) при диагнозата на HCC мигрират в стадий СТР А по време на рецидива. Така при появата на LTP съществено

Фиг. 20



Фиг. 21



превалират пациентите в стадий СТР А (7/9) спрямо тези в СТР В (2/9, $p = 0.035$). Това означава, че при LTP чернодробната функция по СТР значимо се подобрява в сравнение с оценената при появата на HCC. Този факт най-вероятно се дължи на успешната ерадикация на HCV с DAAs при болните с HCC, възникнал при нелекувана инфекция.

5.4.1.1 Влияние на асоциираните с LTP променливи

Според лечението с IFN преди старта на DAAs: Локална туморна прогресия проявиха двама от общо осемте болни, лекувани в миналото с IFN базиран режим (25.0%) и седем от общо седемнадесетте, които не са лекувани с IFN преди DAAs (41.2%). Разликите са несъществени, $p = 0.291$.

Според класа по СТР: Болните в клас СТР А релапсират по-рядко от тези в клас СТР В, но без значимост на разликата: 31.3% (5/16) срещу 50.0% или (4/8), $p = 0.440$. При двамата болни с СТР С не бе регистриран рецидив.

Според ранга по MELD: Еквивалентен е относителният дял прогресирали болни с MELD < 12 и MELD > 12 < 18 (36.4% или 4/11 vs. 35.7% или 5/14), $p = 1.000$. Единственият пациент с MELD > 18 не релапсира.

Според стадия по BCLC: При пациентите в стадий BCLC А честотата на LTP е по-ниска в сравнение с тази при болните в клас В по BCLC. Разликата е несигнификантна (35.3% или 6/17 срещу 50.0% или 3/6, $p = 0.211$). Тези резултати се установяват при значимата превалентност на болните в стадий А (68%, $n = 17/26$) над тези в стадий В по BCLC (20%, $n = 5/26$, $p < 0.05$).

Според броя лезии: Анализът не установява сигнификантна разлика по честота на LTP при пациентите със солитарен HCC (29.4%, 5/17) и тези с мултиплен тумор (50.0%, 4/8), $p = 0.287$.

Според размера на тумора: Съществува сигнификантна асоциация между честотата на LTP и размера на HCC. Случаите на LTP при болните с размер на HCC до 3.0 см са 15.4% (2/13) срещу 58.3% (7/12) при тези с размер на HCC над 3.0 см, $p = 0.019$

Според наличието/отсъствието на ЗД тип II – болните със ЗД тип II са с незначимо по-висока честота на локален рецидив в сравнение с тези без ЗД тип II (50.0% или 5/10 срещу 21.4% или 3/14), $p = 0.120$.

Малкият брой случаи не позволява изводи.

5.4.2 Нови хетеротопни лезии (NHL)

NHL се установяват при 30.7% (8/26) от пациентите с НСС. Възникват като единствена форма на рецидив при 19.2% (5/26) и при 33.3% (3/9) от пациентите с вече проявена ЛТР. Средното време от лечението на НСС до поява на NHL е 14.86 м. ± 14.91 (4-48 м.).

Средна възраст на пациентите с NHL е 70.8 г. (± 7.8), значимо по-висока от тази на нересидивиралите по отношение на NHL болни 61.0 г. (± 13.34 , респ. $p = 0.034$). Анализът позволи единствено дескриптивни сравнения между качествените параметри на пациентите с и без NHL. (табл. 16)

Табл. 17 Дескриптивен анализ на болните без и с NHL

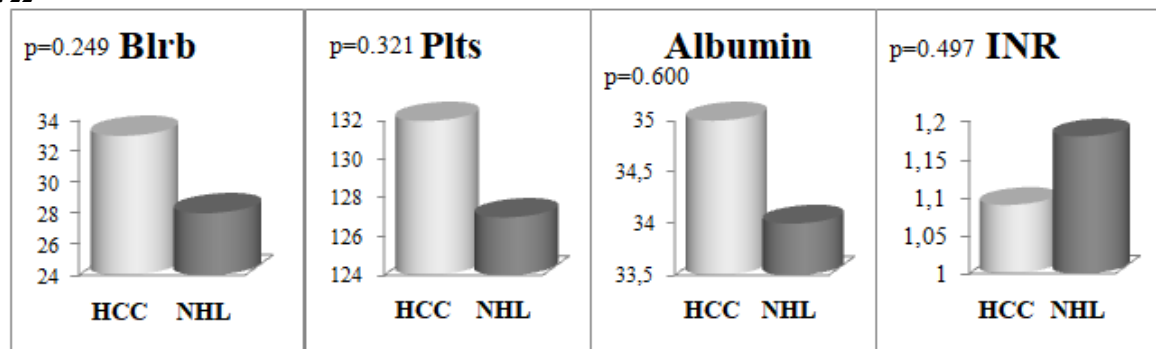
Фактор	Пациенти без прогресия с NHL (n = 18)	Пациенти с NHL (n = 8)
Възраст	± 13.34 , 60.93 г.	± 7.81 , 70.8 г.
Терапия с IFN		
да	33.3% (n = 5)	25% (n = 2)
не	66.7% (n = 13)	75.0% (n = 6)
Лечение на СНС		
– свободен от RBV	66.6% (n = 12)	62.5% (n = 5)
– комбиниран с RBV	33.3% (n = 6)	37.5% (n = 3)
Лечение на НСС		
RFA+RFA и други методи*	27.8% (n = 5)	33.3% (n = 2)
MWA+MWA и други методи*	44.4% (n = 8)	55.5% (n = 2)
EA	22.2% (n = 4)	11.1% (n = 3)
LR	-----	6.3% (n = 1)
Симптоматично лечение +ТКИ	5.6% (n = 1)	-----
BCLC статус		
0	11.1% (n = 2)	-----
A	72.2% (n = 13)	50.0% (n = 4)
B	22.2% (n = 2)	50.0% (n = 4)
D	11.1% (n = 1)	-----

Фактор	Пациенти без прогресия с NHL (n = 18)	Пациенти с NHL (n = 8)
Брой лезии		
1	77.7% (n = 14)	50.0% (n = 4)
2	11.1% (n = 2)	25% (n = 2)
3	-----	12.5% (n = 1)
4	5.6% (n = 1)	12.5% (n = 1)
5	5.6% (n = 1)	-----
Размер на тумора		
до 3.0 см	61.1% (n = 11)	37.5% (n = 3)
от 3-5.0 см	33.3% (n = 6)	25.0% (n = 2)
> 5.0	5.5% (n = 1)	37.5% (n = 3)
Без ЗД тип II	50.0% (n = 9)	87.5% (n = 7)
Със ЗД тип II	38.9% (n = 7)	12.5% (n = 1)

* ТКІ, ЕА, ТАСЕ

Приложеният тест на Wilcoxon за зависими извадки не откри значимост на разликите между показателите, оценяващи авансиралата чернодробна болест при болните без и с NHL. (фиг. 22)

Фиг. 22

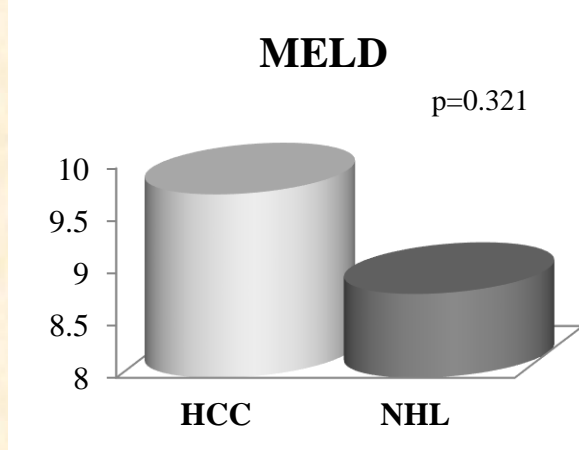


Средната стойност на MELD на пациентите при диагнозата на NHL (8.80 ± 3.76) е по-ниска в сравнение със средната стойност на MELD при първоначалната диагноза на HCC (9.75 ± 3.82) но разликата е с несигнификантен характер, $p = 0.197$. (фиг. 23)

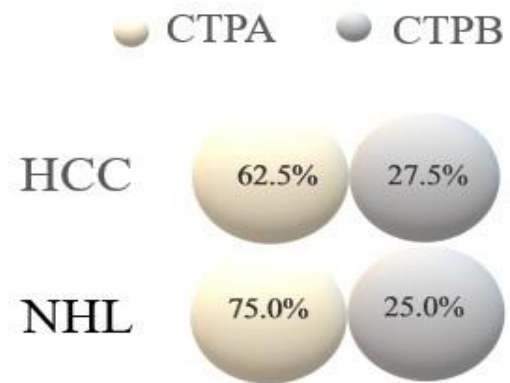
СТР Pugh скорът при диагнозата на NHL е: А при 6 пациенти и В при 2 пациенти, а при първоначалната диагноза на HCC е: А при 5 пациенти и В – при трима. (фиг. 24)

Това означава, че при нашите болни не се отчита влошаване на чернодробните параметри по време на диагнозата на NHL в сравнение с изходните им нива при диагнозата на HCC.

Фиг. 23



Фиг. 24



5.4.3 Анализ на променливите при NHL

Стадий на BCLC: Честотата на NHL при болните в стадий BCLC A е 23.5% (4/17), почти три пъти по-висока от честотата на тези в стадий BCLC B 66.6% (4/6).

Според броя лезии: Пациентите, при които HCC представлява само една лезия при първоначалната диагноза, развиват NHL по-рядко в сравнение с пациентите с повече от 1 лезия (4/17 или 23.5% срещу 4/8 или 50.0%, респ.).

Размера на тумора: Честотата на NHL е най-ниска при болните с малък HCC: 23.1% (n = 3/13), повишава се до 25.0% при тези със среден размер на лезията (n = 2/8) и достига до 75.0% (n = 3/4) при пациентите с голям HCC.

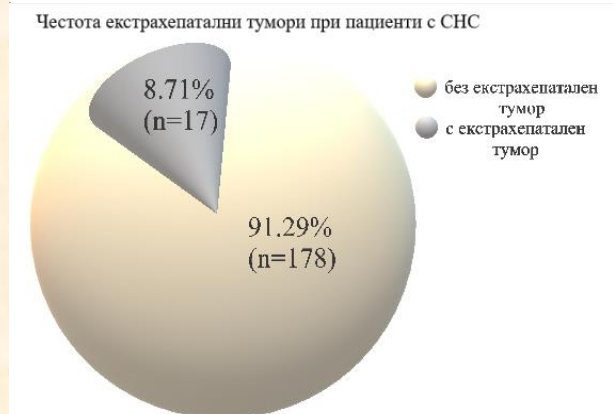
5.5 Екстрахепатални неоплазии при пациенти с СНС

Анализира се потенциалната асоциация между инфекцията с HCV и появата на екстрахепатална неоплазия. За целта към авансиралите до цироза болни с СНС (n = 85) се добавиха и неавансиралите болни (n = 110). Характеристиките на неавансиралите болни са представени в **таблица 12**. Екстрахепатални неоплазии (ЕНН) се

установиха при 8.71% от всички пациенти с СНС (n = 17/195). (**фиг. 25**) Необходимо е да се отбележи, че в проучването са включени само пациенти, при които диагнозата на ЕНН е поставена при вече съществуваща СНС инфекция.

Най-висока честота сред ЕНН има дебелочревният рак (23.5% или n = 4/17), следван от карцинома на млечната жлеза (17.6% или n = 3/17) и хематологичния малигнитет (17.6% или n = 3/17). По-редки са туморите на глава и шия (11.76%, n = 2/17) и

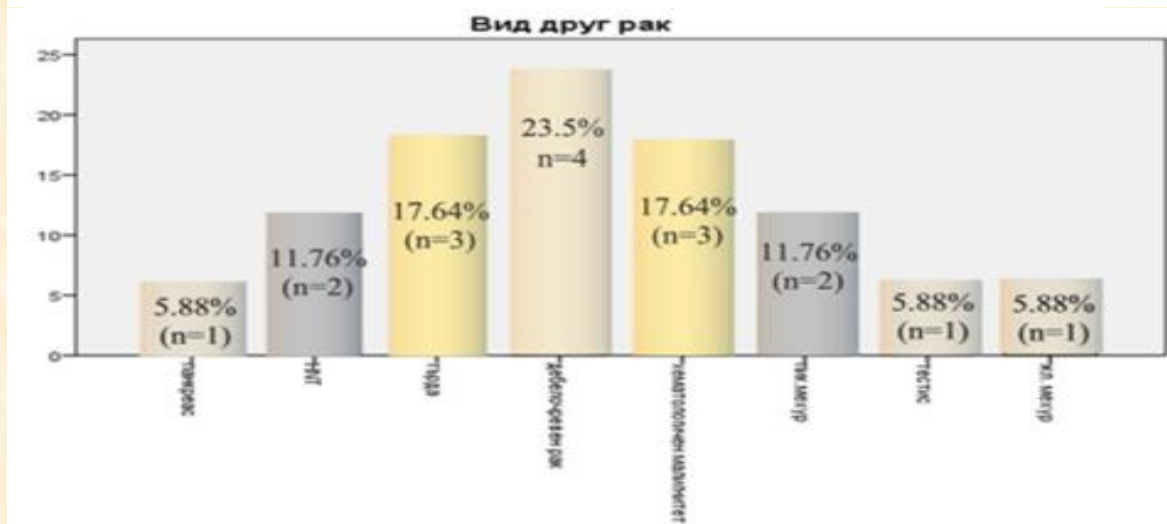
Фиг. 25



карцинома на пикочния мехур (11.76%, $n = 2/17$). При трима от пациентите с СНС се установиха съответно: рак на панкреаса, на жлъчния мехур и на тестиса (5.88%, $n = 1$), **фиг. 26**. Четирима от пациенти с ЕНН имат и НСС.

Средният интервал между диагнозата на СНС и диагнозата на ЕНН е 81.28 м. (СІ 95% 74.25-88.30 м.).

Фиг. 26

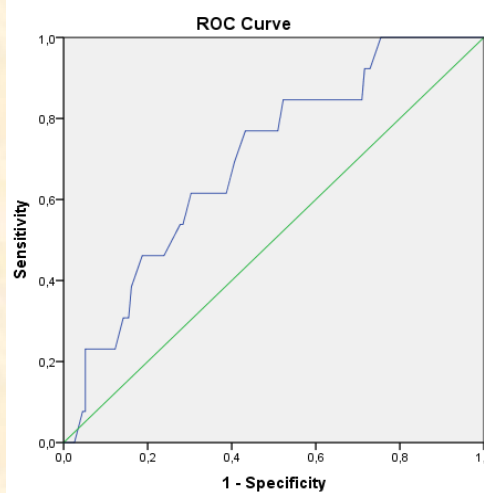


5.5.1 Сравнителен анализ между пациентите с СНС без ЕНН и с СНС и ЕНН

Съпоставиха се пациентите с СНС без неоплазия (80% или 156/195) и тези с СНС и екстрахепатална неоплазия (6.6% или $n = 13/195$). За да се прецизира конкретното влияние на НСV върху извънчернодробен рак, от анализа се изключиха болните с НСС, в това число и тези с НСС+ЕНН (13.3% или $n = 26/195$).

Откриват се значими разлики между средната възраст на болните без и с екстрахепатален тумор (респ. 54.2 ± 15.39 срещу 62.82 ± 12.39 , $p = 0.021$). На **фиг. 27** е изобразена зависимостта между появата на не-чернодробен тумор и възрастта при болните с СНС (AUROC: 0.697, $p = 0.019$)

Фиг. 27



Анализът на параметрите, характеризиращи НСV инфекцията не открива сигнификантни различия между двете групи пациенти. (**табл. 18**)

Табл. 18 Сравнителен анализ между болните с СНС без и със ЕНН

Фактор	Пациенти с СНС		
	само с СНС (n = 80%, 156/195)	с СНС и ЕНН (6.6%, n = 13/195)	Р
Изходна НСVRNA	1 581 990.3 ± 3 042 960.8	1 494 434. 5 ± 1 482 102.8	0.912
Генотип	GT 1: (11.5%, n = 18) GT1a: (11.8%, n = 23) GT1b: (66.0%, n = 103) GT3: (7.1%, n = 11) GT4: (0.6%, n = 1)	GT 1: (23.0%, n = 3) GT1a: (7.6%, n = 1) GT1b: (69.4%, n = 9) GT3: ----- GT4: -----	0.249
Лечение на СНС *	генотип-специфичен режим: (82.7%, n = 129) пангенотипен режим: (17.3%, n = 27) свободен от RBV: (82.7%, n = 129) комбиниран с RBV: (17.3%, n = 27) PrOD: (44.2%, n = 69) SOF+LDV: (18.6%, n = 29) EBV+GRZ: (3.9%, n = 6) GLE+PIB: (12.8%, n = 20) SOF+LDV+RBV: (9.7%, n = 15) PrOD+RBV: (5.8%, n = 9) SOF+VEL: (3.2%, n = 5) SOF+VEL+RBV: (1.3%, n = 2) SOF+RBV: (0.6%, n = 1)	генотип-специфичен режим: (92.3%, n = 12) пангенотипен режим: (7.7%, n = 1) свободен от RBV: (84.6%, n = 11) комбиниран с RBV: (15.4%, n = 2) PrOD: (38.5%, n = 5) SOF+LDV: (23.1%, n = 3) EBV+GRZ: (15.4%, n = 2) GLE+PIB: (7.7%, n = 1) SOF+LDV+RBV: (15.4%, n = 2) PrOD+RBV: ----- SOF+VEL: ----- SOF+VEL+RBV: ----- SOF+ BV: -----	
Лечение с IFN	не: (88.5%, n = 138) да: (11.5%, n = 18)	не: (84.6%, n = 11) да: (15.4%, n = 2)	0.790
MetS	не: (81.4%, n = 127) да: (17.9%, n = 28)	не: (84.6%, n = 11) да: (15.4%, n = 2)	0.809
ЗД тип II	не: (85.3%, n = 133) да: (14.7%, n = 23)	не: (84.6%, n = 11) да: (15.4%, n = 2)	0.950

* При 3.6% (7/195) от болните ЕНН възниква след лечението с DAAs. Малкият брой пациенти не позволи да се оцени влиянието на приложения режим с DAAs върху честотата ЕНН.

Допълнително между двете групи се сравниха и следните фактори: пол, FIB 4, наличие и тежест на цирозата, средни стойности на MELD score, клас по СТР, проява на портална хипертония и изразеност на вариците, съпътстващ или отсъстващ MetS и ЗД тип II, прием на алкохол и тютюнопушене. При всички тях не се откри връзка с появата на ЕНН.

5.5.2 Влияние на вариабилните върху появата на ЕНН при пациенти с СНС

Възраст: При болните до 40 г. честотата на ЕНН е 2.2% (1/45), съизмерима с честотата на ЕНН при тези на възраст между 40 и 59 г.: 7.0% (4/57), $p = 0.268$. При пациентите над 60 г. се установяват най-много случаи на ЕНН.: 12.2 % (8/66). Екстрахепаталните неоплазии се проявяват еквивалентно в трите възрастови категории ($p > 0.05$ за всяко от сравненията), въпреки че разликата при анализа на болните под 40 г. и над 60 г. е близка до сигнификантния праг ($p = 0.068$).

Пол: Факторът пол не се асоциира с появата на ЕНН: няма разлики между диагностицираните с екстрахепатални тумори мъже и жени с СНС (респ. 7.5% или 7/93 срещу 7.9% или 6/76, $p = 0.929$).

Според честотата на MetS и ЗД тип II: Не се доказва потенциращият ефект на MetS върху появата на ЕНН при нашите болни: диагностицираните с MetS и тези без синдрома не се различават по честотата ЕНН (респ.: 6.6% или 2/30 срещу 8.7% или 11/127, $p = 0.809$). Аналогични са резултатите и по отношение на ЗД тип II (8.0% или 2/25 за болните със ЗД тип II и 7.6% или 11/144 за тези без ЗД тип II, $p = 0.957$).

Според вредните навици: Статистическият анализ не установи разлики между приемащите алкохол и въздържателите ($p = 0.110$), както и между пушачите и непушачите по честота на ЕНН ($p = 0.814$).

Изследва се също корелацията между появата на ЕНН и факторите: наличие на цироза и наличие на портална хипертония без да се открива тяхното влияние върху честотата на ЕНН.

5.5.3 Сравнителен анализ между пациентите с СНС и ЕНН и СНС и НСС

Обективността на анализа наложи изключването на болните с коекзистентни ЕНН+НСС. Беше направен анализ на пациентите с СНС и ЕНН (6.6% или 13/195) и СНС и НСС (11.3% или 22/195) и се съпоставиха следните параметри:

Възраст: Средната възраст на болните с СНС, при които възниква само извънчернодробна неоплазия е средно с 2.5 г. по-ранна (± 18.39 , 62.8 г. 3-78) в сравнение с

възрастта на болните само с чернодробен малигнитет (± 12.27 , 65.2 г. 42-82). Разликата е незначима, $p = 0.771$. Появата на двата типа неоплазии е с със сходна честота и в отделните възрастовите категории: $> 40 < 59$ г. (респ. 30.8 % или $n = 4/13$ срещу 31.8%, $n = 7/22$, $p = 0.873$) и над 60 г. (61.5% или $n = 8/13$ срещу 68.2% или $n = 15/22$, $p = 0.788$). В групата < 40 г. попада само 1 пациент с ЕНН и в нея не се откриват болни с НСС за сравнение.

Пол: Липсва значимост на разликата между честотата на ЕНН и на НСС спрямо пола. Мъжете с ЕНН са 53.8% ($n = 7/13$), а тези с НСС са 59.1% ($n = 13/22$, $p = 0.723$). Подобна тенденция се открива и при жените (респ. 46.2% или $6/13$ и 40.1% или $9/22$, $p = 0.712$).

Фамилност: Липсва сигнификантна разлика между болните с ЕНН и НСС по отношение честотата на фамилната онкологична анамнеза (респ. 53.8% или $7/13$ срещу 46.2% или $12/26$, $p = 0.364$).

HCV RNA преди лечението на HCV инфекцията: Разликите в средните стойности по този показател между двете групи са незначими: ($1\ 494\ 434.5 \pm 1\ 482\ 102.4$ IU/ml за болните с ЕНН срещу $1\ 119\ 738.0 \pm 1\ 087\ 108.5$ IU/ml, $p = 0.634$).

Генотип и субгенотип: И в двете групи преобладават пациентите с GT1b (69.4% или $9/13$ за ЕНН и 54.5% или $12/22$ за НСС, $p = 0.209$). Няма разлика в разпределението на двата типа онкологично болни и според принадлежността им към не-субгенотипирания GT1 (респ. 23.0% или $3/13$ срещу 45.5% или $10/22$, $p = 0.534$). В групата с ЕНН се открива единствен пациент, определен с GT1a (7.6% или $1/13$), липсват болни за сравнение с този генотип в групата с НСС.

Според честотата на MetS: Честотата на MetS е незначимо по-висока при изследваните по този показател болните с НСС: 36.8% ($7/19$, спрямо тази при болните с ЕНН: 15.4% ($2/13$), $p = 0.176$). ЗД тип II също се представя без разлика при пациентите с ЕНН и с НСС: респ.: 15.4% ($n = 2/13$) срещу 31.8% ($n = 7/22$), $p = 0.398$.

Пациентите с НСС употребяват *алкохол* по-често (46.2% или $n = 10/22$), отколкото пациентите с ЕНН (23.5% или $n = 3/13$), но разликата не достига сигнификантния праг ($p = 0.079$). Двете групи остават еквивалентни по количество и продължителност на етаноловия прием.

Тютюнопушенето като вреден фактор се открива при относително по-голям дял болни в ЕНН групата (53.8% или $7/13$) в сравнение с тази с НСС: 36.3% ($8/22$), разликата е незначима ($p = 0.097$). Болните са еквивалентни по изпушени цигари на ден и давност на табакизма.

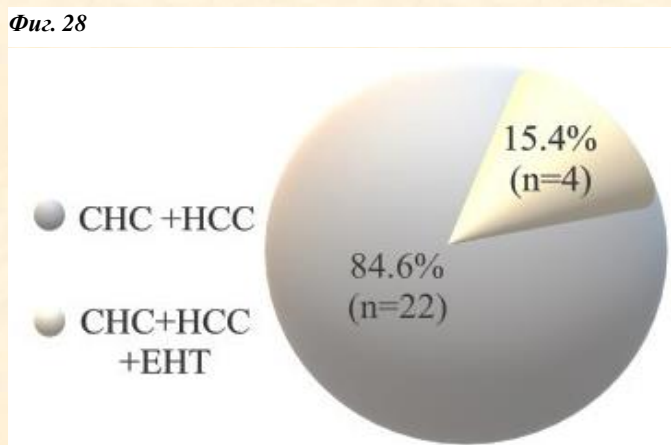
Изследва се наличието на връзка между екстрахепаталната и хепаталната онкогенност с други променливи – приложение на IFN базиран режим в миналото, FIB4 score, наличие и тежест на цирозата, средни стойности на MELD score, клас по СТР, проява на портална хипертония и степен на варици. Не се установиха значими разлики, както между променливите така и между средните стойности на двете групи пациенти.

5.5.4 Ко-екзистентна онкогенност (HCC и EHN)

Едновременното съществуване на HCC и извънчернодробен тумор се открива при 2.1% от всички болните с СНС (4/195), при 4.7% от циротиците с СНС (4/85) при 15.4% от тези с HCC (4/26) (фиг. 28)

Малкият брой пациенти позволява единствено дескриптивен

Фиг. 28



анализ. Екстрахепаталната неоплазия при тези болни е представена от: хематологичен малигнитет: NHL (n = 1/4), колоректален рак (n = 1/4), карцином на млечната жлеза (n = 1) и HNT (n = 1). HCC предшества EHN при двама. При другите двама EHN възниква метакронно. Средното време между появата на двете неоплазии е 6.5 г. (± 7.85 г., 1-18.). Средната възраст при поставянето на диагнозата EHN е 62.0 г. (50-74 ± 13.29), а тази на HCC – 63.3 г. (42-71 ± 14.19). Изходните средни стойности на HCV RNA при болните със симултантна онкогенност са 3 803 667.5 IU/ml $\pm 1 352 458.3$ (2 847 335.0-4 760 032 IU/ml) Всички с HCC+EHN са с GT1b и са лекувани съответно със: SOF+LDV (n = 1), SOF+LDV+RBV (n = 1) и с PrOD (n = 1). Един от пациентите е провел успешно лечение на HCV инфекцията с IFN (n = 1). Всички пациенти с HCC и EHN постигат траен вирусологичен отговор. Претерапевтичните средни стойности на ALT са 60.5 IU (45.0-100.0 ± 26.43). При двама от болните цирозата е декомпенсирана (СТР В, MELD: 12-18). По-честата неавансирала неоплазия (BCLC A, n = 3) и солитарните лезии с размер до 5 см. (n = 3) позволиха локално аблативно лечение на HCC (n = 2 за RFA и n = 2 за MWA). Рецидиви се установиха при двама (LTP). Етилизмът е вредност, за която съобщиха всички с EHN и HCC, пушачите са трима.

HCC не се асоциира с повишен риск за EHN (и vice versa). Болните с ко-екзистентни неоплазии: HCC с EHN са еквивалентни на болните, проявили само EHN

($p = 0.632$). Наличието на ЕНН не повлиява честотата на НСС – пациентите със симултантна онкогенност са сигнификантно по-малко от тези само с НСС ($p = 0.042$).

5.6 Преживяемост при пациенти с СНС цироза и СНС НСС

5.6.1 Екзитус при пациенти с СНС

Средното време на проследяване при пациентите с СНС Сi и СНС НСС е 38.89 м. ± 20.10 (9-96 м.). При болните с СНС Сi е 37.81 м. ± 20.46 (9-96 м.), а при тези с СНС НСС – 41.50 м. ± 19.39 (12-73 м.). В **таблица 19** е представено разпределението на екзитиралите според причината за смъртта.

Табл. 19 Разпределение на екзитиралите с СНС Сi и СНС НСС според причината за смъртта

Обща смъртност:		Хепатална смъртност:		Нехепатална смъртност:	
15.3% (n = 13/85)		10.6% (n = 9/85)		4.7% (n = 4/85)	
СНС Сi	СНС НСС	СНС Сi	СНС НСС	СНС Сi	СНС НСС
8.5% (5/59)	30.7% (8/26)	3.4% (2/59)	26.9% (7/26)	5.1% (3/59)	3.8% (1/26)

Регистрираните случаи на екзитус за периода на проследяване са 13/85 или средното ниво смъртност е 15.3%. Пациентите с СНС НСС са с по-висока честота на екзитус леталис (30.7% или 8/26) в сравнение с тази на болните с СНС Сi (8.5% или 5/59). Хепаталният (орган-специфичен) леталитет сред болните с СНС Сi и СНС НСС достига 10.6 % (**табл. 19**). Чернодробната смъртност е водеща в НСС групата, по-рядка е сред пациентите с СНС Сi (**табл. 19**).

Отсъствието и присъствието на придружаваща патология е еквивалентно между групите. Съпътстващ морбидитет се открива при 61.5% от пациентите с СНС НСС (16/26) и при 69.5% (n = 41/59) от болните със СНС Сi, $p = 0.895$. Най-честа сред пациентите с СНС е ендокринологичната ко-патология, установена при общо 20.0% (17/85), следвана от кардиоваскуларната: при 14.1% (12/85), 10.6% от болните (9/85) са с гастроинтестинални немалигнени заболявания, двама в групата без НСС са диагностицирани с мозъчно-съдова болест. Липсват значими разлики в разпределението по типа заболявания между пациентите в двете групи ($p = 0.328$).

Несвързаният с чернодробни причини леталитет е 4.7% (4/85), честотата му е по-висока сред пациентите с СНС Сi. (**табл. 19**) При двама от болните причина за смъртта е кардио-васкуларна патология, при също толкова - мозъчно-съдова болест. Регистрираха се двама пациенти с екзитуси от екстрахепатални тумори (CRC, млечна жлеза).

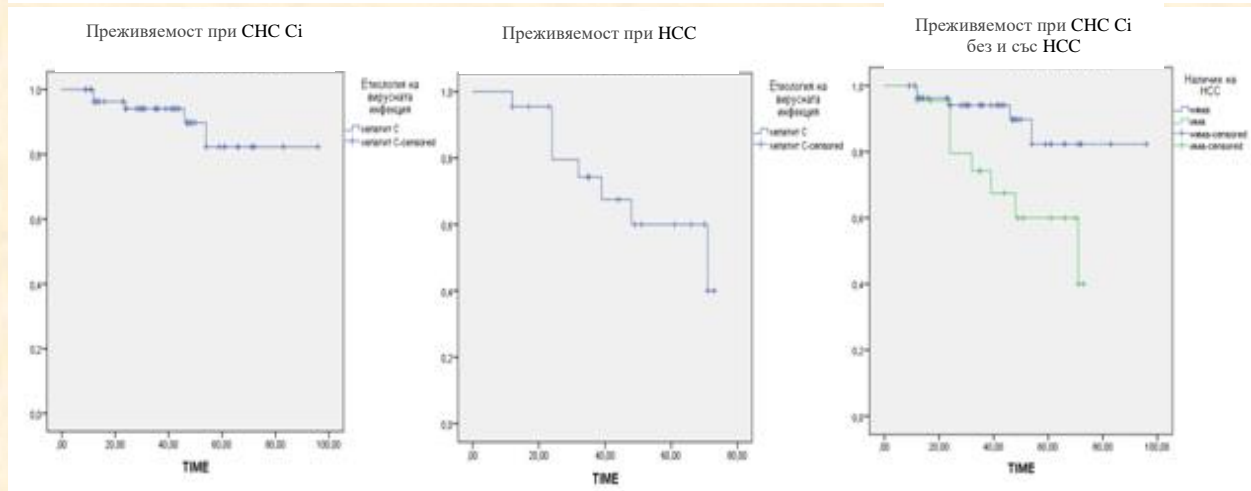
5.6.2 Обща преживяемост при пациентите с СНС

Общата преживяемост е проследена при 85 от болните: от тях 3-ма са отпаднали от проследяване, 13 са екзитиралите пациенти. Средната обща преживяемост при

болните с СНС Сi и СНС НСС е 78.5 м. (СI 95% 69.9-87.0 м.). Минималната обща преживяемост е 9 м., максималната е 96 м.

Кривата на кумулативната преживяемост на пациентите с хроничен С вирусен хепатит асоциирана цироза с или без НСС е показана на **фиг. 29**.

Фиг. 29

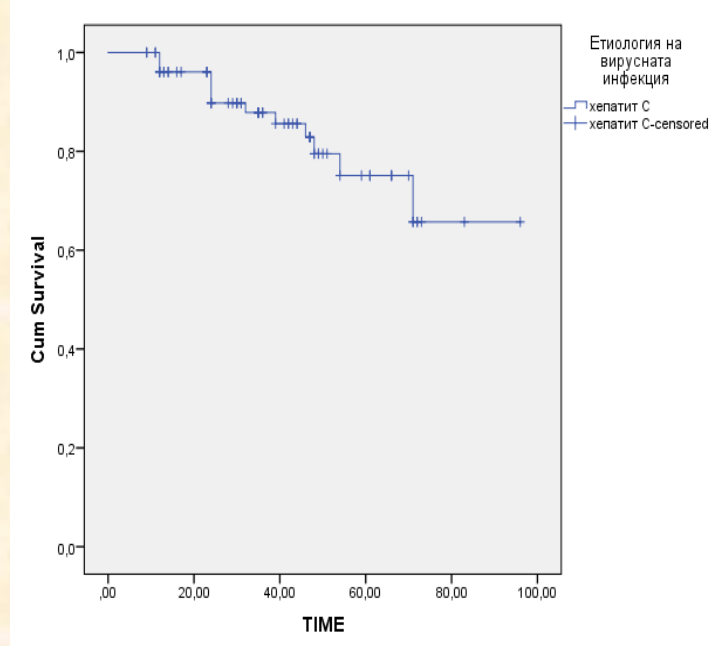


Малките прекъсвания, перпендикулярни спрямо хоризонталния ход на кривата отразяват т.нар. „цензурирани случаи“ – пациентите, отпаднали от проучването по различни причини и тези останали живи до края на изследвания период. Стъпаловидният ход на кривата демонстрира честотата на настъпилите екзитуси във времето, които се проследяват до първите 70 м. След този период кривата се изравнява и се задържа на ниво обща преживяемост ~ 65.0%.

Кумулативната преживяемост на 1-ва, 2-ра, 3-та, 4-та и 5-та година е: 96.3%, 91.5%, 90.2%, 86.6%, 85.4%. В групата СНС Сi е респ.: 96.6%, 94.8%, 94.8%, 93.3%, 90.8%, а при болните с НСС: 95.8%, 83.4%, 79.2%, 70.9%, 69.0%. На **фиг. 30** се открива анализът на преживяемостта по Kaplan-Meier при пациентите с СНС Сi и с СНС НСС.

Сравнителният анализ показва еквивалентна преживяе-

Фиг. 30 Обща преживяемост болните с СНС ци-роза със и без НСС



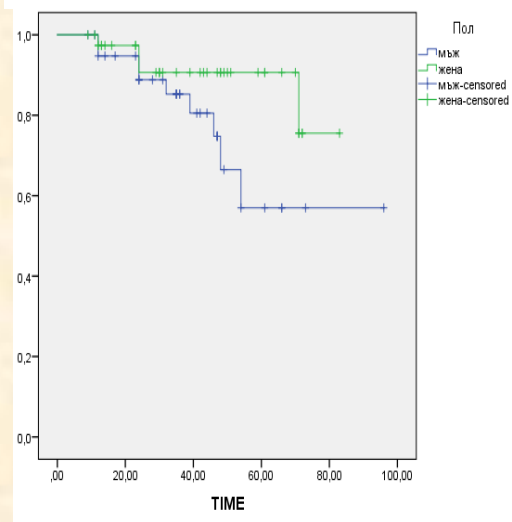
мост между двете групи в периода до 30-тия месец от проследяването (демонстрирана с успоредния ход в двете функции на преживяемостта, Log Rank $p = 0.200$). След този период се наблюдава постепенната дивергенция на двете функции (Log Rank $p = 0.032$.) Отстоянието между кривите става все по-изразено във времето (Tarone-Ware $p = 0.008$). Така при болните с НСС средната преживяемост е: 55.6 м. (S. E.5.08, CI 95% 45.71-65.62), значимо по-ниска от тази при болните с СНС Сi: 85.9 м. (S. E 4.34, CI 95% 77.47-94.51). Разликата се потвърждава от тестовете Log Rank, g Wilcoxon и Tarone-Ware ($p < 0.001$ за всички). **фиг. 30**

5.6.2.1 Фактори, асоциирани с общата преживяемост при пациентите с СНС

Анализираха се факторите с потенциално влияние върху преживяемостта при пациентите с СНС Сi и СНС НСС. Приложи се методът на Kaplan-Meier, който определя наличието и силата на влияние на тези фактори чрез тестовете Log Rank, g. Wilcoxon и Tarone-Ware. Логистичният регресионен анализ даде възможност за търсене на връзка между дихотомните променливи с един или повече фактори (качествени или количествени). Анализът на преживяемостта при болните с СНС разглежда два аспекта. Първият открива влиянието на факторите, свързани с общата преживяемостта като сравнява двете групи пациентите: без и със НСС. Вторият етап детайлизира преживяемостта единствено при болните с СНС НСС.

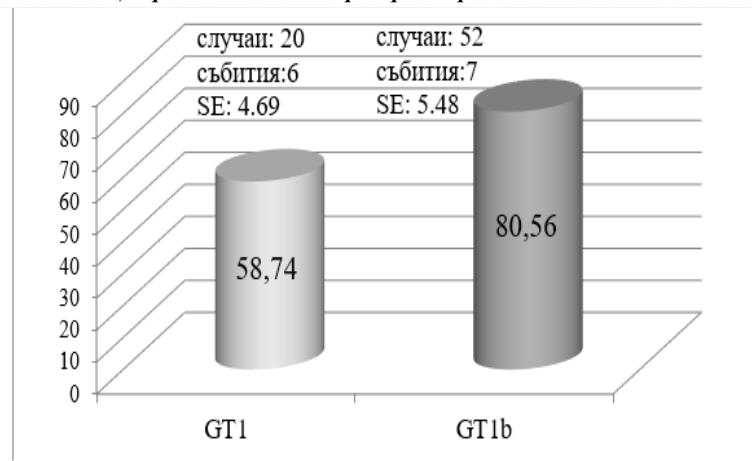
В анализа на преживяемостта се включиха следните качествени показатели: пол, генотип (и субтип), лечение на вирусната инфекция, предшестваща терапия с IFN, тежест на цирозата по СТР, наличие или отсъствие на MetS и ЗД тип II, придружаващи заболявания (вкл. екстрахепатална онкогенност), вредни фактори (алкохол, табакизъм).

Фиг. 31 Обща преживяемост според фактора пол



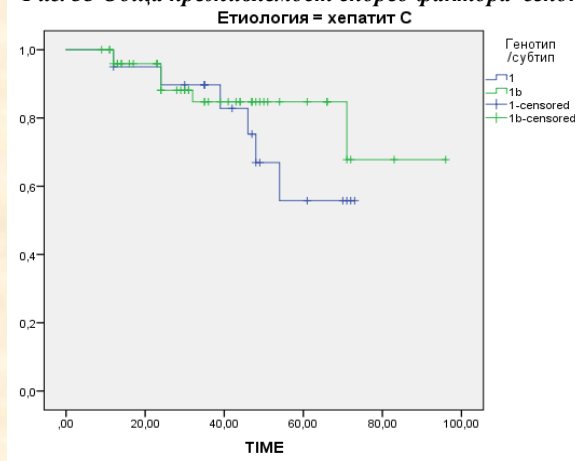
Пол: Средната преживяемост при мъжете е 71.49 м., несигнификантно по-ниска от тази на жените: 75.39 м., Log Rank $p = 0.311$. (фиг. 31) Няма разлика в преживяемостта между мъжете и жените нито в СНС Сi (77.8 м. срещу 80.6 м., $p = 0.114$), нито в НСС групата (52.8 м. срещу 57.7 м., $p = 0.687$). Преживяемостта на мъжете е съизмерима и в двете групите (77.75 м. за СНС Сi срещу 52.78 м. за СНС НСС, $p = 0.197$), Жените с НСС живеят средно с 23 м. по-кратко от жените с СНС Сi, но с разлика, недостигаща значимост (респ. 57.5 м. срещу 80.63 м., $p = 0.059$).

Фиг. 32 Обща преживяемост според фактора генотип



Генотип: GT1a, GT3 и GT4 не участват в анализа поради липса на изследваното събитие в групите. Не се установи разлика между обща преживяемост на пациентите с GT1 (58.7 м.) и с GT1b (80.6 м.), $p = 0.363$. (фиг. 32) Демонстрираното раздалечаване във функциите на преживяемостта на двата генотипа, започнало в средата на наблюдателния период не се потвърди статистически (g. Wilcoxon $p = 0.654$, Tarone-Ware $p = 0.492$). (фиг. 33) Болните с несубтипизиран GT1 в групата с СНС Сi и СНС НСС имат съизмерима преживяемост ($p = 0.342$). Сред болните с GT1b тя е значимо по-висока за циротиците без НСС (91.37 м. срещу 50.52 м., Log Rank $p = 0.001$, g. Wilcoxon $p = 0.012$, Tarone Ware $p = 0.005$). Резултатът вероятно е следствие от сигнификантната превалентност на GT1b в СНС Сi спрямо СНС НСС групата, ($p = 0.001$) и отразява тенденцията в общите нива на преживяемост.

Фиг. 33 Обща преживяемост според фактора генотип



5.6.2.1.1 Лечение на вирусната инфекция

Пангенотипните комбинации отпадат от анализа, поради липса на изследваното събитие в групите, лекувани с тях. Средната преживяемост на приемалите генотип-специфични режими (PrOD ±RBV, SOF+LDV ±RBV и EBR+GRZ) е 77.05 м.

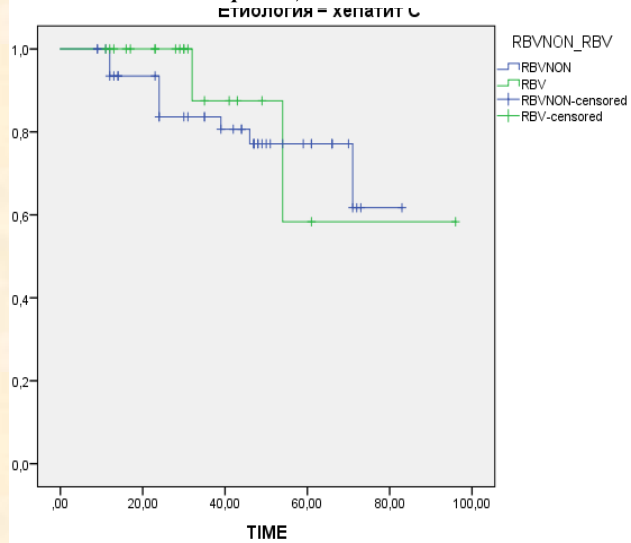
Анализът не показва статистическо различие в преживяемостта между лекуваните пациенти със свободен от RBV и със съдържащ RBV режим (68.10 м. срещу 75.75 м., $p = 0.583$). (фиг. 34) Сходни са резултатите и в сравненията по групи. Анализът на лекуваните без RBV открива с 20 м. подълга преживяемост за болните с СНС Сi спрямо СНС НСС (74.26 срещу 54.81, $p = 0.083$). При сравненията между лекуваните с RBV-комбинирани режими тази числова разликата достига до 48.5 м. (82.0 м. срещу 33.5 м., $p = 0.063$).

От анализа на преживяемостта по конкретно прилагани DAAs комбинации отпаднаха лекуваните с PrOD+RBV ($n = 14$) и EBV+GRZ ($n = 3$), поради липса на изследваното събитие. На фиг. 35 е представена кривата на кумулативната преживяемост на лекуваните с тези DAAs, при които се регистрира събитие (PrOD: 74.3 м., SOF+LDV: 59.1 м.; SOF+LDV+RBV: 67.8 м.) Трите режима постигат еквивалентна обща преживяемост, ($p > 0.05$ за всяко от сравненията).

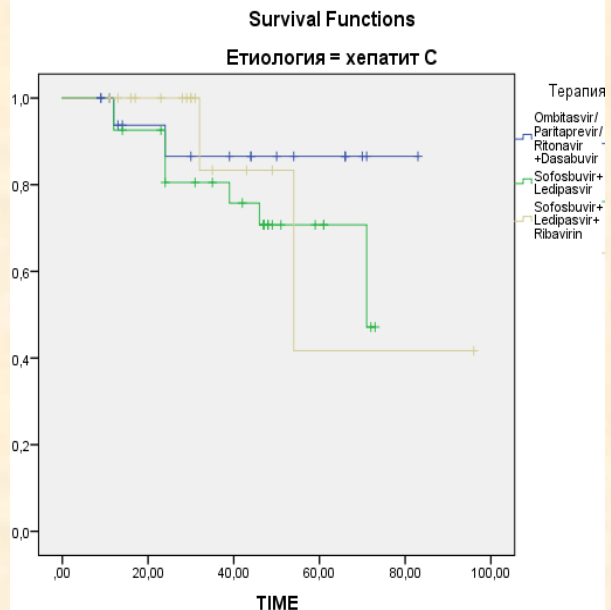
Необходимо е да се отбележи, че с PrOD са лекувани единствено пациенти

с компенсирана цироза (с GT1b), и то преди предупреждение на FDA от м. октомври 2015 г. за потенциалния неблагоприятен ефект на комбинацията при декомпенсирани циротици. Не се регистрира събитие при лекуваните с PrOD пациенти с СНС Сi. Това не позволи да се направи сравнение на преживяемостта между лекуваните с PrOD в групите без и с НСС. Междугрупов анализ на преживяемостта беше възможен единствено за лекуваните със SOF+LDV без RBV (60.7 м. за СНС Сi срещу 55.9 м. за СНС с НСС) и със SOF+LDV+RBV (респ. 72.1 м. срещу 60.2 м.). Не се откриха значими разлики и при двата режима (респективно, $p = 0.437$, $p = 0.157$). Видно е, че на фона на

Фиг. 34 Обща преживяемост на болните, лекувани с RBV свободни и RBV съдържащи GSR



Фиг. 35 Обща преживяемост на лекуваните с PrOD, SOF + LDV и SOF + LDV + RBV

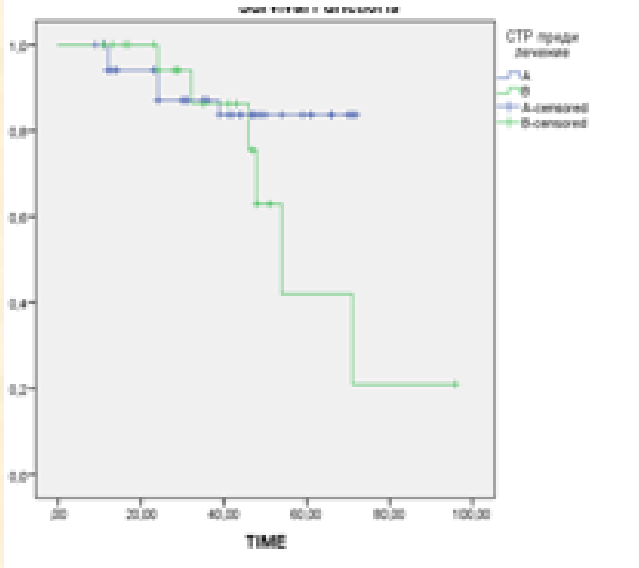


лечение с DAAs преживяемостта на лекуваните от нас пациенти с НСС се изравнява с тази на пациентите без НСС. Този факт подчертава приложимостта и необходимостта от антивирусна терапия и при болните с НСС.

Предшестващо лечение с IFN: Пациентите, провели терапия с IFN (независимо от нейния успех) имат по-дълга преживяемост от нелекуваните с IFN, но разликата е незначима (85.42 м. срещу 68.45 м., $p = 0.267$)

Исходен СТР: Болните с цирроза, класирана в СТР С ($n = 2$) не участват в анализа, поради отсъствие на изследваното събитие в съответните групи. Средната преживяемост при пациентите в клас СТР А и СТР В не се различава (63.9 м. срещу 61.3 м., $p = 0.168$). Прави впечатление значимото раздалечаване на кривите на преживяемостта на двата циротични класа в средата на проследяването, тестът на Tarone-Ware обаче не до-

Фиг. 36 Обща преживяемост според стадия на болестта



казва значимост на разликата, $p = 0.589$. (фиг. 36) Преживяемостта не се повлиява от класа на цирозата по СТР (А или В) нито в СНС С_i (респ. 67.2 м. срещу 69.2 м. $p = 0.324$), нито в НСС групата (респ. 55.1 м. срещу 49.2 м., $p = 0.211$) Междугруповият анализ на класираните с СТР А показва по-дълга преживяемост в групата без НСС. Разликата е с гранична сигнификантност (67.2 м. за СНС срещу 55.1 м. за СНС с НСС, $p = 0.062$). Болните с СТР В в двете групи са със съизмерима преживяемост (69.2 м. за СНС срещу 49.2 м. за СНС с НСС, $p = 0.289$).

MetS: Пациентите с MetS са с по-кратка преживяемост в сравнение с тези без синдрома, но анализът не намира разлики (67.3 м. срещу 80.5 м. $p = 0.538$). Съпоставянето на пациентите без MetS показва с 34.0 м. по-дълга преживяемост в полза на болните без НСС спрямо тези с НСС (респ. 86.5 м. срещу 51.9 м.), разликата е с гранична сигнификантност, $p = 0.048$. Анализът установи съизмерима преживяемостта на диагностицираните с MetS пациентите без и с НСС (80.25 м. срещу 60.77 м., $p = 0.147$).

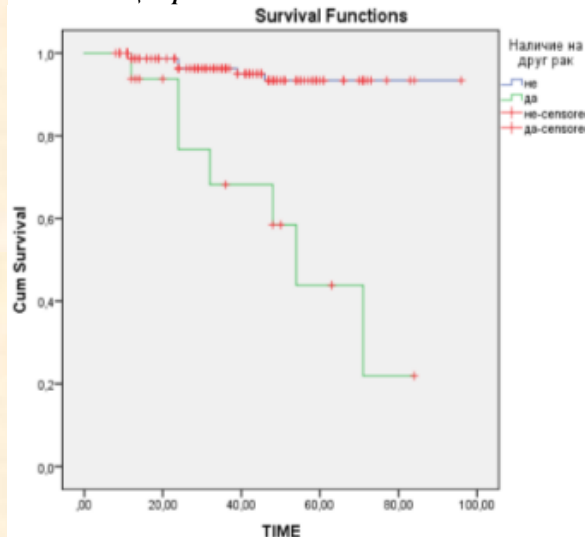
ЗД тип II: Не се доказва асоциация на фактора захарен диабет със средната преживяемост (без ЗД тип II: 79.3 м. срещу ЗД тип II: 64.9 м., $p = 0.775$). Резултатите от междугруповите сравнения са аналогични с получените от анализа на MetS: преживяемостта на болните със ЗД II е еквивалентна, независимо дали ЗД тип II съпътства цироза или цироза с НСС (66.0 м. срещу 62.4 м., $p = 0.343$). Отсъствието на ЗД тип II осигурява значимо по-висока преживяемост за болните в СНС Сi спрямо НСС групата (86.6 м. срещу 48.3 м., $p = 0.011$).

Наличие на EHN: Анализът показва сигнификантно по-висока кумулативна преживяемост в полза на пациентите без EHN спрямо тези с EHN (86.6 м. срещу 42.0 м., $p = 0.0001$ (фиг. 37)). Такива са резултатите и вътре в групата с СНС Сi: (СНС без EHN: 90.3 м. срещу СНС с EHN: 45.6 м., $p = 0.003$). Онкологично болните са с еквивалентна преживяемост, независимо дали неоплазията е само една: НСС (60.48 м.) или EHN (62.28 м.), или ко-екзистират двете неоплазии: НСС и EHN (43.7 м.), $p > 0.05$ за всяко от сравненията)

Вредни навици:

Алкохол: Общата преживяемост на пациентите с етилизъм не се различава от тази на въздържателите (72.3 м. срещу 76.2 м., $p = 0.658$). При въздържателите с СНС обаче се наблюдава различна от общата тенденция в преживяемостта: въздържателите с НСС живеят толкова, колкото въздържателите без НСС (59.25 срещу 75.16, $p = 0.246$). Приемът на етанол заличава това равенство и създава разлика в средната преживяемост между групите, която съответства на тенденцията в общата преживяемост (за СНС Сi: 87.6 м. срещу: 53.22 м. СНС НСС), $p = 0.030$.

Фиг. 37 Обща преживяемост на болните без и с EHN



Тобакизъм: средната преживяемостта на пушачите и непушачите е еквивалентна (61.7 м. срещу 81.32 м., $p = 0.897$). По-дълга е преживяемостта на пушачите с СНС Сi спрямо пушачите с СНС НСС (91.05 м. срещу 55.67 м.), но разликата не достига сигнификантност ($p = 0.093$). Резултатите при непушачите в двете групи са сходни (респ. 73.67 м. срещу 55.6 м., $p = 0.073$).

Като следващ етап от анализа се приложи логистична регресия, която не установи сигнификантно влияние на нито един от качествените фактори, идентифицирани като асоциирани с общата преживяемост.

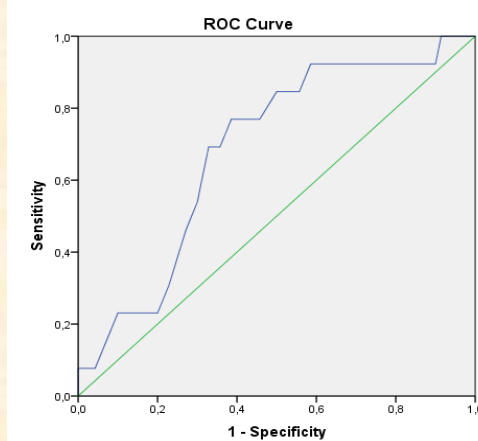
Изследва се влиянието и на следните числени показатели: възраст, претерапевтични: HCV RNA, ALT, FIB 4 score, MELD score, Plts, albumin, Bilirubin, INR, AFP, върху преживяемостта. Сигнификантно влияние се установи единствено за фактора възраст.

На **фигура 38** е изложена ROC кривата на зависимостта между възрастта и преживяемостта (AUROC: 0.685, $p = 0.035$) От значима количествена променлива в ROC анализа, възрастта се трансформира в качествена и се подложи на логистична регресия. Не се установи статистически значимото ѝ влияние върху преживяемостта.

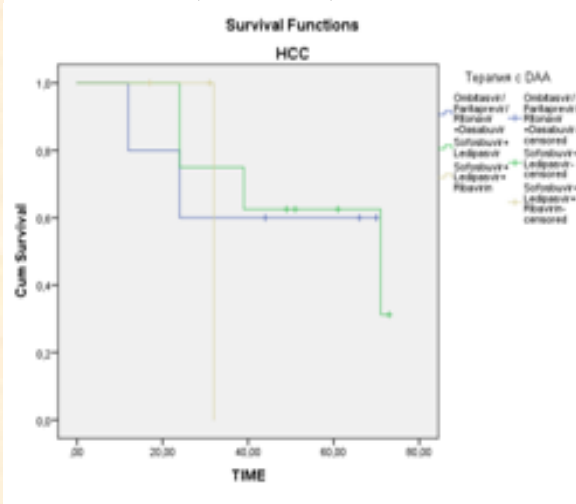
5.6.3 Фактори, свързани с преживяемостта при пациенти с СНС НСС

Антивирусно лечение. Липсват пациенти с НСС, лекувани с PrOD+RBV и с EBR+GRZ, при които настъпи изследваното събитие, поради което режимите отпаднаха от анализа. Преживяемостта на болните с НСС, лекувани с PrOD е 69.2 м., тази на приемалите SOF+LDV е 55.9 м., при ерадикираните със SOF+LDV+RBV е 60.2 м. Няма разлика за всяко от сравненията между режимите, $p > 0.05$. (**фиг. 39**)

Фиг. 38 ROC крива на зависимостта между възрастта и преживяемостта

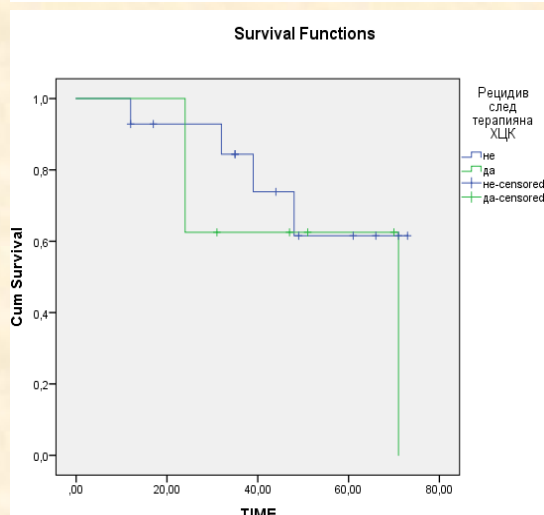


Фиг. 39 Обща преживяемост на болните с НСС според лечението с PrOD, SOF + LDV, SOF + LDV + RBV



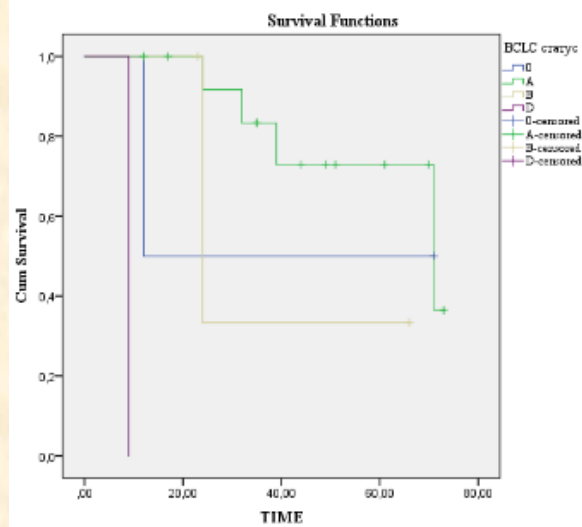
Рецидив след лечение на НСС: Анализът по Kaplan-Meier не намира разлика в преживяемостта между пациентите без рецидив и тези с рецидивирали след лечение тумори (58.5 м. срещу 53.7 м., $p = 0.402$). Факт, който се обяснява с редовното проследяване на пациентите и възможността за своевременното третиране на възникналите рецидивни лезии. Допълнително обстоятелство в тази посока е, че преживяемостта при НСС не се повлиява от типа рецидив: LTP (58.5 м.), NHT (31.5 м.) или LTP + NHT (55.3 м.), $p > 0.05$ за всяко от сравненията. Наличието на рецидив не се асоциира с преживяемостта при пациентите с НСС. (фиг. 40)

Фиг. 40 Преживяемост на болните с НСС според фактора рецидив



BCLC статус: На фиг. 41 е представен анализът по Kaplan-Meier на болните с СНС НСС според стадия по BCLC. В проучването не участват пациенти в стадий BCLC C. Не се установиха разлики в преживяемостта между класираните в: BCLC 0: 41.5 м., BCLC A: 60.93 м.; BCLC B: 45 м. ($p > 0.05$ за всяко от сравненията). Преживяемостта на единствения пациент в стадий BCLC D е 9 м. и тя е сигнификантно по-ниска от тази на класираните в останалите стадии ($p = 0.0001$ за всяко от сравненията).

Фиг. 41 Преживяемост на болните с НСС според BCLC статуса



Размер на лезията: Преобладават болните с размер на НСС до 3.0 см. Преживяемостта при болните с тази големина на тумора е 58.8 м., незначимо по-висока от преживяемостта при болните с по-големи лезии: от 3.0-4.9 см: 43.16 м. ($p = 0.850$) и от 5.0-9.9 см: 50.33 м. ($p = 0.991$).

Брой лезии: Преживяемостта на пациентите с НСС с единствен нодул е 61.13 м. и е съответно с 20 и с 35 месеца по-дълга от тази на болните с мултиплен НСС, ако лезиите са 2 (39.3 м., $p = 0.453$) или 3 (24 м.) Разликата е незначима ($p = 0.173$), тя придобива сигнификантност, само ако броят на туморите е 4 (13 м., $p = 0.041$).

Прием на алкохол: Преживяемостта на употребяващите етанол пациенти с НСС е по-ниска от тази на въздържателите, но разликата е незначима (53.22 м. срещу 59.25 м., $p = 0.627$).

Тобакизъм: Анализът не откри сигнификантна асоциация на фактора тютюнопушене с преживяемостта на пациентите с НСС (непушачи: 55.60 м. спрямо пушачи: 55.67 м., $p = 0.984$).

Изследва се влиянието и на следните числени показатели върху преживяемостта на болните с НСС: възраст, претерапевтични: HCV RNA, FIB 4 score, изходни ALT, MELD score, Plts, albumin, общ Bilirubin, INR и AFP. При нито един от тях не се установи статистически значимо влияние.

5.7 Пациенти с СНВ, лекувани с NAs

За периода януари 2015 – март 2020 г. в Клиниката по Гастроентерология на УМ-БАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“ с NAs са лекувани **85 пациенти с СНВ цирроза**, от които 40 (47.1%) нямат карцином (група СНВ Сi) и 45 (52.9%) имат НСС (група СНС НСС)

5.7.1 Пациенти със СНВ Сi

Клиничните характеристики на пациентите със СНВ цирроза са представени в **таблица 20**.

Табл. 20 Основни характеристики на пациентите с СНВ Сi

Параметър	Стойност
Брой пациенти	40
Възраст	55.0 г. \pm 13.55 г. (26-78 г.)
< 40 г.	10% (n = 4)
> 40 г. \leq 59 г.	60% (n = 24)
> 60 г.	30.0% (n = 12)
Пол	Мъже: 80% (n = 32) Жени: 20% (n = 8)
HBsAg позитивност	7.5% (n = 3)
HBsAg количество	4 879.28 IU/ml \pm 4 879.3 (2.46-13 483.0 IU/ml)
Изходна HBV DNA	7 489 304 IU/ml \pm 20 883 940 (356-109 352 411.0 IU/ml)

Параметър	Стойност
Изходна HBVDNA до 2000 IU/ml	25.0% (n = 10)
Изходна HBVDNA > 2000 IU/ml	75.0% (n = 40)
NA's терапия	Високобарьерни NA's: 65% (n = 26) TDF: 55.0% (n = 22) ETV: 10.0% (n = 4) Нискобарьерни NA's: 35% (n = 14) LMV: 35% (n = 14)
Предшестваща терапия с IFN	8% (n = 2)
СТР А	77.5% (n = 31)
СТР В	15.0% (n = 6)
СТР С	7.5% (n = 3)

Средното време на лечение в групата е 46.87 м. \pm 34.06 м. (12-120 м.)

Средният FIB 4 score е 3.52 \pm 3.12 (0.25-23.8). Повечето пациенти в групата: 71.8% са в категория FIB 4 < 3.25 (n = 28), с FIB 4 > 3.25 са 28.2% (n = 11). Средният MELD score е 8.91 (5-17). Мнозинството болни (78.4%) са с MELD < 12. Портална хипертония се доказва при 72.5%, при 11 от тях (27.5%) е високостепенна (VO gr. III-IV). Средните стойности на AFP са 26.91 ng/ml \pm 48.69 (1.2-211 ng/ml). Метаболитен синдром (MetS) съпътства 25.0% от пациентите със СНВ Сi (10/40). Диагностицирани със ЗД тип II са седем от тези болни (17.5%), един от които приема Metformin (14.0%) и четирима (57.1%) – Insulin mixture.

Близо половината (42.5%) от пациентите в групата са с анамнеза за алкохолен прием (n = 17), предимно мъже (94.1%, n = 16). Най-разпространената употреба е > 2 стандартни питиета (СП) дневно при 64.7% от консумиращите (n = 11/17). Пушачите са 37.5% (n = 15), най-много са тези с > 20 годишна давност на табакизма (80.0%). По-голямата част от тях пушат повече от 20 цигари дневно (60.0%, n = 9).

5.7.2 Пациенти с СНВ НСС

Сред болните с СНВ НСС се обособяват две подгрупи пациенти: при първите НСС се диагностицира преди старта на терапията с NAs, а при вторите НСС се развива в хода на лечението с NAs. За краткост в дисертационния труд тези подгрупи ще бъдат наричани: „лекувани след НСС“ и „лекувани преди НСС“ пациенти с СНВ НСС.

Основните характеристики на тумора при пациентите в групата СНВ НСС са представени в **табл. 30**.

Сравнителен анализ между клиничните характеристики на болните с СНВ лекувани след НСС, на лекуваните преди НСС и на болните без НСС е представен в **таблица 21**. Съпоставянето между трите групи се извърши с Fisher's exact test, Student's T test, Perason Chi-Square test, Kolmogorov – Smirnov, Shapiro-Wilk с цел откриването на различия със статистическа значимост между трите групи.

Табл. 21 Основни характеристики и сравнителен анализ между пациентите без НСС, лекуваните след появата на НСС и лекуваните преди появата на НСС

Параметър	Стойност			
	СНВ Сi без НСС (n = 40)	СНВ Сi Лекувани след НСС (n = 27)	СНВ Сi Лекувани преди НСС (n = 18)	Р
Възраст	54.5 г. ±8.8 (19-78 г.)	60.9 г. ±13.07 (19-78 г.)	60.5 г. ±8.83 (45-74)	*0.019&0.020
< 40 г.	10.0% (n = 4)	7.4% (n = 2)	11.1% (n = 2)	0.889
> 40 г. ≤ 59 г.	60.0% (n = 24)	37.0% (n = 10)	38.9% (n = 7)	*0.021&0.030
> 60 г.	30.0% (n = 12)	55.5% (n = 15)	50.0% (n = 9)	*0.019&0.025
Пол	Мъже: 80.0% (n = 32) Жени: 20.0% (n = 8)	Мъже: 85.2% (n = 23) Жени: 14.8%(n = 4)	Мъже: 94.4% (n = 17) Жени: 5.6%(n = 1)	0.313
HBsAg +	12.5% (n = 5)	3.7% (n = 1)	11.1% (n = 2)	0.496
Изходна HBV DNA	7 489 304 IU/ml ±2 083 940 (356-445788999 IU/ml)	10 350 927 IU/ml ±8 918 010 (168-34566789 IU/ml)	17 515 212 IU/ml ±59 544 539 (128-445788990 IU/ml)	0.302
Изходна HBVDNA до 2000 IU/ml Изходна HBVDNA > 2000 IU/ml	25.0% (n = 10) 75.0% (n = 30)	29.6% (n = 8) 70.4% (n = 19)	11.1% (n = 2) 88.8% (n = 16)	0.150
HBsAg коли- чество	4 879 IU/ml ±4 144.4 (66.0-28 047)	9 364 IU/ml ±9 888.0 (66-28 047)	6 752 IU/ml ±219.88 (6 544-6 989)	0.700

Параметър	Стойност			
	СНВ Сi без НСС (n = 40)	СНВ Сi Лекувани след НСС (n = 27)	СНВ Сi Лекувани преди НСС (n = 18)	P
Терапия с NA's	Високо барьерни NAs: 65.0% (n = 26)	Високо барьерни NAs: 25.9% (n = 7)	Високо барьерни NAs: 50% (n = 9)	* 0.035 \$ 0.040
	TDF: 62.7 % (n = 22)	TDF: 25.9% (n = 7)	TDF: 33.3% (n = 6)	* 0.026 & 0.033
	ETV: 10.0% (n = 4)	-----	ETV: 16.7% (n = 3)	-----
	Нискобарьерни NA's: 35.0% (n = 14)	Нискобарьерни NA's: 74.1% (n = 20)	Нискобарьерни NA's: 50.0% (n = 9)	* 0.020 & 0.032 \$ 0.045
	LMV: 30.0% (n = 12)	LMV: 74.1% (n = 20)	LMV: 38.9% (n = 7)	* 0.019 \$ 0.026
	LdT: 4.4% (n = 2)	LdT: -----	LdT: 11.1% (n = 2)	-----
Предшестваща ТН с IFN	4.4% (n = 2)	7.4% (n = 2)	-----	-----
СТР А	77.5% (n = 31)	51.2% (n = 14)	66.6% (n = 12)	0.695
СТР В	15.0% (n = 6)	40.1% (n = 11)	33.3% (n = 6)	*0.018&0.033
СТР С	7.5% (n = 3)	7.4% (n = 2)		-----
AFP	352.01 ±21.43 (1.1-8530)	590.53±19.89 (1.1-8530.0)	211.76±19.41 (3.2-5700.4)	0.313

* статистическа разлика между циротиците без НСС и лекуваните след появата на НСС

& статистическа разлика между циротиците без НСС и лекуваните преди появата на НСС

\$ статистическа разлика между лекуваните след и преди появата на НСС

Средното време на лечение с NAs в цялата група с НСС е 43.2 м. ± 36.55 (12-192 м.). Най-дълго продължава лечението в подгрупата на болните с НСС, възникнал на фона на лечението (68.77 м. ± 43.48 м.). Разликите спрямо циротиците без НСС (46.87 м. ± 34.06 м.) и спрямо лекуваните след диагнозата на НСС (26.14 м. ± 16.42 м.) са сигнификантни (респ. **$p < 0.001$** , **$p = 0.043$**).

Пациентите с СНВ НСС попадат най-често във възрастовата група над 60 г. (53.3%, $n = 24$) като и лекуваните преди, и след появата на НСС са в значимо по-напреднала възраст от циротиците без НСС. (табл. 21)

Високобарьерните NAs са прилагани по-често при пациентите без НСС и при лекуваните преди появата му в сравнение със започналите лечението след диагнозата. Независимо от това кога стартира терапията, болните с НСС не се различават по приложението на TDF. Тенофовир дизопроксил обаче е използван значимо по-рядко и в двете подгрупи с НСС в сравнение с групата без НСС. Обратно – нискобарьерните NAs са преобладаващият терапевтичен избор при болните с НСС (64.4% или 29/45), като те са прилагани значимо по-често в подгрупата на нелекуваните преди появата на НСС в сравнение с останалите. Разликата се дължи на LMV – използван най-много при болните в подгрупата на нелекувани преди появата на НСС спрямо другата НСС подгрупа и спрямо болните само с цироза. (табл. 21)

Компенсираните циротици са представени еквивалентно в трите групи. Декомпенсираната цироза е по-честа при болните с НСС (без разлика в подгрупите: респ. 48.2% за нелекуваните преди НСС срещу 33.4% за лекуваните при появата му, $p = 0.108$) в сравнение с пациентите без НСС. Лекуваните преди или след диагнозата на НСС са равномерно разпределени в клас В по СТР. Болните с НСС в клас В (и лекуваните, и нелекуваните) значимо превалират над циротиците без НСС в същия клас. При болните с възникнал в хода на лечението НСС, няма класирани в СТР С. (табл. 21)

Средните стойности на MELD в цялата НСС група са 11.23 ± 3.45 (6-19), съизмерими между лекуваните след (11.27 ± 3.26) и преди появата на НСС (11.16 ± 3.66), $p = 0.519$. Циротиците без НСС са с по-нисък MELD скор: 8.91 ± 3.29 и от двете подгрупи болни с НСС (респ. **$p = 0.010$** , **$p = 0.05$**). Портална хипертония се открива при 74.1% ($n = 63$) от всички с СНВ, представена еквивалентно в трите подгрупи (циротици без НСС: 72.5% срещу лекувани преди НСС: 72.2%, срещу нелекувани преди НСС: 77.8%, $p > 0.05$ за всяко от сравненията).

MetS е придружаваща патология при 32.6% (14/43) от оценените по този параметър болни с НСС. Циротиците с MetS са 25.0% (10/40). Липсва разлика в трите подгрупи по MetS ко-екзистенция ($p > 0.05$ за всяко от сравненията). ЗД тип II се установява при

27.3% в групата на НСС ($n = 12/44$), без разлика между лекуваните преди и след НСС. Повече от половината болни с НСС прилагат Insulin mixture (7/12). Честотата на ЗД тип II не се различава между циротиците без НСС (17.5%, 7/40) и тези с НСС в двете подгрупи. ($p > 0.05$ за двете сравнения).

Пациентите с анамнеза за алкохолна консумация сред болните с НСС са 45.5% ($n = 20/45$) като при четирима от тях тя е с над 20 годишна давност. Най-често съобщаваният прием е 1 СП дневно (60%, $n = 12/20$). Трайно абстинентни по време на проследяването останаха 45.0% (9/20). Пушачите със СНВ НСС са 37.8% (17/45), повечето от които пушат < 20 цигари дневно за период, ненадхвърлящ 20 години (64.7%, 11/17). Етилиците и пушачите в трите подгрупи са с равномерно разпределение.

Единствените сигнификантни разлики, които анализът установява между болните с НСС според старта на терапия: преди или след появата на НСС касаят: 1. По-продължителното лечение при първите 2. Вида режим с NAs: лекуваните преди НСС получават по-често високобариерни спрямо нискобариерни NAs (LMV), при нелекуваните е обратното. **(табл. 21)**

Болните с НСС (и в двете подгрупи) се различават от тези без НСС по: 1. Значимо по-напредналата средна възраст 2. Превалентната декомпенсирана болест. Високобариерните NAs са прилагани без разлика между циротиците без НСС и тези, при които той се появява на фона на лечение. Болните, диагностицирани с НСС преди лечението са приемали значимо по-често нискобариерни NAs (LMV) спрямо другите две групи. **(табл. 21)**

5.7.3 Сравнителен анализ между групата СНВ Сi и цялата група СНВ НСС

NA's терапия: Високобариерните NAs са прилагани по-често в СНВ Сi групата, докато нискобариерните NAs преобладават сред пациентите с СНВ НСС. Разликите имат сигнификантен характер. При високобариерните NAs те се дължат на по-често приемания TDF в групата СНВ Сi спрямо групата СНВ НСС (приложението на ETV остава еквивалентно сред двата типа болни). Нискобариерният LMV е най-честата терапия в СНВ НСС групата, докато в СНВ Сi групата лекуваните с LMV са по-малко. Няма пациенти със СНВ Сi, приемали LdT, което не позволи сравнения. **(табл. 22)**

Стадий на цирозата по СТР: Сред изследваните пациенти, тези с компенсирана цироза сигнификантно доминират над декомпенсираните (67.1% или 57/85 срещу 32.9% или 28/85). Компенсираните циротици в двете групи са еквивалентни. **(табл. 23)** Почти двойно повече са декомпенсираните (СТР В+С) в СНВ НСС спрямо СНВ Сi групата (19/45 или 42.2% срещу 9/40 или 22.5%), разликата е сигнификантна, $p = 0.040$.

Портална хипертония се проявява без разлики в двете групи (72.5% или $n = 29$ за СНВ Сі и 75.6% или $n = 34$ за СНВ НСС, $p = 0.807$). Пациентите с нискостепенна портална хипертония (VO gr. I) са повече в СНВ Сі с в сравнение с НСС групата (48.3% или 14/29 срещу 18.2 % или 6/34) с разлика, близка до значимата ($p = 0.080$). Няма разлики по останалите степени, отразяващи тежестта на порталната хипертония.(VO gr. II, III, IV).

MetS и ЗД тип II: MetS, заедно със ЗД са разглеждани като независими рискови фактори за появата на НСС и действат синергично с СНВ. В двете групи MetS се проявява със съизмерима честота (25.0%, $n = 10$ за СНВ без НСС срещу 32.6%, $n = 14$ за СНВ с НСС, $p = 0.447$). Сходни са резултатите и при пациентите със ЗД тип II (17.5% или $n = 7$ за СНВ без НСС срещу 27.3% или $n = 12$ за СНВ с НСС, $p = 0.310$). Групите са еквивалентни по отношение на лечението, прилагано при ЗД тип II.

Консумация на алкохол и табакизъм: Онкогенният ефект на вредните фактори при пациентите със СНВ е все още дискутабилен, факт мотивиращ необходимостта от анализ. Не се доказват разлики в честотата на етаноловата употреба между двете групи пациенти: СНВ Сі: 42.5%, ($n = 17/40$) спрямо СНВ НСС (44.4%, 20/45), $p = 0.828$. Давността на консумацията и количествата етанолов прием се различават несъществено. Относителният дял на пациентите с анамнеза за предходна употреба, които поддържат трайна абстиненция обаче е значимо по-голям в СНВ Сі спрямо СНВ НСС групата (респ. 70.0% или 14/20 срещу 17.7% или 3/17, $p = 0.029$). Няма сигнификантни различия по показателя *табакизъм* между пациентите.

Сравнителният анализ демонстрира известни статистически различия в двете групи, които се отнасят до лечението на СНВ и тежестта на подлежащата чернодробна болест.

Табл. 22 Сравнителни характеристики на пациентите със СНВ Сі и СНВ НСС

Параметър	СНВ Сі	СНВ НСС	p
Брой пациенти	40	45	
Възраст	26-78 г. ± 13.55 (55.0 г.) < 40 г. 10% ($n = 4$) > 40 г. ≤ 59 г. 60% ($n = 24$) > 60 г. 30.0% ($n = 12$)	18-82 г. ± 16.43 (51.1 г.) < 40 г. 8.9% ($n = 4$) > 40 г. ≤ 59 г. 38% ($n = 17$) > 60 г. 53.3% ($n = 24$)	0.072
Пол	Мъже: 80% ($n = 32$) Жени: 20% ($n = 8$)	Мъже: 88.9% ($n = 40$) Жени: 11.1% ($n = 5$)	0.261

Параметър	СНВ Сi	СНВ НСС	p
НВеАg позитивност	7.5% (n = 3)	6.7% (n = 3)	0.847
Изходна НВV DNA	7 489 304 IU/ml ±20 883 940.1 (356.0-110 254 345 IU/ml)	14 781 314 IU/ml ±61 087 499 (77.0-445 788 999 IU/ml)	0.345
Изходна НВVDNA до 2000 IU/ml Изходна НВVDNA >2000 IU/ml	25.0% (n = 10) 75.0% (n = 30)	22.2% (n = 10) 77.8%(n = 35)	0.766
Количество НВsАg	4879.28 IU/ml ±4879.3 IU/ml (2.46-13 483.0)	8761.74IU/ml ±8640.4 IU/ml± (66.0-28 047.0)	0.068
Терапия с NA's	Високобариерни NA's: 65.0% (n = 26) TDF 55.0%(n = 22) ETV:10.0% (n = 4) Нискобариерни NA's: 35% (n = 14) LMV: 35% (n = 14) -----	Високобариерни NA's: 35.6% (n = 16) TDF 28.9% (n = 13) ETV:6.7% (n = 3) Нискобариерни NA's: 64.4% (n = 29) LMV: 60% (n = 27) LdT: 4.4% (n = 2)	0.0001
Терапия с IFN	8% (n = 2)	4.4% (n = 2)	0.884
СТР А	77.5% (n = 31)	57.8% (n = 26)	0.289
СТР В	15.0% (n = 6)	37.8% (n = 17)	0.035
СТР С	7.5% (n = 3)	4.4% (n = 2)	0.687
MELD score	8.91 (5-17)	11.23 (6-19)	0.005
AFP	26.91±48.69 (1.2-211)	352.01 ±1524 (1.1-8530)	0.064

5.8 Ефективност на антивирусното лечение при пациенти с СНВ

5.8.1 Вирусологичен отговор

Общият ВО при болните с авансирал СНВ е 77.6% (66/85). Бърз ВО (RVR) реализират общо 56.5% от пациентите (48/85). Закъснелият отговор (PrVR) настъпва в рамките на обсервативния период, но се очаква едва след 12-тия месец от старта на антивирусното лечение. PrVR се проследи при общо 21.1% (18/85). (фиг. 42) В края на изследвания с откриваема вирусемия бяха общо 22.4% (19/85) от пациентите. Те започват лечението с високостепенна репликация: 16 962 945

IU/ml \pm 28 632 822 (168-120 234 654 IU/ml), снишавайки вирусемията до средно 379.3 IU/ml \pm 713.2 IU/ml (21-2 311 IU/ml). Това са пациентите с частичен ВО. Тези болни са лекувани значимо по-кратко от постигналите ВО (RVR, PrVR): 25.2 м. \pm 17.0 срещу 50.6 м. \pm 37.1 м., **p = 0.005**. Необходимо е да се отбележи, че интерпретацията на ВО в дисертационния труд удовлетворява изцяло постулираната от EASL дефиниция за отговор към анти-

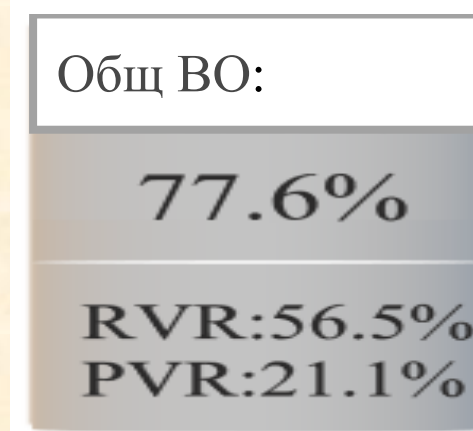
вирусното лечение: HBVDNA <10 IU/ml на 12-ти м. от терапията. По-висок лимит на детекция (20-200 IU/ml), какъвто е използван в повечето публикации, би повишил честотата на общия ВО (RVR и PrVR) и понижил пропорцията субоптимално отговорили. Освен

това графиката на Kaplan-Meier (фиг. 43) демонстрира прогресивното понижаване в честотата на частично отговорилите, пропорционално на терапевтичната продължителност.

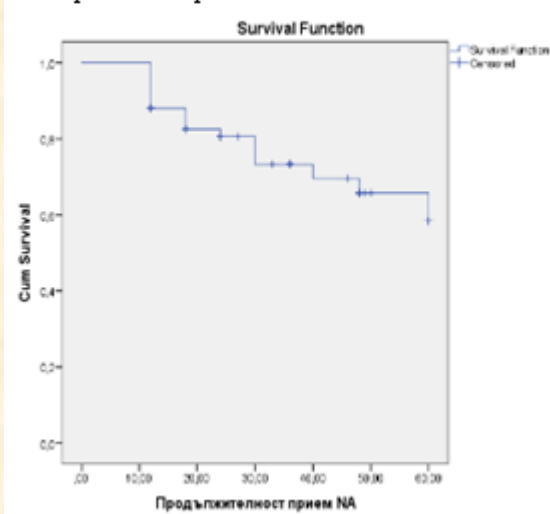
5.8.1.1 Влияние на променливите върху ВО при болни с авансирал СНВ, лекувани с NAs

Възраст: ВО е постигнат при 85.7% (7/8) от пациентите във възрастовата група < 40 г. еквивалентен на ВО, реализиран при болните във възрастова група < 59 г.: 85.4% (35/41), **p = 0.878**. Нивото ВО е по-ниско при болните > 60 г. възраст: 66.7%

Фиг. 42



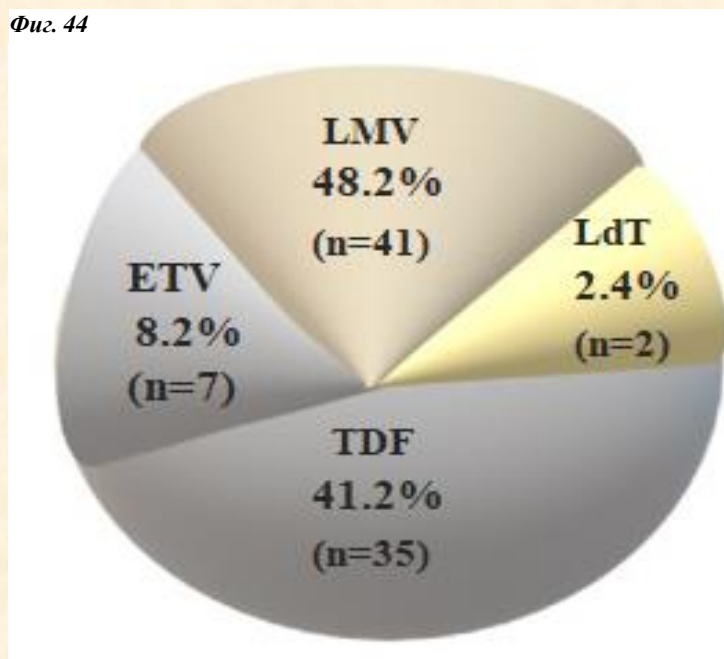
Фиг. 43 Графика по Kaplan-Meier, демонстрираща прогресивното понижаване на субоптимално отговорилите с продължителността на лечението



(24/36). Така, въпреки съществуващата тенденция за по-висока честота на ВО при болните < 59 г. в сравнение с тези > 60 г., анализът не намира сигнификантна разлика ($p > 0.05$).

Барьерност на NAs: Не се откри разлика в нивата ВО между лекуваните с ниско и високобарьерни NAs респ.: 72.1% (31/43) и 83.3% (35/42), $p = 0.299$.

Фиг. 44



Терапия с NAs: На **фиг. 44** е представено разпределението на пациентите, лекувани с NAs. Продължителността на терапията с LdT е 54.5 м. ± 9.19 (48-61). Терапевтичният период при болните, приемали ETV е: 81.71 м. ± 37.67 (24-120 м.) и е значимо по-дълъг, в сравнение с този период при лекуваните с TDF: 42.74 м. ± 21.89 (12-96 м., $p = 0.001$) и с LMV: 40.04 м. ± 41.42 (12 – 192 м., $p = 0.017$.) Не

се откриват разлики във времето на лечение при сравненията между останалите нуклеоанализи ($p > 0.05$).

Анализът на общия ВО с приложените NAs показва еквивалентната ефективност на четирите медикамента ($p > 0.05$ за всяко от сравненията). Резултатите са следните: за TDF: 80% (28/35); за LMV: 70.7% (29/41); за ETV: 100% (7/7) и за LdT: 100% (2/2). Между нуклеоанализите няма разлика и според възможността за индукция на RVR. При терапия с TDF нивата RVR достигат до 60.0% (21/35), малко по-ниски са те с ETV: 42.9% (3/7) и с LMV: 53.6% (22/41). RVR реализират и всички (2/2), лекувани с LdT ($p > 0.05$ за всяко от сравненията).

TDF и LMV постигат еквивалентни нива PrVR (20.0% срещу 17.1% $p = 0.721$). Сигнификантно по-продължителното лечение с ETV вероятно оказва влияние върху значимо по-високите нива PrVR (57.1%, 4/7) в сравнение с тези нива при лекуваните с LMV (17.1%, 7/41), $p = 0.019$ и с TDF (20.0%, 7/35), $p = 0.042$.

Интерпретацията на резултатите, касаещи ВО изисква съобразяване с факта, че с ETV и LdT са лекувани значимо по-малък относителен дял болни.

Пациентите с частичен отговор или отговорилите субоптимално на терапията с NAs ($n = 19/85$) са лекувани с TDF: 20.0% (7/35) и с LMV: 29.3%, ($n = 12/41$), $p = 0.335$.

При тях е важно е да се подчертае краткото време на лечение. От началото до края на обсервативния период то е: 33.42 м. \pm 21.31 (12-66 м.) за лекуваните с TDF и 20.33 м. \pm 12.61 за LMV (12-48), $p = 0.108$. Освен това в края на периода стойностите на HBV DNA при тези болни са ниски, но недостатъчно, за да удовлетворят дефиницията за ВО (62.42 IU/ml \pm 41.71 за TDF срещу 564.08 \pm 854.0 за LMV, $p = 0.144$). Непостижимостта на пълен ВО при лекуваните с LMV се дължи и на ВР, възникнала при 38.5% (5/12) от частично отговорилите. Краткото обсервативно време след подмяната на LMV при тези болни (18.4 м. \pm 7.3) не позволи коректна оценка на потенциалния ВО.

Според HBeAg серостатуса: ВО е реализиран при 6/8 (75.0 %) от HBeAg серопозитивните, а при негативните: 60/77 (77.9%), $p > 0.05$.

Според претерапевтичните нива HBV DNA: ВО е несигнификантно по-висок при пациентите, започнали лечението с ниво HBV DNA < 2000 IU/ml спрямо тези с ниво > 2000 IU/ml (90.0% или 18/20 срещу 73.8% или 48/65), $p = 0.213$.

Стадий на цирозата по СТР: Няма разлика в нивата ВО между компенсирани и декомпенсирани болни с СНВ (респ.: 80.7% или 46/57 срещу 20/28 или 71.4%, $p = 0.409$). Открива се тенденция за понижаването в нивото на ВО с напредването на стадия по СТР: 80.7% за СТР А срещу 78.3% за СТР В. Двама от общо петимата болни с СТР С имат ВО.

Стадий на цирозата по MELD: Болните с MELD ранг < 12 и тези с MELD ранг: 12-18 са със съизмерими нива ВО: респ. 77.8% (49/63) и 80.0% (16/20), $p = 0.352$. Пациентите с MELD ранг > 18 са двама и само един реализира ВО.

Наличие и тежест на портална хипертония: Липсва разлика в честотата на ВО при болните без едноскопски прояви на портална хипертония (81.8% или 18/22) и тези с налични варици (76.2% или 48/63, $p = 0.769$). С прогресията на порталната хипертония обаче се установява отслабване на вирусологичния успех, респ.: ВО gr. I: 90.0% (18/20); ВО gr. II: 77.3% (17/22); ВО gr. III: 57.1% (4/7); ВО gr. IV: 61.5% (8/13). Анализът не откри статистическа достоверност на разликите ($p > 0.05$ за сравненията между всяка от подгрупите). Болните с нискостепенни варици (gr. I-II) реализират по-високи нива ВО в сравнение с болните с високостепенни варици (gr. III-IV) като разликата е близка до сигнификантния праг (респ. 83.3% или 35/42 срещу 60.0% 12/20, $p = 0.060$).

Консумация на алкохол: Пациентите, които приемат алкохол представят по-ниски нива ВО спрямо въздържателите: (67.6% или 25/37 срещу 85.1% или 40/47), но с разлика, недостигаща значимостта ($p = 0.075$).

С оглед установяване на асоциация с ВО при лекуваните с NAs пациенти, допълнително бяха анализирани следните показатели: пол, предшестващо или не лечение с

IFN, наличие/отсъствие на MetS и 3Д тип II, наличие/отсъствие на екстрахепатални неоплазии, табакизъм. Анализът не откри влияние на тези фактори върху честотата на ВО.

5.8.1.1 Сравнителен анализ между ВО на пациентите с СНВ Сі и СНВ НСС

При пациентите с СНВ Сі нивата ВО достигат до 87.5% (35/40), а при болните с СНВ НСС до 68.9% (31/45). Разликата е близка до сигнификантна, $p = 0.066$, при еквивалентна продължителност на лечението с NAs в двете групи (46.87 ± 34.06 за СНВ Сі срещу 43.2 ± 36.55 за СНВ НСС, $p = 0.634$)

RVR реализират 62.5% от болните в СНВ Сі групата (25/40) и 51.0% в СНВ НСС (23/45), $p = 0.267$. При болните с СНВ Сі нивата на закъснелия ВО (PrVR) са незначимо по-високи спрямо тези нива при болните с СНВ НСС (25% или 10/40 срещу 17.8% или 8/45, $p = 0.439$). В **таблица 23** е представена липсата на разлика между разпределението на отговорилите към терапия пациенти в СНВ Сі и СНВ НСС групата.

Табл. 23 Сравнителен анализ между ВО в СНВ Сі и СНВ НСС групата

	Общо: n = 66	СНВ Сі: n = 35/40	СНВ НСС: n = 31/45	p
Общ ВО:	77.6% (n = 66/85)	87.5% (n = 35/40)	68.9% (n = 31/45)	0.066
RVR:	56.5% (n = 48/85)	62.5% (n = 25/40)	51.1% (n = 23/45)	0.381
PrVR:	21.1% (n = 18/85)	25.0 % (n = 10/40)	17.8% (n = 8/45)	0.439

Относителният дял на частично отговорилите пациенти е 2.5 пъти по-голям в СНВ НСС спрямо СНВ Сі групата (31.1% или 14/45 срещу 12.5% или 5/40, $p = 0.066$), без значима разлика в продължителността на лечението между тях респ.: 28.8 м. ± 21.7 срещу 23.8 ± 15.7 , $p = 0.593$. Болните със субоптимален отговор в СНВ НСС групата са с по-високи средни нива на последно измерената HBV DNA в сравнение с болните със субоптимален отговор в СНВ Сі групата, но анализът не открива разлика (респ.: 493.2 ± 806.6 срещу 60.2 ± 38.3 , $p = 0.151$).

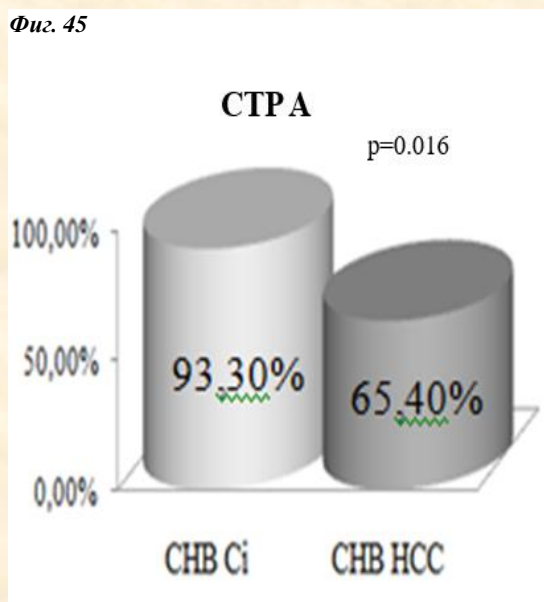
Според бариерността на NAs: Нискобариерните NAs (LMV и LdT) са с малко по-висока ефективност в потискането на вирусната репликация при болните с СНВ Сі спрямо тези с СНВ НСС (респ. 85.7% или 12/14 срещу 65.5% или 19/29), но разликите не са сигнификантни: $p = 0.209$. Резултатът е валиден и за високобариерните NAs (респ.: 88.5% или 23/26 за СНВ Сі срещу 75.0% или 12/16 за СНВ НСС, $p = 0.236$).

Според терапията с конкретен NAs: болните с СНВ Сі и с СНВ НСС са със статистически еквивалентни нива ВО, които не се повлияват от избора на конкретен NA. Лечението с TDF постига 86.4% нива ВО при болните с СНВ Сі (19/22) срещу 69.2% (9/13) при тези с СНВ НСС, $p = 0.383$. ВО е реализиран при всички пациенти, приемали ETV (100% или 4/4 в групата СНВ Сі и 100.0 % или 3/3 в групата СНВ НСС). ВО с нискобарьерния LMV в СНВ Сі групата е 85.7% (12/14) спрямо 63.0% (17/27) за болните с СНВ НСС, $p = 0.114$. С LdT са лекувани успешно двама болни с НСС. Не се установява разлика в ефективността на различните NAs между болните с цироза без и с НСС.

Според претерапевтичното ниво на HBV DNA: (под и над 2000 IU/ml) В групата СНВ Сі вирусологичен отговор реализират всички болни с нискостепенна претерапевтична виремия (HBV DNA < 2000 IU/ml, 10/10), докато в групата с СНВ НСС те са 80.0% (8/10), $p = 0.474$. Съизмерими между тях са и нивата RVR (респ. 80.0% или 8/10 за СНВ Сі спрямо 70.0% или 7/10 за СНВ НСС, $p = 1.000$) и PrVR (20.0% или 2/10 срещу 10.0% или 1/10, $p = 1.000$). Двете групи остават еквивалентни и при сравненията на ВО между болните с виремия > 2000 IU/ml (респ. 25/30 или 83.5% за СНВ Сі срещу 23/35 или 65.7% за СНВ НСС, $p = 0.158$). Няма разлики в честотата RVR и PrVR според ранга на HBV DNA (< 2000 и > 2000 IU/ml) респ. 56.7% срещу 45.7%, $p = 0.459$; 26.7% срещу 20.0%, $p = 0.527$.

Според стадия по СТР: Пациентите в клас СТР А с СНВ Сі демонстрират сигнификантно по-висока честота общ ВО в сравнение с болните в същия клас с СНВ НСС (93.3% или 29/31 срещу 65.4% или 17/26, $p = 0.016$). (фиг. 45). Разликата най-вероятно се отдава на значимо по-продължителното лечение при първите (53.4 vs. 27.5 м., $p = 0.037$). Няма разлика във ВО на болните в клас СТР В в двете групи (респ. 66.7% или 4/6 за СНВ Сі срещу 82.4% или 14/17 за СНВ НСС, $p = 0.576$). ВО при пациентите в клас СТР С в СНВ Сі групата е 66.7% (2/3). Двамата болни с СТР С с НСС са със субоптимален отговор на терапията с NAs със средно ниво 232.0 IU/ml \pm 282.8 IU/ml. последно измерена виремия.

Фиг. 45



Наличие и тежест на портална хипертония: Болните без прояви на портална хипертония в двете групи са с еквивалентен ВО (90.9% или 10/11 за СНВ Сі и 72.7% или 8/11 СНВ НСС, $p = 0.291$). ВО при пациентите с ПХ в СНВ Сі спрямо СНВ НСС групата е съответно: 86.2% (25/29) срещу 66.7%, (29/34), $p = 0.087$. С прогресията на порталната хипертония се наблюдават все по-ниски нива ВО и в двете групи: (респ.: за СНВ Сі: ВО gr I: 92.9%, 13/14; ВО gr II: 100%, 7/7; ВО gr III 66.7%, 2/3; ВО gr IV: 60.0%, 3/5 и за СНВ НСС: ВО gr I: 83.3% 5/6; ВО gr II: 66.7%, 10/15; ВО gr III: 50.0%, 1/2; ВО gr IV: 62.5%, 5/8). Разликите не срещат сигнификантния праг ($p > 0.05$ за сравненията между всяка от подкатегиите по групи).

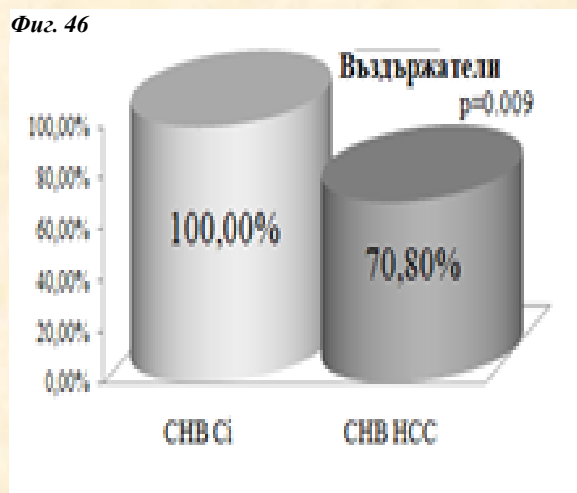
Според наличието на MetS и ЗД тип II:

MetS: Болните с MetS в СНВ Сі групата имат по-високо ниво ВО (100%, 10/10) в сравнение с тези в СНВ НСС групата (71.4%; 10/14). Разликата е значима ($p = 0.027$) и вероятно отново се дължи на по-продължителното лечение при циротиците с MetS без НСС: 60.2 м. vs. 35.6 м. за НСС болните, $p = 0.05$

ЗД тип II: Сходни са резултатите във ВО и при диабетиците между двете групи (респ.: 100.0% или 7/7 срещу 66.7% или 8/12), но разликите остават без статистическа верификация ($p = 0.126$).

Прием на алкохол: Успехът на терапията е сигнификантно по-голям сред въздържателяте в групата с СНВ Сі спрямо въздържателяте с СНВ НСС (респ.: 100%, $n = 23/23$ срещу 68.0% или 17/25, $p = 0.009$), при сигнификантно по-кратък терапевтичен период за въздържателяте с НСС спрямо тези в Сі групата: (58.5 м. срещу 33.2 м., $p = 0.05$). Нивата ВО се понижават и в двете групи и разликата се заличава, ако сравнението се прави между пациентите, които употребяват алкохол (респ.: 70.6% или 12/17 за СНВ Сі и 65.0% или 13/20 за СНВ

Фиг. 46



НСС, $p = 0.498$). (фиг. 46)

Табакизъм: Непушачите с компенсирана болест са значимо повече в СНВ Сі (92.0%) спрямо СНВ НСС групата (47.3%). Вероятно този факт обяснява максималният ВО при първите (100%, 25/25), превалиращ сигнификантно над този при непушачите с СНВ НСС (67.9% 19/28), $p = 0.002$. Отново, както бе анализирано и при етилизма,

тютюнопушенето се асоциира със съпоставимо понижаване в нивата на ВО в двете групи (66.7%, 10/15 срещу 54.5% 12/17, $p = 0.342$).

5.8.1.2 Сравнителен анализ между ВО на пациентите с НСС, лекувани с NAs преди и след появата на НСС

Нивата на общия ВО са значимо по-високи при лекуваните преди спрямо лекуваните след появата на НСС (94.4% или 17/18 срещу 51.9% или 14/27), $p = 0.002$. Постигнатият RVR остава еквивалентен (респ. 61.2% или 11/18 срещу 44.4% или 12/27, $p = 0.223$). Двете субгрупи пациенти с СНВ НСС се различават и по реализиран PrVR (респ. 33.3%, 6/18 спрямо 7.5%, 2/27, $p = 0.045$). Необходимо е интерпретацията на резултатите да се съобрази с факта, че времето на лечение с NAs при започналите терапията след появата на НСС е значимо по-кратко от това време при лекуваните преди диагнозата му (26.14 ± 16.42 срещу 68.77 ± 43.48 , $p = 0.05$).

Според терапията с NAs: Лекуваните преди появата на НСС са с оптимални нива ВО: 100.0% (6/6) с TDF; 100.0% (3/3) с ETV; 100.0% (2/2) с LdT и 85.7% (6/7) с LMV. Лекуваните след появата на НСС болни са приемали само TDF и LMV, с които постигат респ. 42.9% (3/7) и 55.0% (11/20) ВО. Двама медикамента реализират значимо по-високи нива ВО при лекуваните преди появата на НСС, респ.: $p = 0.024$ и $p = 0.05$. Резултатите вероятно се дължат на разликите в продължителността на терапията в субгрупите.

Според стадия на цирозата по СТР и MELD: Пациентите, започнали лечението преди диагнозата на НСС са с по-високи нива ВО в сравнение със започналите терапия след диагнозата и според класа по СТР: респ.: за СТР А: 11/12 (91.7%) срещу 6/14 (42.9%); за СТР В: 6/6 (100.0%) срещу 8/11 (72.7%), Разликите обаче са само числови ($p > 0.05$ за всяко от сравненията). В клас СТР С попадат двама болни от подгрупата на лекуваните след диагнозата, които до края на обсервативния период не реализираха ВО. Пациентите от двете подгрупи са с равномерно разпределение по СТР. Затова разликата в нивата на ВО между тях отново бяха отдадени на по-краткия терапевтичен период при нелекуваните. Сходни са и резултатите във ВО по показателя MELD в сравненията.

5.8.1.3 Вирусологична резистентност (ВР)

Общата честота на ВР при пациенти с СНВ Сi и СНВ НСС е 15.3% (13/85). Кумулативните нива ВР на 1-ва, 2-ра, 3-та, 4-та и 5-та година са: 9.75%, 26.8%, 48.8%, 53.7%, 75.6%. Всички резистирали на терапията са лекувани с LMV (13/41). Така общите нива ВР на медикамента достигат 31.7%. Средното време до появата на ВР при лечение с LMV е 31.38 м. ± 15.9 (12-65). При всички резистирали се установи вирусологичен пробив, двама са и с биохимичен пробив. Лечението с LMV е заменено с TDF при 92.3% (12/13) и с ETV при 7.7% ($n = 1/13$) от проявилите ВР пациенти.

Вирусологична резистентност и честота общ ВО: Не се установява значима разлика в честотата на ВО между проявили вирусологична резистентност и нерезистиралите (61.5% или 8/13 срещу 80.6% или 58/72, $p = 0.154$) в края на обсервативния период. Еквивалентността в нивата на ВО между двата типа болни се обяснява със своевременната замяна на довелия до резистентност NA при първите.

Вирусологична резистентност и претерапевтично ниво HBV DNA (под и над 2000 IU/ml). Липсва разлика в честотата на резистиралите към LMV с претерапевтична HBV DNA < 2000 IU/ml (10.0% или 2/20) и HBV DNA > 2000 IU/ml (16.9% или 11/65), $p = 0.524$.

Вирусологична резистентност и ВО между групите CHB Сi и CHB НСС:

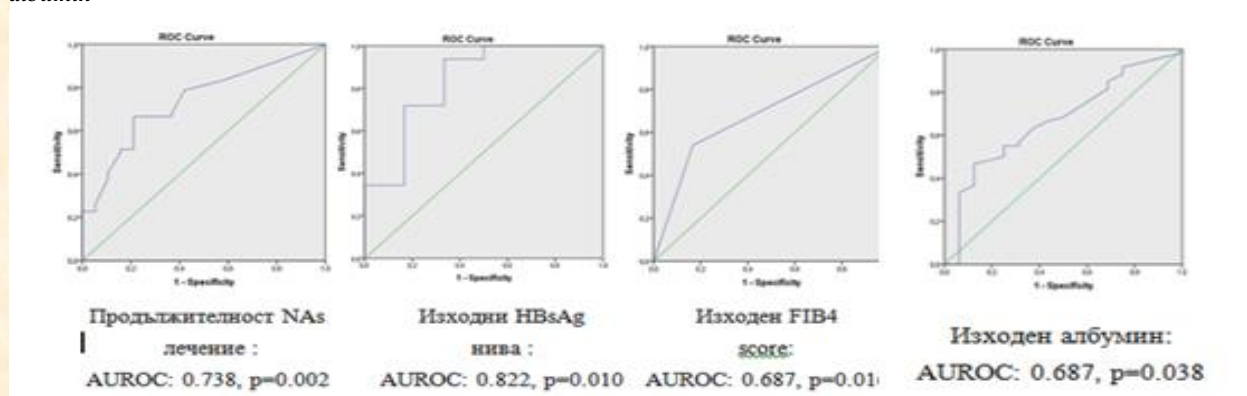
Относителният дял проявили ВР болни е по-голям сред циротиците с НСС в сравнение с тези без НСС (20.0% или 9/45 срещу 10.0% или 4/40), но без значимост на разликата, $p = 0.240$. След подмяната на LMV трима от болните с CHB Сi и петима с CHB НСС реализираха вирусологичен отговор в рамките на обсервативното време.

Вирусологична резистентност и ВО в CHB НСС групата: Няма разлика в относителния дял резистирали между лекуваните след и преди появата на НСС (5/27 или 18.5% за срещу 4/18 или 22.2%, $p > 0.05$). Замяната на LMV индуцира ВО при четирима в първата група и при един във втората. Малкият брой болни не позволява сравнения. Важно е да се уточни, че коригиращата терапия след проява на ВР към LMV е прилагана за по-кратко време при болните, стартирали NAs след появата на НСС спрямо започналите лечението преди диагнозата. (34.0 м. \pm 28.56 срещу 89.0 м. \pm 46.53) Разликата е близка до сигнификантната, $p = 0.069$.

5.8.1.4 Анализ на сигнификантните фактори с влияние върху ВО

Изследва се влиянието на следните показатели: възраст; претерапевтични нива: HBV DNA, HBsAg, ALT, FIB4 score, MELD score, Plts, albumin, общ Bilirubin, INR, AFP и продължителност на лечението. Прагови стойности се установиха за

Фиг. 47 ROC криви на зависимостта между ВО и продължителността на лечението, изходните HBsAg, FIB 4 score, albumin



продължителността на лечението; изходните нива на HBsAg и albumin, както и за FIB 4 score. На **фиг. 47** са изложени ROC кривите на зависимостта между тези показатели и ВО.

Значимите количествени променливи от ROC анализа се трансформираха в качествени и се подложиха на логистична регресия. Продължителността на лечение е единственият фактор с влияние върху ВО и ако тя е > 24 м. шансът за реализиране на ВО се повишава с 3 пъти. (**табл. 24**)

Табл. 24 Логистичен регресионен анализ на количествените факторите с влияние върху ВО

Т лечение (< 24 м.)	B	S.E.	Wald	df	Sig.	OR	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
	1.099	0.540	4.138	1	0.042	3.000	1.041	8.646
Constant	-1.792	0.408	19.262	1	0.000	0.167		

Единственият качествен фактор с независимо влияние върху ВО е наличието на НСС, но въздействието му не е силно ($p = 0.046$). Циротиците без НСС са с 3 пъти по-голям шанс да отговорят на лечението в сравнение с циротиците с НСС. (**табл. 25**) Резултатът изисква предпазлива интерпретация, поради факта, че 60.0 % от болните с НСС са започнали лечение с NAs след диагнозата. Тези болни са лекувани значимо по-кратко (26.14 м. ± 16.4) спрямо останалите (53.67 м. ± 38.5), $p = 0.033$, време за което едва половината от тях реализират ВО (51.9% или 14/27). След извеждането на тези болни от анализа факторът НСС губи влиянието си върху ВО. (**табл. 26**)

Табл. 25 Логистичен регресионен анализ на качествените факторите с влияние върху ВО

НСС* – наличие	B	S.E.	Wald	df	Sig.	OR	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
	1.151	0.576	3.987	1	0.046	3.161	1.021	9.784
Constant	-3.097	1.009	9.421	1	0.002	0.045		

* Болни с диагноза НСС преди и след NAs индукцията

Табл. 26 Логистичен регресионен анализ на качествените факторите с влияние върху ВО

НСС** – наличие	B	S.E.	Wald	df	Sig.	OR	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
	0.887	1.135	0.612	1	0.434	2.429	0.263	22.447
Constant	-2.833	1.029	7.581	1	0.006	0.059		

** Болни с диагноза НСС след NAs индукцията

5.8.2 Биохимичен отговор (БО)

Групите са еквивалентни, както по изходните средни стойности, така и по съотношенията на пациентите с повишена и неповишена ALT (< 40 IU/l и > 40 IU/l) (табл. 27)

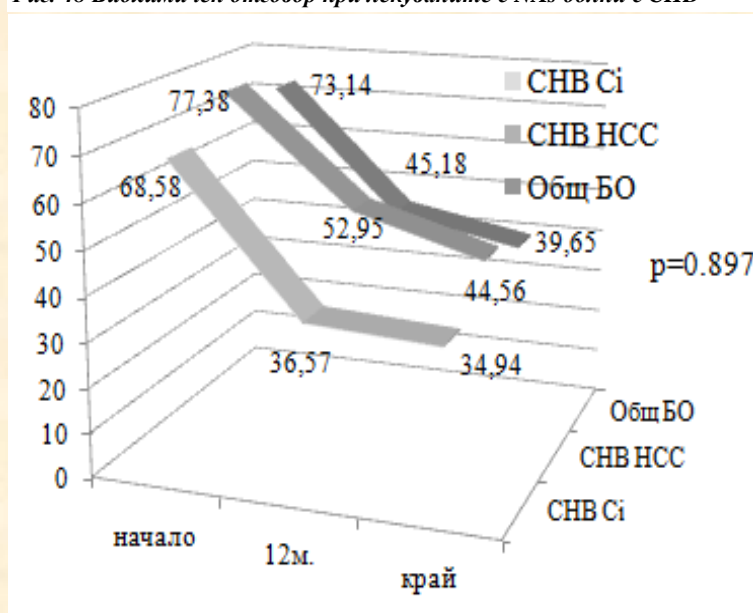
Табл. 27 Средни стойности на ALT и разпределение на пациентите с изходно повишена/понижена ALT в СНВ Сi и СНС НСС групите

Параметър	СНВ Сi	СНС с НСС	p
Средни стойности	68.6 IU/l \pm 70.3 (16-396)	77.4 IU/l \pm 48.23 (9-237)	0.132
Изходен ALT степен	< 40 IU/l: 45.5% (n = 15) >40 IU/l: 55.5% (n = 25)	< 40 IU/l: 24.4% (n = 11) > 40 IU/l: 75.5% (n = 34)	0.152

Лечението при болните с изходен ALT > 40 IU/l е провеждано с: TDF при 52.9% (31/59), с LMV при 38.9% (23/59), с ETV при 6.8% (4/59), един болен е получил LdT. БО е постигнат при 52.5% (31/59) от всички пациенти с изходна ALT > 40 IU/l (69.4%, 59/85). Пациентите, стартирали терапията с нива ALT < 40 IU/l (31.6%, 26/85) останаха с референтни стойности в края на проследяването. TDF реализира сигнификантно високи нива БО от LMV (64.5% или 20/31 срещу 47.8% или 11/23, **p = 0.04**) като с TDF са лекувани значимо по-голям дял болни с надреферентна ALT в сравнение с LMV, **p = 0.019**. Биохимичен отговор постигат двама от лекуваните с ETV, както и единственият пациент с повишен ALT, приемал LdT.

Няма разлика в нивата БО между СНВ Сi и СНВ НСС групата (респ. 60.0%, 15/25 срещу 47.1%, 16/34), **p = 0.139**. Биохимичният отговор е анализиран чрез съпоставяне на стойностите на ALT в три различни измервания по време на проучването: преди терапията; на 12-я м. в хода на терапията и при последната хоспитализация в рамките на изследването. (фиг. 48)

Фиг. 48 Биохимичен отговор при лекуваните с NAs болни с СНВ



На 12-тия месец от старта на лечението ALT се понижава спрямо изходните си стойности и в двете групи, но редукцията ѝ е сигнификантно по-изразена при болните с СНВ Сі: 36.5 IU/l (± 21.56) спрямо тези с СНВ НСС: 52.95 IU/l (± 35.57), $p = 0.018$. Понижаването на ALT продължава и в края на обсервативния период при болните с СНВ Сі достига до средна стойност 34.94 IU/l (± 19.33) и до 44.56 IU/l (± 26.16) при тези с СНВ НСС, като разликата губи сигнификантност ($p = 0.055$). (фиг. 48) Пациентите в двете групи са еквивалентни и по отношение кумулативното понижаване в средните стойности на ALT (респ. 33.6 IU/l срещу 32.9 IU/l, $p = 0.897$). (фиг. 48)

Така, би могло да се заключи, че терапията с NAs постига еквивалентни нива БО в двете групи, като при болните без НСС понижението на ALT е значимо по-бързо.

Като следваща стъпка от анализа се изследва динамиката на ALT при лечение с ниско и високобарьерни NAs.

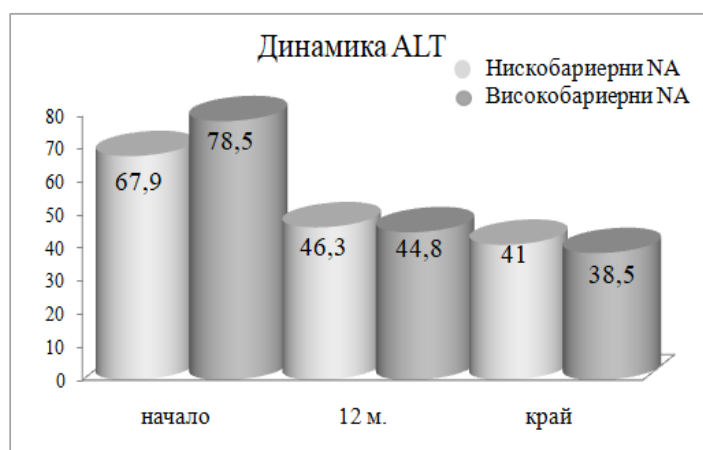
И двата NAs демонстрират бързо понижаване в стойностите на ALT. В контраст с нискобарьерните обаче, редукция на ALT е по-изразена с високобарьерните (при които разликата между изходните и последно измерени ALT нива е сигнификантна: $p = 0.045$ и е

незначима при нискобарьерните NAs: $p = 0.231$). Освен това, за разлика от нискобарьерните NAs, високобарьерните успяват да индуцират БО (ALT < 40). (фиг. 49)

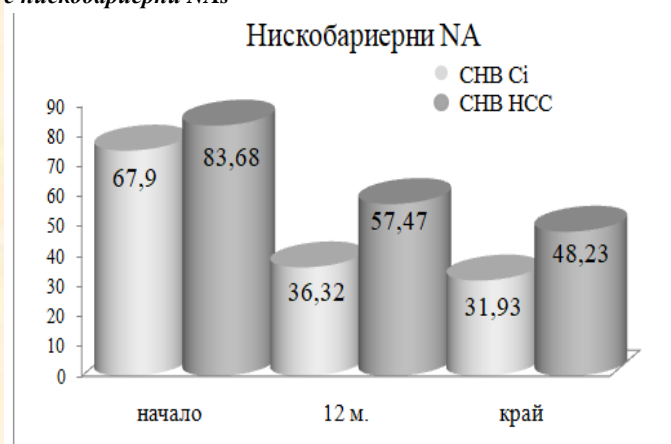
Нискобарьерните NAs реализират БО само при пациентите с СНВ Сі. (фиг. 50) Според данните в литературата с авансирането на подлежащата цироза се ограничава ефективността на нискобарьерните NAs. Затова е възможно разликата да се отдава на

сигнификантно по-високите средни стойности на MELD при лекуваните с

Фиг. 49 Динамика ALT при лечение с ниско и високобарьерни NAs



Фиг. 50 Динамика ALT при болни с СНВ Сі без и с НСС, лекувани с нискобарьерни NAs



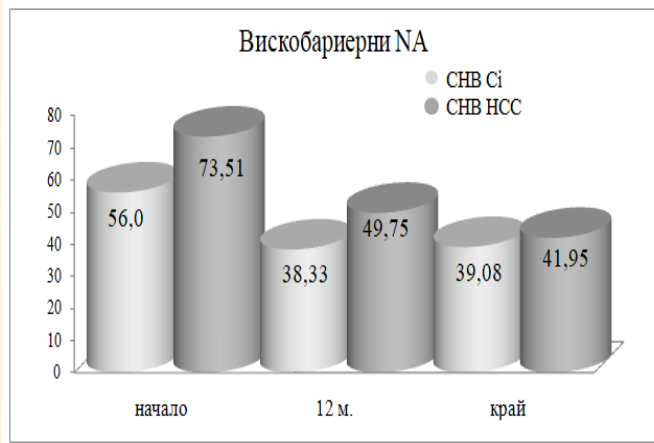
нискобарьерен NAs в групата с НСС спрямо тези стойности на MELD в групата с Сі (респ. 12.21 ± 3.62 срещу 8.03 ± 2.52 , $p = 0.001$).

Високобарьерните NAs осигуряват значимо понижение на ALT и в двете групи, проследено с разликите между претерапевтичните и последно измерените стойности ($p = 0.014$ за СНВ Сі и $p = 0.045$ за СНВ НСС). Показателят се понижава и в трите измервания, без разлика между болните с Сі и с НСС ($p > 0.05$ за всяко от сравненията). (фиг. 51)

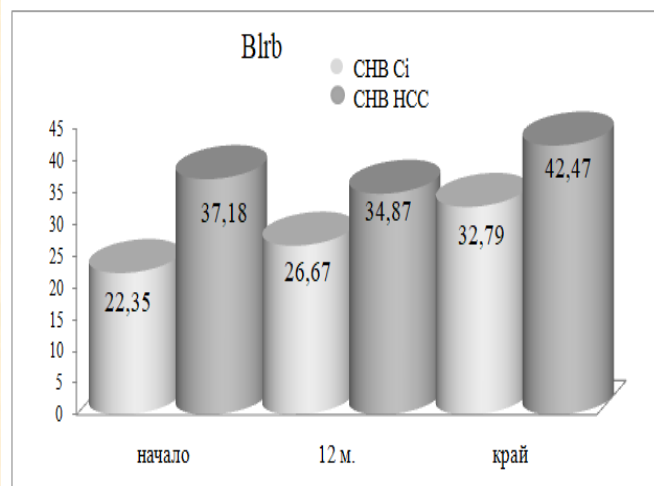
Анализирани и сравнени на фона на терапията с NAs бяха също наличието на промяна и динамиката в биохимичните параметри, оценяващи авансиралата чернодробна болест.

И в двете групи се установява повишаване в нивата на Bilirubin. При болните с СНВ НСС това повишение е незначително и стойностите на Bilirubin остават близки до изходните (респ. 42.5 mmol/l срещу 37.2 mmol/l , $p = 0.324$). В контраст, при пациентите с СНВ Сі нарастването е сигнификантно и се проследява с разликите между стойностите в началото и в края на периода (респ. 22.4 mmol/l – 32.8 mmol/l , $p = 0.010$). Така, въпреки значимо пониските претерапевтични стойности на Bilirubin при циротиците без НСС (22.4 mmol/l срещу 37.2 mmol/l за тези с НСС, $p = 0.021$), последното измерване показва приравняването им със стойностите на болните с НСС (32.8 срещу 42.5 , $p = 0.231$). (фиг. 52)

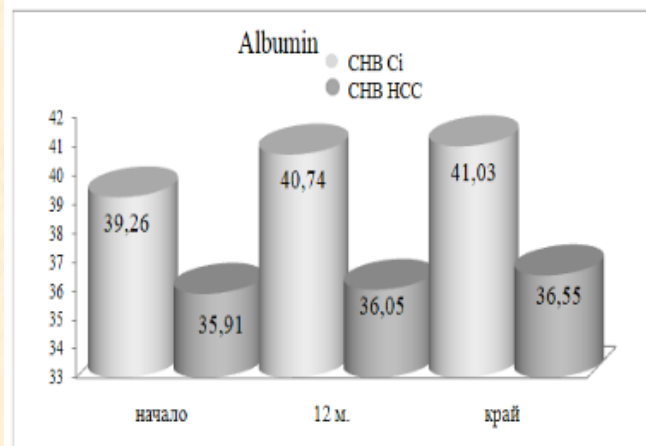
Фиг. 51 Динамика ALT при болни с СНВ Сі без и с НСС, лекувани с високобарьерни NAs



Фиг. 52 Динамика Bilirubin при болни с СНВ Сі без и с НСС, лекувани с NAs



Фиг. 53 Динамика Albumin при болни с СНВ Сі без и с НСС, лекувани с NAs

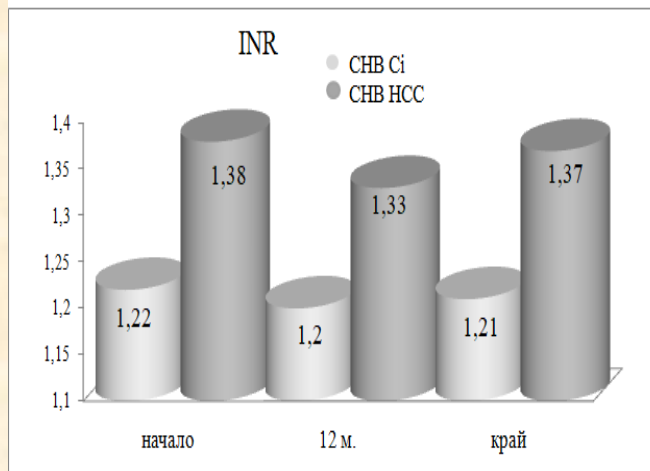


Анализът показва общо нарастване в средните стойности на albumin. При болните с СНВ Сі има значимо повишаването от претерапетични до последно измерени стойности ($p = 0.04$). Освен това кумулативното повишение на показателя при тях е с 1.77 g/l (от изходни 39.26 g/l до последно измерени 41.03 g/l), сигнификантно по-високо от повишението при циротиците с НСС: 0.63 g/l (от изходни 35.91 g/l до последно измерени 36.55 g/l, $p = 0.016$). (фиг. 53)

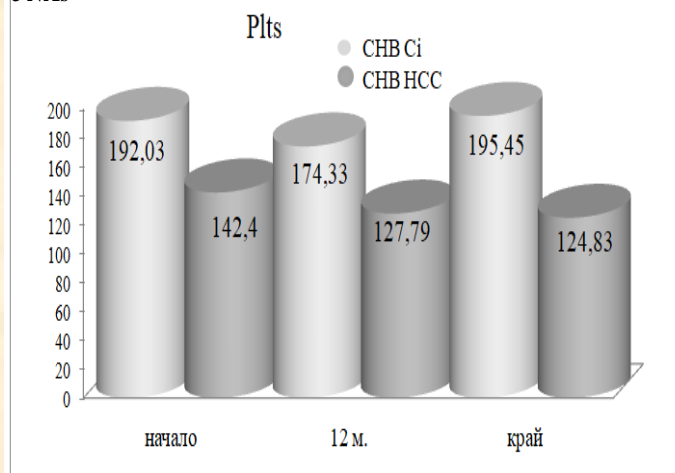
Лечението с NAs повлиява слабо нивата на INR. Средните стойности на показателя в групата СНВ Сі са по-ниски спрямо тези в групата НСС и персистират такива от началото на терапията до края на изследвания период (респ. $p = 0.04$; $p = 0.022$, $p = 0.01$). Липсват сигнификантни разлики, както в отделните измервания между групите, така и в общото понижаване на INR. (фиг. 54)

Пациентите с СНВ Сі са без съществена промяна в стойностите на Plts. В групата СНВ Сі се откриват персистентно по-високи нивата на Plts в трите сравнения спрямо групата НСС (респ. $p = 0.034$; $p = 0.004$; $p = 0.002$) Кумулативното повишение при първите е с 3.42 G/l. (от 192.1 до 195.5, $p = 0.782$). В контраст, при болните с СНВ НСС се установи общо понижаване на показателя с 18.4 G/l. Разликата е сигнификантна, но е без клинично значение, $p = 0.05$. (фиг. 55)

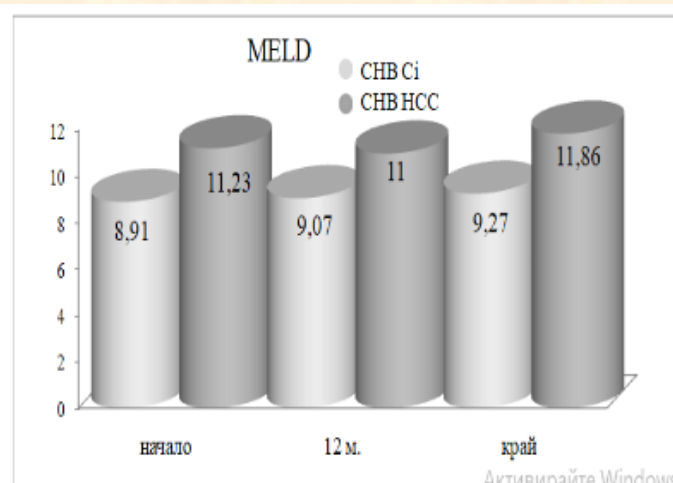
Фиг. 54 Динамика INR при болни с СНВ Сі без и с НСС, лекувани с NAs



Фиг. 55 Динамика Plts при болни с СНВ Сі без и с НСС, лекувани с NAs



Фиг. 56 Динамика MELD при болни с СНВ Сі без и с НСС, лекувани с NAs



Ефектът на терапията с NAs се оцени и според класификациите MELD и СТР. Общо подобрене на MELD се установи при 25.8% от пациентите (22/85) като сред тях значимо доминират болните с СНВ Сi (42.5% или 17/40 срещу 11.1% или 5/45, $p = 0.032$). В хода на лечението с NAs MELD остана неповлиян при общо 51.8% от болните (44/85), без значимост на разликата между групите ($p = 0.562$). Влошаване в стойностите на показателя се оцени при общо 22.4% (19/85), еквивалентно разпределени в СНВ Сi и СНВ НСС групата (респ. 22.5% или 9/40 срещу 22.2% или 9/45, $p = 0.876$). В края на изследвания период не се регистрира промяна на средни MELD нива спрямо изходните: 10.64 (5-25 \pm 4.58) срещу 10.02 (5-19 \pm 3.5), $p = 0.365$. Повишаването е с 0.36 т. при циротиците без НСС (от изходен 8.91 до последно измерен 9.27) и с 0.63 т. при тези с НСС (от изходен 11.23 до последно измерен 11.86), $p = 0.765$. (фиг. 56)

Повечето пациенти принадлежат към клас СТР А и са разпределени равномерно между групите. Болните с СТР В са по-малко и значимо доминират в СНВ НСС групата. (табл. 23) Промяна в класа по СТР спрямо претерапевтичния се регистрира при общо 24.7% (21/85) от лекуваните с NAs. Техният относителен дял е по-голям в СНВ НСС групата: респ. 31.1% ($n = 14/45$) срещу 17.5% ($n = 7/40$) в СНВ Сi

Фиг. 57 Динамика СТР при болни с СНВ Сi без и с НСС, лекувани с NAs



групата. Разликата е сигнификантна ($p = 0.04$) и отразява по-честата тенденция за негативизиране на показателя при болните с СНВ НСС. Миграция от СТР С – СТР А или позитивна динамика се наблюдава при общо 10.6% от променилите скор по СТР (9/85), съизмерими в групите (4/40 или 10.0% в СНВ Сi срещу 5/45 или 11.1% в СНВ НСС, $p = 0.829$). Обратна е миграция или динамиката е негативна при 14.1% от всички с променен скор по СТР (13/85). Сред тях значимо преобладават тези СНВ НСС (спрямо болните с СНВ Сi: респ. 20.0% или 9/45 срещу 7.5% или 3/40), $p = 0.041$. В края на изследвания период се установи: понижаване в относителния дял пациенти с СТР А и с СТР В: респ. с 2.5% (от 67.1% или $n = 57$ до 64.7% или $n = 55$) и с 2.4% (27.1% или $n = 23$ до 24.7% или $n = 21$) и повишаване на циротиците в клас СТР С с 4.7% (от 5.9% или $n = 5$ до 10.6% или $n = 9$). Разликите са несигнификантни. Болестта остава

стационарирана при 75.1% от болните (64/85), които на фона на лечението с NAs не промениха изходния си клас по СТР (повечето са в клас СТР А). (фиг. 57)

5.8.3 Серологичен отговор (СО)

НВеАg загуба настъпи при петима (62.5%) от осемте НВеАg позитивни пациенти с авансирал СНВ. Трима от тях са лекувани с TDF и двама – с LMV. Двама от загубилите НВеАg (40%) постигнаха сероконверсия. До края на наблюдението не бе регистрирана серореверсия.

5.8.4 Функционално излекуване

Загуба на НВsАg постигна един от пациентите (8.5%). Това бе НВеАg позитивна жена в групата СНВ Сi, лекувана с TDF. Функционалното излекуване се регистрира на 43-тия месец в хода на терапията.

5.9 **Безопасност на лечението с NAs**

НЛР се установиха при 30.6% от лекуваните с NAs болни с СНВ Сi, от които 16.8% са приемали високобарьерни NAs (14/85) и 14.1% (12/85) – нискобарьерни NAs, $p = 0.818$. В **таблица 28** са представени най-честите НЛР с потенциална (най-малкото възможна) връзка с лечението, проявени без разлика между болните в двете групи.

Табл. 28 Нежелани лекарствени реакции при болни с СНВ Сi без и с НСС, лекувани с NAs

НЛР	СНВ Сi, 35.0% (n = 14/40)	СНВ НСС, 26.6% (n = 12/45)	p = 0.472
Главоболие	15.0% (6/40)	9.0% (4/45)	p = 0.527
Астено-адинамия	10.0% (4/40)	11.1% (5/45)	p = 0.739
Гадене	10.0% (4/40)	6.7% (3/45)	p = 0.705

Не се установиха СНЛР (сериозни нежелани лекарствени реакции), асоциирани с лечението. При един болен (в групата на високобарьерните NAs) възникна необходимост от промяна в дозовия режим. Не се доказа събитие, налагащо трайно прекъсване на терапията.

Миалгия и мускулна слабост в областта на десен м. делтоидеус, с горно-гранично ниво на креатин киназата (КК) се регистрира при пациент на 48-ми м. в хода на терапията с TDF. Промените възникват след известно физическо натоварване и се развиват при съхранена ренална функция (референтни серумен креатинин и CrCl, нормофосфатемия). Консултациите с ортопед-травматолог и невролог констатираха разтежение в областта на залавното място на травмирания мускул, като симптоматиката не се свързва с приемания медикамент. Реши се лечението с TDF да продължи. На следващата визита се оцени пълен регрес на оплакванията при нормални нива на КК.

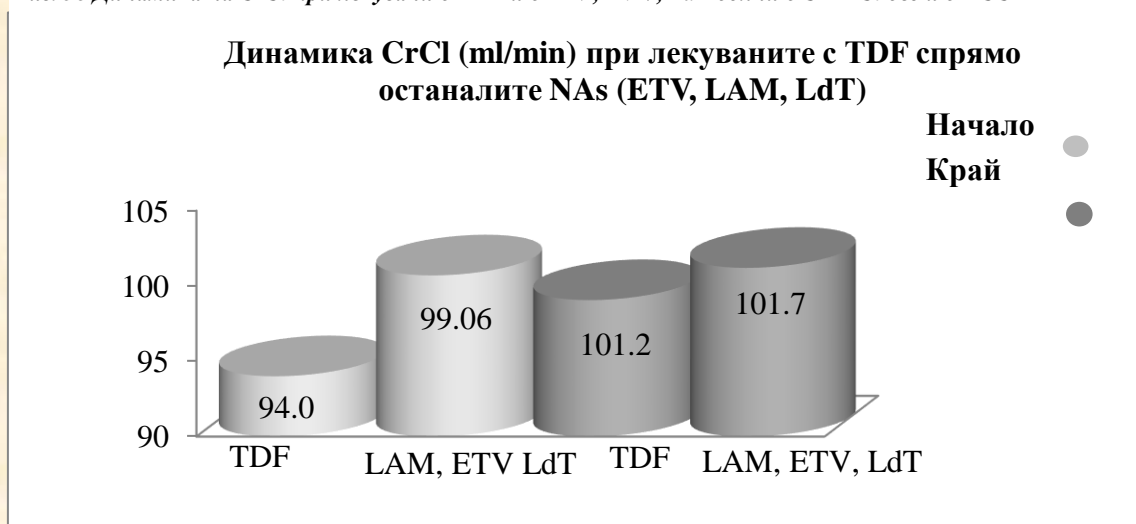
При приемалите LMV (39.2%, 16/41) се установи незначимо по-висока честота НЛР от тази при лекуваните с TDF (25.7%, 9/35), $p = 0.234$. Регистрира се астено-адиномия при един от двамата пациенти на терапия с LdT, седемте болни, приемали ETV не проявиха НЛР. Анализът показва, че появата на НЛР се асоциира с възрастта, стадия на цирозата и наличието на съпътстващи болести. Пациентите над 60 г. са със сигнификантно по-висок риск от НЛР спрямо останалите (47.2% или 17/36 срещу 22.0% или 9/41, $p = 0.006$). Сред декомпенсираните циротици честотата на проявили НЛР (42.9% или 12/28) е значимо по-висока в сравнение с компенсираните циротици (24.5% или 14/57), $p = 0.046$. Пациенти с отсъстваща ко-патология презентират НЛР по-рядко от тези с придружаващи заболявания (17.6% или 6/34 срещу 40.4% или 19/47, $p = 0.02$).

Съществуващите в литературата противоречиви данни за ефекта на лечението с TDF върху бъбречната функция мотивираха сравнителен анализ за оценката на реналните параметри при приемалите NAs.

При всички болни с СНВ се съпоставиха претерапевтичните нива на CrCl с измерените на последната визита и се сравни ефекта върху реналната функция при лекуваните с TDF ($n = 35$) и с останалите NAs: ETV, LMV, LdT ($n = 50$) за среден период от 41.3 м. ± 31.82 .

Липсва разлика в претерапевтичните нива на параметъра между започналите лечение съответно с и без TDF (респ. 94.0 ml/min ± 16.39 срещу 99.06 ml/min ± 18.69). Такава не се откри и в стойностите на CrCl при последната визита (респ. 101.2 ml/min ± 19.73 срещу 100.7 ml/min ± 21.18 , $p = 0.235$). (фиг. 58)

Фиг. 58 Динамика на CrCl при лекувани с TDF и с ETV, LMV, LdT болни с СНВ с и без HCC



Регистрира се общо повишаване на CrCl: 77.6% подобряват стойността и 22.4% – я влошават. Малко по-голям е относителният дял на подобрилите показателя в TDF

групата, но без значима разликата спрямо приемалите останалите NAs (респ. 85.7% или 30/35 срещу 72.0% или 36/50, $p = 0.187$).

При подобрилите показателя болни установяваме, че приемалите TDF са със сигнификантно числено повишение на CrCl: разлика от $10.5 \text{ ml/min} \pm 7.7$ (изходни: 95.8 ± 15.3 спрямо последно измерени нива $106.3 \text{ ml/min} \pm 13.4$, $p = 0.0001$). При подобрилите показателя с ETV, LMV или LdT това повишение е незначимо: разлика от $5.0 \text{ ml/min} \pm 4.2$ (изходни $102.1 \text{ ml/min} \pm 15.63$ и последно измерени нива $107.1 \text{ ml/min} \pm 13.2$, $p = 0.064$). Така, при болните с подобрен CrCl ($n = 66$), регистрираното повишение на стойността е с общо $7.2 \text{ ml/min} \pm 6.1$ (от изходни до последно измерени стойности, съответно: $98.3 \text{ ml/min} \pm 15.66$ спрямо $105.5 \text{ ml/min} \pm 13.14$, $p = 0.0001$).

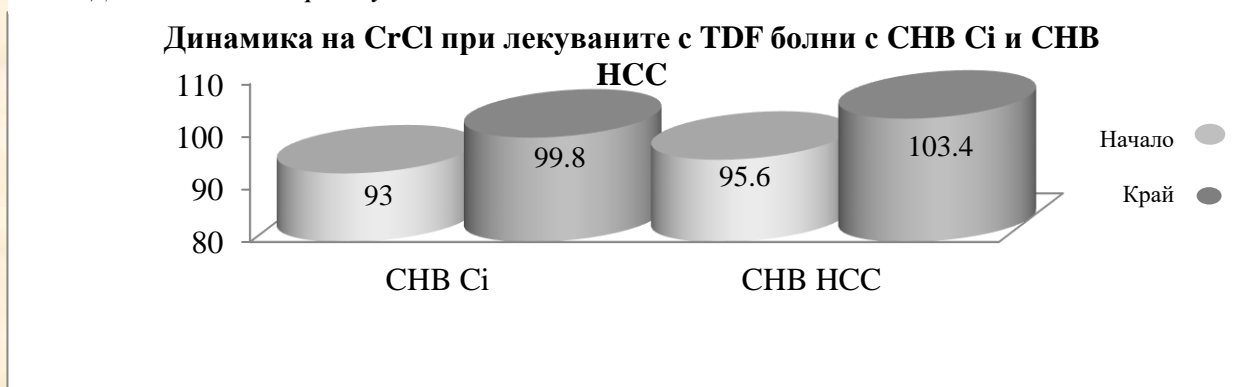
При деветнадесет болни се отчете влошаване на CrCl. Стойностите се понижават по-често при лекуваните с ETV, LMV или LdT, но без разлика с приемалите TDF (респ.: 28.0% или 14/50 срещу 14.3% или 5/35, $p = 0.187$). Кумулативното числено понижаване на CrCl при лекуваните с NAs циротици е с $-14.1 \text{ ml/min} \pm 14.03$ и то е сигнификантно (от изходни: $89.05 \text{ ml/min} \pm 22.76$ до последно измерените средни стойности: $74.94 \text{ ml/min} \pm 20.41$, $p = 0.0001$). Тази сигнификантност се дължи на лечението с ETV, LMV, Ldt, на фона на което се отчита значима редуция на CrCl: с -14.6 ml/min (от изходни стойности $91.2 \text{ ml/min} \pm 23.8$ $p = 0.002$). При приемалите TDF тази редуция е несъществена: с $-12.6 \text{ ml/min} \pm 15.5$ (от изходни стойности $83.00 \text{ ml/min} \pm 20.6$ до измерени при последна визита: 70.4 ± 26.4 , $p = 0.143$).

При пациентите с понижен CrCl се изследва и sPh. При двама болни (2/19 или 10.5%) се установи преходна флукуация до подреферентни стойности ($sPh < 2.5 \text{ mg/dL}$). Те са лекувани съответно с ETV и с TDF – и двамата с компенсирана нефропатия.

Болните с НСС, редуцирали стойностите на CrCl в хода на терапията с NAs са толкова, колкото са и тези с СНВ Сi (10/45 или 22.2% срещу 9/40 или 22.5%, $p = 0.976$).

При болните без НСС, лекувани с TDF, подобрението на реналната функция се демонстрира със значимата разлика между претерапевтичните и изследваните в края на периода нива на CrCl ($p = 0.025$). При пациентите с НСС абсолютната стойност на тази разлика дори се увеличава ($p = 0.011$). (фиг. 59) Възможно е резултатите да се дължат

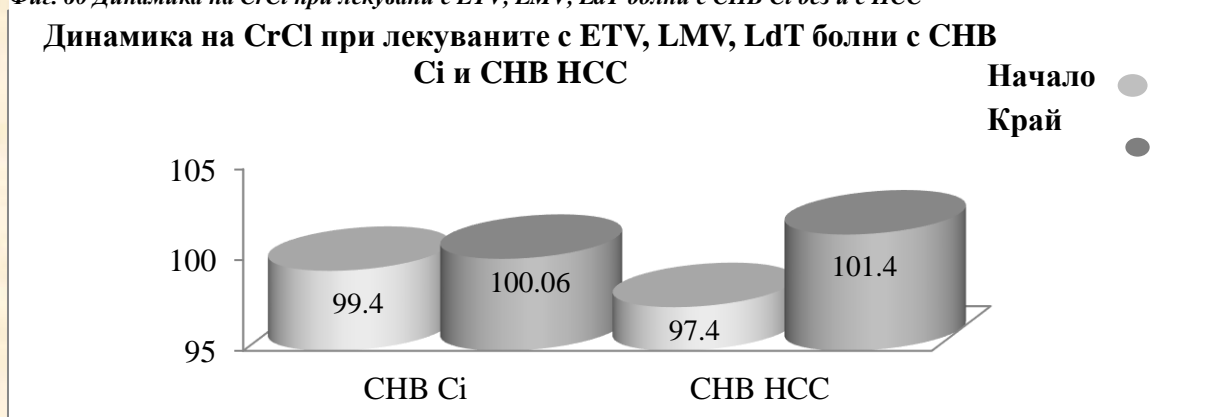
Фиг. 59 Динамика на CrCl при лекувани с TDF болни с СНВ Сi без и с НСС



и на факта, че с TDF са лекувани сигнификантно повече болни с компенсирана цирроза (28/35), с пер се по-съхранена бъбречна функция спрямо тази на декомпенсираните циротици (7/35), $p = 0.001$. Освен това, в сравнение с останалите нуклеозиди, TDF е прилаган при по-малко пациенти с нефропатия (12.5% или $1/8$ срещу 87.5% или $7/8$).

При сравними изходни нива на CrCl между лекуваните с ETV, LdT и LMV в групите без и с НСС (респ. 99.40 ± 22.7 срещу 97.4 ± 16.34 , $p = 0.618$), повишаването на CrCl в края на изследвания период е: респ. с 2.16 ml/min и с 1.37 ml/min, $p = 0.850$. Показателят се подобрява в двете групи: без и с НСС, но несигнификантно спрямо изходни нива (респ. $p = 0.450$, $p = 0.752$). (фиг. 60)

Фиг. 60 Динамика на CrCl при лекувани с ETV, LMV, LdT болни с СНВ Сi без и с НСС



Лекуваните с TDF в групата СНВ Сi показват по-голямо подобрение на CrCl спрямо приемалите други NAs (6.86 ml/min срещу 2.16 ml/min), но разликата е незначима, $p = 0.192$ (при сравними изходни стойности на показателя между лекуваните с TDF и с останалите NAs, $p = 0.839$). Налице е съизмеримо подобрението на показателя

и в групата с СНВ НСС, макар и то да е по-изразено при лекуваните с TDF, отколкото с останалите NAs (7.76 ml/min срещу 1.37 ml/min, $p = 0.082$).

Промяна в дозовия режим на NAs се наложи само при един от пациентите, поради регистрирано понижаване на CrCl с > 50 ml/min. Това е пациентка, която започва лечение с TDF при формирана компенсирана цироза (СТР А, MELD 11), преекзистираща бъбречна болест (левостранна отливъчна литиаза, наложила няколко ЕКЛТ намеси), с нормални серумен креатинин (0.78 mg/dl) и CrCl (74 ml/min). Пациентката постига ВО и БО на 12-ти м. На 24-ти м. се установи остро бъбречно увреждане от постренален тип (остро настъпила десностранна литиаза, двустранна хидронефроза – хирургична фиксация с DJ стент). Серумният креатинин се повиши с >0.50 mg/dl (от 0.78 mg/dl до 1.35 mg/dl), серумният фосфат бе 0.30 mg/dl., а CrCl се редуцира до < 50 ml/min (от 74 ml/min до 46 ml/min). Това наложи понижаване на дозата на TDF с 50.0%. Проследеното ниво CrCl при така модифицирания режим (между 35-45 ml/min) не бе индицирано за понататъшна редукция, но и не позволи възстановяване на първоначалната терапевтична доза. При изследваните от нас не се откриха ренални нежелани ефекти, които налагат преустановяване на лечението с NAs.

Проведе се анализ на факторите с потенциално влияние върху понижаването на CrCl при лекуваните с NAs болни с СНВ. Асоциация с подобен ефект върху реналната функция се откри за:

Стадият на чернодробната болест: При декомпенсираните циротици установяваме значимо по-често понижаване в нивата на серумния креатинин, отколкото при компенсираните (10/28 или 35.7% срещу 9/57 или 15.8%, $p = 0.050$).

ЗД тип II: Относително по-голям дял болни с понижен CrCl се открива сред диабетците (9/19 или 47.4%) в сравнение с болните без ЗД тип II (10/65 или 15.4%), $p = 0.010$, но кумулативната редукцията в двете групи е съизмерима (-14.11 ± 4.79 срещу -14.1 ± 4.66 , $p = 0.911$).

Съпътстващи болест: От болните без съпътстващи болести само четирима понижиха нивата на CrCl (11.8%) и близо $\frac{1}{3}$ от тези с друга (освен СНВ) ко-патология (31.9%), $p = 0.048$. Стойностите на CrCl се понижиха (спрямо изходните) при половината от пациентите с известна нефрологична болест (4/8), но с разлика без клинично значение (изходен: 97.25 ± 17.67 срещу последно измерен: 94.12 ± 30.56 , $p = 0.681$).

Наличието на НСС не е фактор, свързан с намаляване на CrCl при лекуваните с NAs болни. Понижилите стойностите на фона на терапията не се различават в СНВ НСС и СНВ Сi групите (10/45 или 22.2% срещу 9/40 или 22.5%, $p = 0.976$).

Болните с редукия на CrCl са еквивалентни по конкретно приеман NAs: TDF (14.3% или 5/35); LMV 26.8% (11/41); ETV (28.6%, 2/7), един от двамата лекувани с LdT пациенти понижава CrCl ($p > 0.05$ за всяко от сравненията).

Бинарната еднофакторна логистична регресия показва, че рискът от понижаване на CrCl при лекуваните с NAs е с близо 5 пъти по-голям при диабетичите спрямо пациентите без ЗД тип II. Декомпенсираната болест увеличава шанса за ренална супресия почти 3 пъти в сравнение с компенсиранията болест. (табл. 29)

Табл. 29 Логистична регресия за оценка на факторите, понижаващи CrCl при лекувани с NAs болни СНВ Si без и с НСС

СТВ В+С	B	S.E.	Wald	df	Sig.	OR	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
	1.086	0.536	4.104	1	0.043	2.963	1.036	8.475
	-2.760	0.827	11.149	1	0.001	0.063		
ЗД тип II	B	S.E.	Wald	df	Sig.	OR	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
	1.599	0.574	7.768	1	0.005	4.950	1.608	15.243
	-1.705	0.344	24.591	1	0.000	0.182		

5.10 Хепатоцелуларен карцином при пациенти с СНВ

НСС се установи при 21.2% от изследваните болни в хода на лечението с NAs (18/85). Тези болни представляват 40.0% от всички с НСС (18/45). (фиг. 61) Средното време от старта на терапията до диагнозата на НСС е 55.36 м. ± 39.45 (25-182). Инцидентността на НСС при лекуваните с NAs циротици на 1-ва, 2-ра, 3-та, 4-та и 5-та година е респ.: 0.00%, 1.7%, 5.2%, 10.3% и 22.4%. Средната стойност на HBV DNA при диагностицираните с НСС е 12.88 ± 54.68 (0.00-232) като 88.9% от тях (16/18) са с неоткриваема HBV DNA. Няма разлика в честота на НСС между лекуваните с нискобарьерни и високобарьерни NAs (9/23 или 39.1% срещу 9/35 или 25.7%), $p = 0.385$. НСС е незначимо по-чест при приемалите LMV: 33.3% ($n = 7/21$) спрямо TDF: 21.4% ($n = 6/28$), $p = 0.289$. Времето, свободно от НСС не се различава между лекуваните с TDF и с LMV (респ. 44.66 ± 15.83 срещу 67.14 ± 61.0 , $p = 0.402$). Прогресия до НСС се установи при трима от циротиците, приемали ETV ($n = 7$) и двамата от болните на терапия с LdT.

Пациентите с НСС, диагностициран при нелекувана инфекция са 31.8% (27/85) или това са 60.0% от болните с НСС (27/45). (фиг. 61)

Сравнителният анализ между болните с СНВ Сi и СНВ НСС е представен в таблици 22 и 23.

При изследваните от нас болни (независимо дали започват лечението преди или след появата на тумора) НСС се представя най-често като солитарна лезия, с големина > 5 см, стадирана в клас А по ВСLС. Болните в двете субгрупи са еквива-

Фиг. 61 Поява на НСС според времето на NAs индукцията



лентни по среден брой лезии, големина на тумора, средна стойност на AFP. (табл. 30)

Таблица 30 Характеристики на тумора при болните с СНВ НСС

Параметър	НСС в хода на лечението с NAs (n = 18)	НСС преди лечението с NAs (n = 27)	p
Брой лезии			
1 лезия:	55.5% (n = 10)	55.5% (n = 15)	0.683
2 лезии:	33.3% (n = 6)	22.2% (n = 6)	
3 лезии:	16.6% (n = 1)	14.8% (n = 4)	
4 лезии:	-----	7.2% (n = 2)	
5 лезии:	16.6% (n = 1)	-----	
Размерна НСС			0.160
до 3.0 см	27.8% (n = 5)	7.4% (n = 2)	
от 3 до 5.0 см	27.8% (n = 5)	37.1% (n = 10)	
над 5 см	44.4% (n = 8)	55.5% (n = 15)	
AFP средна стойност	20.51 ng/ml ±19.24 (3.2-57.4)	590.53 ng/ml ±1989.32 (1.1-8 530)	0.313

5.10.1 Анализ на променливите, асоциирани с установяването на НСС при болни, лекувани с NAs

Изследва се влиянието на следните променливи върху честотата на НСС при болни с авансирал СНВ:

Възраст: В хода на лечението с NAs НСС се установи при 3.4% (2/58) от болните във възрастова група < 40 г.; при 12.1% (7/58) от тези между 40-59 г. и при 15.5% от пациентите > 60 г. (9/58), $p > 0.05$ за всяко от сравненията. При лекуваните с NAs пациенти НСС се установява в значимо по-напреднала възраст (60.5 г. ±8.83), сравнявайки с неавансиралите до НСС (54.5 г. ±8.83), $p = 0.020$. Анализът на всички болни с НСС (вкл. и тези с НСС при нелекувана СНВ Сi) показва, че неоплазията е 1.5 пъти по-честа

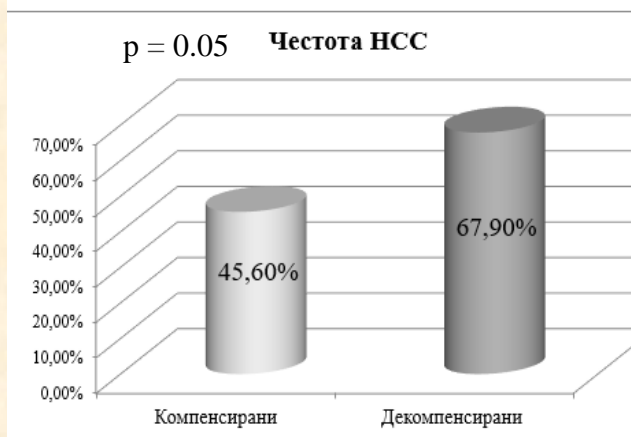
при пациентите > 50 г. спрямо тези < 50 г. (респ. 38/66 или 57.6% срещу 7/19 или 36.8%, $p = 0.123$).

Пол: Мъжете с НСС преобладават значимо спрямо жените (84.7% или 72/85 срещу 15.3% или 13/85, $p = 0.001$) сред изследваните от нас пациенти. Мъжете са четири пъти повече от жените в групата с СНВ Сi и са съответно осем пъти повече от жените в СНВ НСС групата (респ. 32:8 срещу 40:5). Прогресиралите до НСС мъже са 55.6% (40/72), а жените – 38.5% (5/13), $p = 0.213$. НСС е с 1.4 пъти по-висока честота за мъжкия спрямо женския пол, но без сигнификантност на разликата в отношението мъже/жени ($p = 0.376$).

Тежест на цирозата:

Независимо дали НСС възниква при лекувана или нелекувана HBV инфекция, декомпенсираните циротици авансират по-често до НСС спрямо компенсираниите, разликата е значима (респ.: 19/28 или 67.9% срещу 26/57 или 45.6%, $p = 0.05$). (фиг. 62) Декомпенсираните циротици с НСС, които са били лекуваните преди появата му са: 40.1% (6/15), сигнификантно повече от компенсираниите: 27.9% (12/43), $p = 0.045$ Абсолютната стойност на тази разлика

Фиг. 62

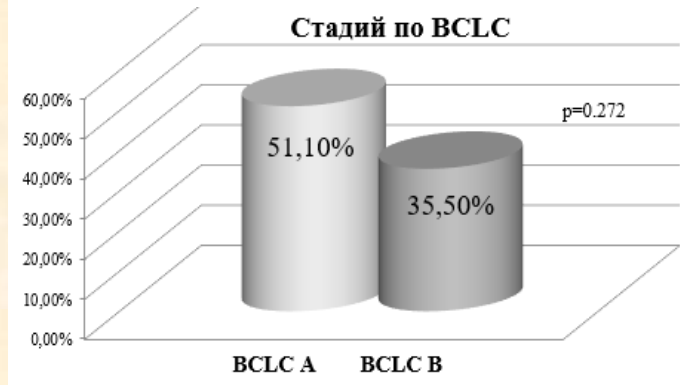


дори се увеличава в подгрупата на нелекуваните преди НСС: пациентите с DeCi са 59.9% (13/22) срещу 31.1% (14/45) за тези с Cci, $p = 0.018$. НСС се установява при сигнификантно по-голям относителен дял болни в клас СТР В в сравнение с тези болни в клас СТР А: респ. 73.9% (17/23) срещу 45.6% (26/57), $p = 0.022$. НСС имат двама от общо петимата пациенти, класирани в СТР С (40.0%).

Липсват разлики в честотата на НСС по MELD подкатегории: до 12 (респ. 32/63 или 50.8%) и над 12: (13/22 или 59.1%), $p = 0.324$.

Анализът не открива асоциация между честотата на НСС и нивото на вирусната репликация, количествените нива на HBsAg, вредните фактори, наличието и тежестта на порталната

Фиг. 63



хипертония, присъствието или отсъствието на придружаващи болести.

Според стадирането на НСС по BCLC: Сред изследваните пациенти с НСС преобладават стадираните в клас А по BCLC (51.1 % или 23/45), еквивалентни на болните в клас В по BCLC (35.5% или 16/45), $p = 0.272$. (фиг. 63) Сигнификантно по-малко са болните с неоплазии в клас С по BCLC (13.3% или 6/45), $p < 0.05$ за всяко от сравненията с BCLC А и BCLC В.

Според големината на лезията: Пациентите с малки лезии (до 3 см) са 15.5% (7/45) и са значимо по-малко от пациентите със средни по големина (от 3.0 до 5.0 см) и с големи НСС (> 5.0 см),

респ.: 33.3% (15/45 $p = 0.03$) и 51.1% (23/45, $p < 0.001$). При разделянето на пациентите в подкатегории по размер на НСС до 5 см и над 5 см няма разлики в честотата на НСС (респ. 48.8% или 22/45 срещу 51.2% или 23/45, $p = 0.839$). (фиг. 64)

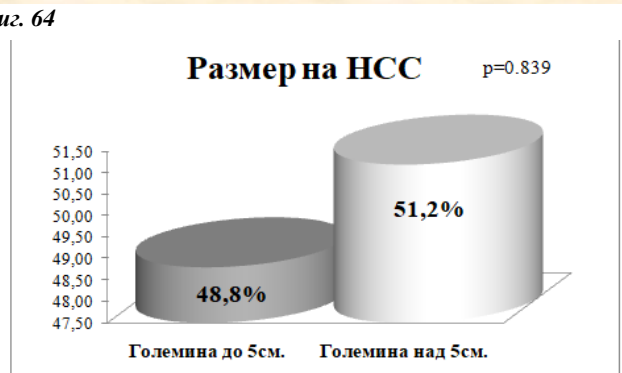
Брой лезии: Липсват статистически разлики между пациентите със солитарен и мултиплен НСС, въпреки числовата преваляемост на първите (респ. 55.5% или 25/45 срещу 44.6% или 20/45, $p = 0.411$). (фиг. 65)

Захарният диабет тип II и метаболитният синдром не са фактори, асоциирани с появата на НСС. Болните с и без ЗД тип II, диагностицирани с НСС са еквивалентни

(респ. 12/19 или 63.2% срещу 33/65 или 49.0%, $p = 0.568$). Резултатите са сходни и по отношение на MetS.

Анализът на болните в подгрупите според поставянето на диагнозата НСС (след или преди NAs индукцията) спрямо методите за лечение на НСС е представен в табл. 31. Пациентите с СНВ НСС са лекувани предимно с LAT: RFA, MWA, комбинирани или не с EA, TACE и ТКІ спрямо стадия по BCLC.

Фиг. 64



Фиг. 65

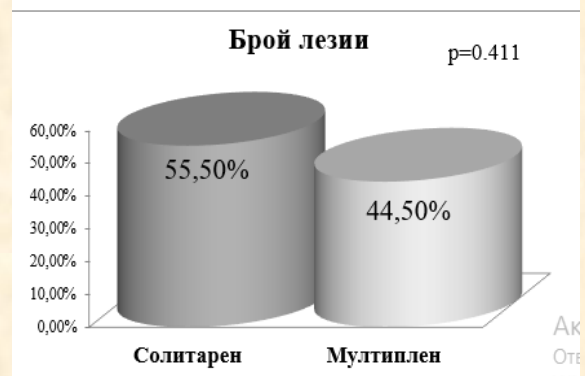


Табл. 31 Методи на лечение на НСС според стадия по BCLC

Метод на лечение	BCLC клас						Общо
	BCLC A НСС след NAs HCC преди NAs		BCLC B НСС след NAs HCC преди NAs		BCLC C НСС след NAs HCC преди NAs		
	37.5% (n = 12)	24.4% (n = 11)	8.8% (n = 4)	26.7% (n = 12)	4.4% (n = 2)	8.8% (n = 4)	n = 45
EA	6.6% (n = 3)	4.4% (n = 2)	-----	2.2% (n = 1)	-----	-----	n = 6
eRFA	4.4% (n = 2)	6.6% (n = 3)	-----	-----	-----	-----	n = 5
eRFA+други методи*	2.2 % (n = 1)	4.4% (n = 2)	2.2 % (n = 1)	11.1 % (n = 5)	-----	-----	n = 9
MWA	8.8% (n = 4)	4.4% (n = 2)	-----	----	-----	-----	n = 6
MWA+ други методи*	2.2% (n = 1)	-----	4.4% (n = 2)	11.1% (n = 5)	-----	-----	n = 8
LR		2.2% (n = 1)	-----	-----	-----	-----	n = 1
Нелекуван	2.2 % (n = 1)	2.2% (n = 1)	2.2% (n = 1)	2.2% (n = 1)	-----		n = 4
Симптоматично+TKI					4.4 % (n = 2)	8.8 % (n = 4)	n = 6

* TKI, EA, TACE

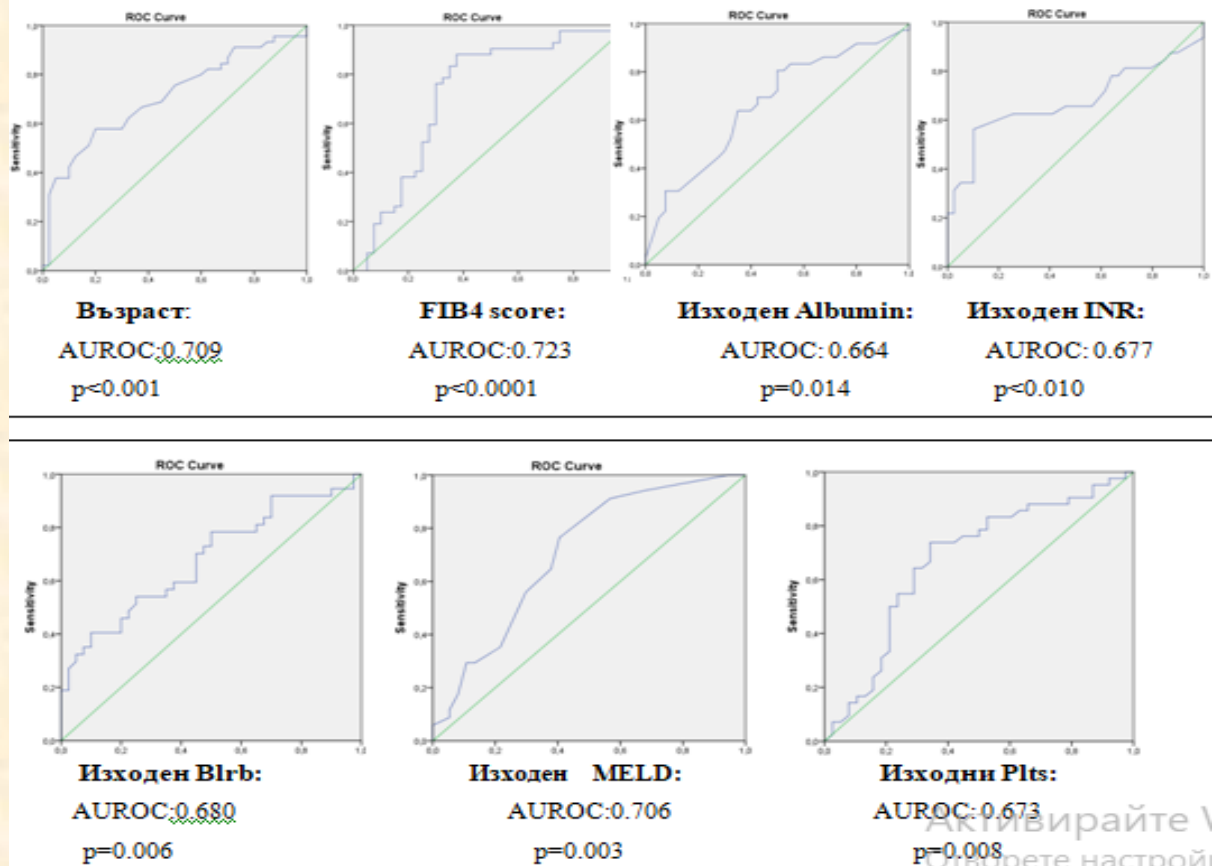
Проведе се логистична регресия на откритите от анализа сигнификантни фактори за появата на НСС при пациенти с авансирал СНВ. Определи се отношението на шансовете, или мярката за силата на действие на фактора, асоцииран с НСС. Качествените фактори с рисково въздействие, асоциирани с НСС са отговорът към терапията с NAs и стадият на цирозата по СТР (таблица 32). Нереализираните пълен терапевтичен отговор в края на обсервативния период са с 3.16 пъти по-голям риск от поява на НСС спрямо постигналите ВО, но въздействието не е силно. При болните в клас СТР В рискът нараства с повече от 3 пъти (спрямо СТР А). (табл. 32)

Табл. 32 Логистична регресия на качествените фактори за поява на НСС при болни с СНВ Сi

Фактор	B	S.E.	Wald	df	Sig.	OR	95.0% C.I. за OR
Стадий В по СТР	1.217	0.544	5.003	1	0.025	3.378	1.163-9.816
Частичен ВО	1.151	0.576	3.987	1	0.046	3.161	1.021-9.784

Изследва се влиянието и на следните числени показатели: възраст, претерапевтични: HBV DNA, HBsAg (количествено определяне), ALT, FIB4 score, MELD score, Plts, albumin, общ Bilirubin, INR, AFP, продължителност на лечението за асоциацията с НСС. Достоверни прагови стойности се установиха за показателите възраст, Bilirubin, FIB4 score, Plts, albumin, INR, MELD score. На **фиг. 66** са изложени ROC кривите на зависимостта между съответните показатели и риска от НСС.

Фиг. 66 ROC криви на зависимостта между изходните показатели: възраст, FIB4 score, albumin, INR, общ Bilirubin, MELD score, Plts за поява на НСС



Следващият етап от проучването продължи с трансформирането на значимите количествените променливи от ROC анализа в качествени чрез логистичен регресионен анализ. Рисково значение за наличие на НСС имат: Bilirubin и MELD score. Така според установените праговете стойности се формираха две групи пациенти: с повишен или понижен шанс за наличие на НСС. Изчисленото OR даде възможност за количествено определяне на този шанс. (**табл. 33**)

Табл. 33 Логистична регресия на количествените фактори за поява на НСС при болни с СНВ Сi

Фактор	B	S.E.	Wald	df	Sig.	OR	95.0% C.I. за OR
Изходен Bilirubin > 28.00	0.451	0.016	7.924	1	0.005	1.461	1.014-1.079
MELD > 8.5	0.211	0.087	7.106	1	0.008	1.235	6.427-140.361

Шансът за наличие на НСС при болните със стойност на Bilirubin > 28.00 mmol/l е с 46.0% по-висок спрямо тези с Bilirubin < 28 mmol/l, MELD >8.5 повишава този шанс с 23.0%.

Методът не позволи синтезирането на достатъчно обективен статистически модел, който да определи експоненциалния риск от поява на НСС при всички пациенти с СНВ (с и без цироза).

5.11 Рецидиви при пациенти с СНВ НСС

Анализираха се двата типа рецидив, възникнали след лечение на НСС: LTP, която определя активна онкогенеза в третирания НСС и NHL, израз на de novo карциногенеза при вече съществуващ първичен НСС. От анализа бяха изведени симптоматично лекуваните болни (n = 6 или 13.3%) и нелекуваните (n = 4 или 12.9%), което позволи оценката на LTP след LRT и LR.

Така честотата на LTP при провелите лечение с LRT и LR болни с СНВ НСС е 40.0% (14/35). Средното време от лечението на НСС до появата на LTP е 16.64 м. ±7.11 (10-30).

5.11.1 Сравнителен анализ между непрогресиралите и болните с LTP

Всички случаи на LTP възникват след 40 г. възраст. Средната възраст на болните с LTP е 63.14 г. (±7.86) и тя не се различава от тази на нересидивиралите пациенти: 59.3 г. (±14.67), p = 0.378. (табл. 34)

Анализът не открива статистически различия между двете групи, както спрямо бариерността на режимите за лечение на СНВ, така и спрямо конкретно приложените NAs. Няма разлики между болните с и без ранен рецидив според нивата на HBVDNA (< 2000 IU/ml и >2000 IU/ml) Двете групи са еквивалентни и по методите за терапия на НСС. (табл. 34)

Честотата на прогресиралите и непрогресиралите според BCLC стадия е съизмерима. Двете групи болни останаха еквивалентни също по брой и среден размер на лезиите (табл. 34).

Табл. 34 Сравнителен анализ между лекуваните с LRT болни с НСС без прогресия и с LTP

Фактор	Пациенти с НСС		
	без прогресия (n = 21)	с LTP (n = 14)	p
Възраст	59.31 г. ±14.67	63.14 г. ±7.86	0.378
Високобарьерен NAs	38.1% (n = 8)	42.9% (n = 6)	0.324
Нискобарьерен NAs	61.9% (n = 13)	57.2% (n = 8)	
TDF	28.6% (n = 6)	35.7% (n = 5)	0.664
ETV	9.5% (n = 2)	7.1% (n = 1)	
LMV	52.4% (n = 11)	57.2% (n = 8)	
LdT	9.5% (n = 2)	-----	
HBV DNA при диагноза на НСС*			0.117
< 2 000 IU/ml	47.6% (n = 10)	64.3% (n = 9)	
>2000 IU/ml	52.4% (n = 11)	35.7% (n = 5)	
Лечение на НСС			0.313
RFA+RFA и други методи	33.2% (n = 7)	50.0%(n = 7)	
MWA+MWA и други методи	42.8%(n = 9)	35.7%(n = 5)	
EA	19.0% (n = 4)	14.3%(n = 2)	
LR	4.8% (n = 1)	-----	
BCLC статус			0.608
A	57.1% (n = 12)	64.3% (n = 9)	
B	42.9 % (n = 9)	35.7% (n = 5)	
Размер на тумора			
До 3.0 см	14.3% (n = 3)	14.3% (n = 2)	
От 3.0-5.0 см	38.1% (n = 8)	35.7% (n = 5)	
Над 5.0 см	47.6% (n = 10)	50.0% (n = 7)	
Брой лезии			0.317
1	52.4% (n = 11)	64.3% (n = 9)	
2	33.3% (n = 7)	28.6% (n = 4)	
3	9.5% (n = 2)	7.2% (n = 1)	
4	4.7% (n = 1)	-----	
5	-----	-----	

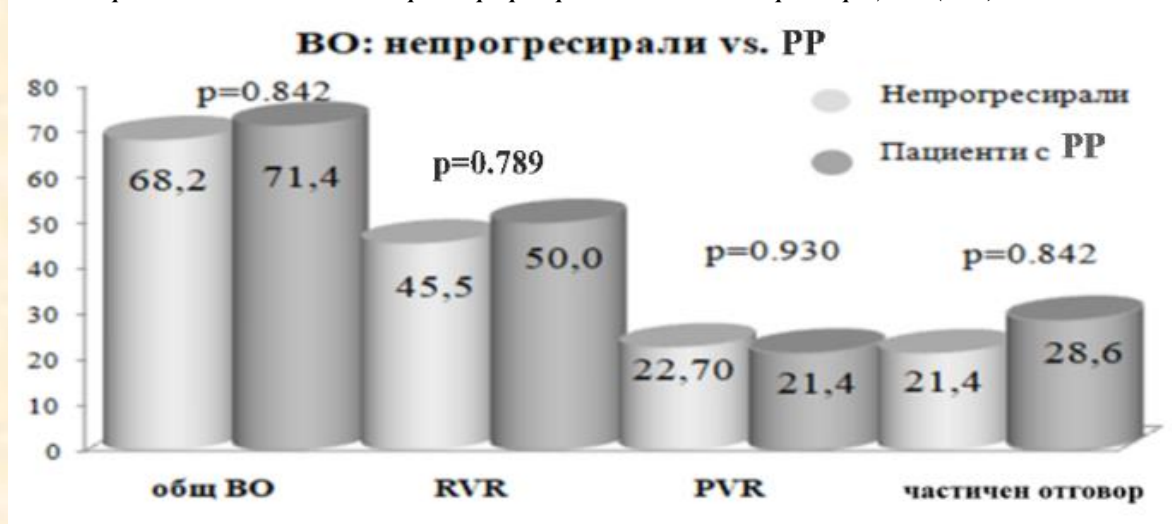
*54.3% (19/35) са със стойности на HBVDNA < 100 IU/ml при диагнозата на НСС (84.0 IU/ml ±68.0).

Болните, при които НСС възниква на фона на лечението: 18/45 са със значимо по-високо ниво общ ВО и продължителност на терапията спрямо лекуваните след диагнозата: 27/45, (респ.: 94.4% срещу 51.9%, $p = 0.001$ и 68.77 ± 10.24 срещу 26.14 ± 16.42 , $p = 0.03$). Въпреки това двата типа болни не се различават по честота ЛТР (респ.: 5/14 или 35.7% срещу 9/21 или 42.9%, $p = 0.642$). Времето, свободно от рецидив обаче, е сигнификантно по-дълго за първите (17.8 м. ± 5.16 срещу 9.00 м. ± 8.29 , $p = 0.032$). Болните с ЛТР, започнали лечението с NAs преди и след диагнозата на НСС не се различават спрямо приложения NAs – респ.: TDF ($n = 1/5$ срещу $4/9$), LMV ($n = 3/5$ срещу $5/9$), един болен с ЛТР, лекуван преди появата на НСС е получил ETV.

Непрогресиралите пациенти с НСС и впоследствие рецидивиралите постигат съизмерими нива ВО (67.7% срещу 71.4%, $p = 1.000$), като терапията при последните е продължила значимо по-дълго (63.0 м. ± 54.88 срещу 34.4 м. ± 19.5), $p = 0.013$. (Фиг. 67)

При болните с ЛТР се установиха повече случаи на ВР: 35.7% (5/14) спрямо нер-

Фиг. 67 Сравнителен анализ на ВО при непрогресиралите и болните с ранен рецидив (ЛТР)



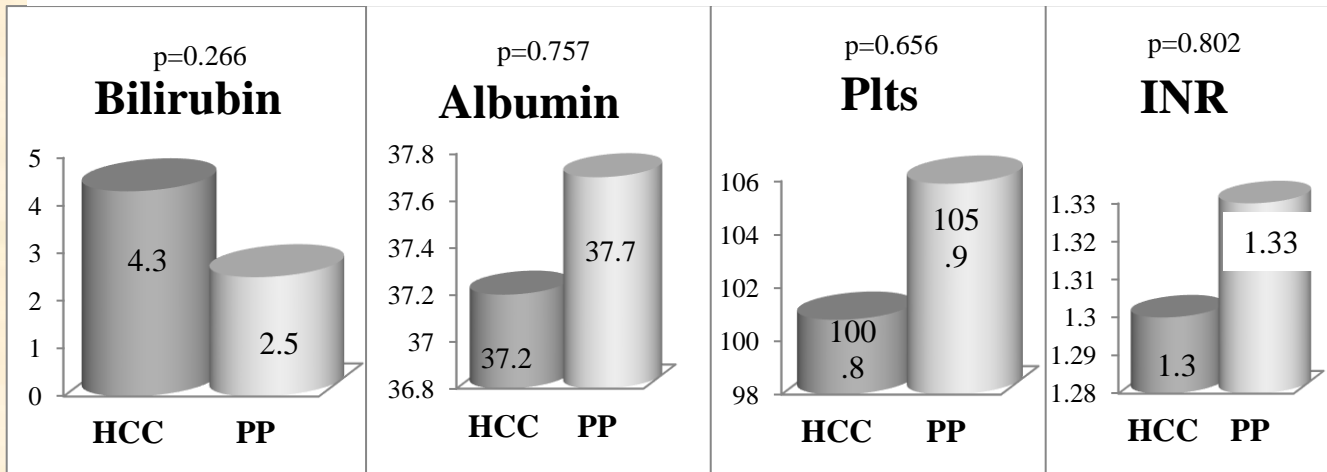
цидивиралите: 9.5% (2/21), без тенденцията да достига статистическо потвърждение, $p = 0.080$.

Анализът не доказва асоциация между болните с и без ЛТР по пол, стойности на HBsAg при появата на НСС, наличие и тежест на ендоскопските белези на портална хипертония, средни стойности на AFP (изходни спрямо рецидивни), прояви на MetS и ЗД тип II, наличие и вид на съпътстващи заболявания (вкл. екстрахепатални онкологични) и вредни навици.

Допълнително при пациенти с ЛТР се анализира наличието и степента на промяна в биохимичните параметри, оценяващи авансиралата чернодробна болест. За целта средните стойности на общия Bilirubin, albumin, Plts и INR при диагнозата на НСС се съпоставиха с тези при диагнозата на ЛТР. Приложеният тест на Wilcoxon за зависими

извадки (всяка двойка стойности е измерена върху един и същи пациент) не откри значимост на разликите (**фиг. 68**)

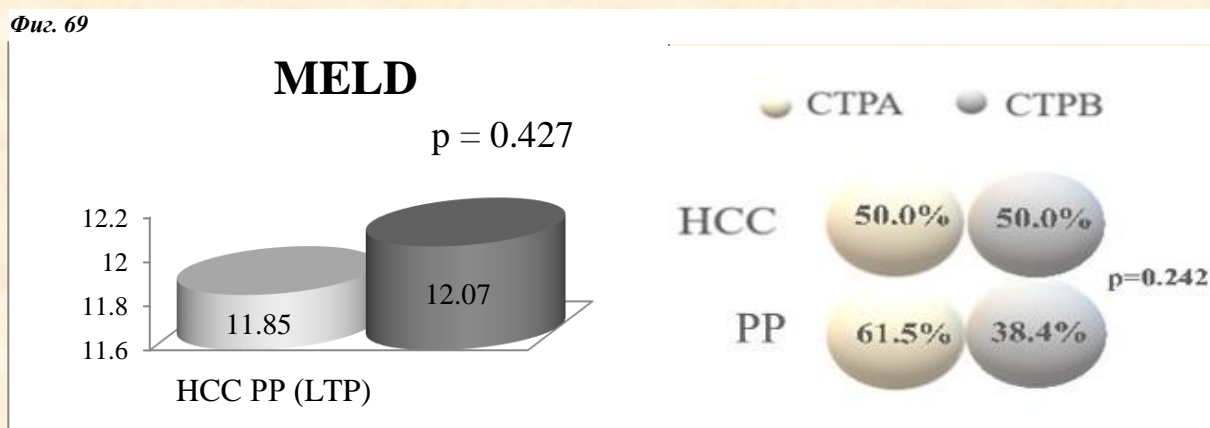
Фиг. 68 Сравнителен анализ между чернодробните параметри при диагнозата на НСС и при диагнозата на ЛТР



Статусът на чернодробната болест при диагнозата на НСС по MELD (11.9 ± 3.56) не се различава от този, оценен при настъпилния рецидив (12.07 ± 3.62), $p = 0.427$. (**фиг. 69**) Лекуваните с ниско и високобарьерни NAs са със съизмерими средни стойности на MELD, измерени при диагнозата на НСС (12.25 ± 1.98 срещу 11.3 ± 2.58), $p = 0.465$ При появата на ЛТР, лекуваните с нискобарьерни NAs са с незначимо по-висок скор по MELD спрямо оценените при диагнозата на НСС (13.42 ± 5.25 срещу 12.25 ± 1.98), $p = 0.673$. Приемалите високобарьерни NAs са с по-нисък MELD скор при рецидива (10.5 ± 2.88) в сравнение със средната му стойност при появата на НСС (11.3 ± 2.58). Разликата е несъществена ($p = 0.141$). Ниско и високобарьерните NAs са със съизмеримо влияние върху динамиката на MELD в периода от диагнозата на НСС до възникналата рекурентност, респективно: $+1.17$ срещу -0.80 ($p = 0.251$).

По време на диагнозата на НСС разпределението на впоследствие рецидивиралиите пациенти по показателя СТР е еквивалентно (респ. СТР А: 50.0% срещу СТР В 50.0%). (**фиг. 69**) Всички болни с НСС в клас СТР А (7/14) остават с компенсирана болест, въпреки развитието на локален рецидив. Освен това - един от болните с НСС в стадий СТР В (1/7) по време на рецидива мигрира в стадий СТР А. Така възникналият рецидив не води до промяна в чернодробната функция в сравнение с оценената при диагнозата на НСС (класирани в СТР А 8/14 срещу СТР В 6/14, $p = 0.235$). От получените резултати би могло да се заключи, че появата на ЛТР не повлиява чернодробната

Фиг. 69



функция, което позволява своевременното третиране на рецидивиралите лезии, без да ограничава терапевтичния избор. Възможно е тези благоприятни ефекти да се дължат на провежданото лечение с NAs.

5.11.2 Изследване на променливите с влияние върху LTP (PP)

Според стадия по BCLC. Липсва разлика в честотата на PP между изследваните болни в двата класа: BCLC A (42.9% или 9/21) и BCLC B (35.8% или 5/14), $p = 0.303$, при по-голям дял болни, стадираны в BCLC A (спрямо BCLC B), лекувани с LRT (респ. 64.3% или $n = 21/35$ срещу 35.7% или 14/35).

Според броя лезии – Анализът не установява сигнификантна разлика по честота на LTP при пациентите със солитарен HCC и тези с мултиплен тумор, респ.: 45.0% или 9/20 срещу 33.3% или 5/15, ($p = 0.256$).

Според размера на тумора: Не се откриха разлики в честотата на LTP между болните по размер на HCC: честотата на LTP при тези с малък HCC (до 3.0 см) е 40.0% ($n = 2/5$), срещу 38.5% (5/13) за болните със среден размер (от 3.0 до 5.0 см) и 41.2% (7/17) при пациентите с голям HCC (> 5 см).

Претерапевтичните нива на HBVDNA: са най-често цитираният в литературата фактор, независимо свързан с възникването на ранен рецидив. LTP се установява при 31.3% от пациентите (5/16) в групата с високостепенна вирусемия: HBVDNA > 2000 IU/ml, а в групата с нискостепенна вирусемия HBVDNA < 2000 IU/ml – при 47.3% (9/19). Разликите са незначими, $p = 0.230$.

Според терапията с NAs: Лекуваните с TDF, ETV и LMV болни са еквивалентни по нива PP (респ. 5/11 или 45.4% срещу 1/2 или 50.0% срещу или 8/19 или 42.1%), $p > 0.05$ за всяко от сравненията. Двамата лекувани с LdT пациенти не проявиха PP до края на изпитвания период. Интерпретацията на резултатите изисква уточнението, че нискобарьерните NAs са прилагани при значимо по-голям дял от болните с HCC (29/45, 64.4% спрямо високобарьерните: 35.6%, 16/45), $p = 0.006$.

Според наличието на MetS и 3Д тип II: РР се установи при 16.7% от диабетичите с НСС (27.3%) и при 27.5% от болните без 3Д тип II (72.7%), $p = 0.282$. Наличието на MetS също не се асоциира с възникването на РР – честотата на релапсиралите болни с MetS е съизмерима с тази на болните без синдрома (респ. 26.7% срещу 32.1%), $p = 1.000$.

Допълнително беше анализирано влиянието на следните променливи върху честотата на ЛТР: проява на ВР, терапия на НСС, наличие и тежест на порталната хипертония, наличие и тип на съпътстващи заболявания (вкл. екстрахепатални онкологични) и вредни навици. Анализът не доказва асоциацията на нито един от тях с появата на ЛТР.

5.11.3 Нови хетеротопни лезии или късни рецидиви (de novo туморогенеза)

Късни рецидиви (КР) се установяват при 17.8% (8/45) от пациентите с НСС или при 19.5% от изследваните по този показател (8/41). Четирима от болните, които не проведеха лечение на НСС отпаднаха от анализа. КР възникват като единствена форма на рецидив при 12.2% (5/41) и се откриват при 21.4% (3/14) от пациентите с проявен РР. Средното време от лечението на НСС до появата на КР е 30.4 м. ± 6.61 (25-39).

Анализът позволи единствено дескриптивна оценка на болните без и с КР. (табл. 36)

Табл. 36 *Дескриптивен анализ на болните с НСС без и с NHL*

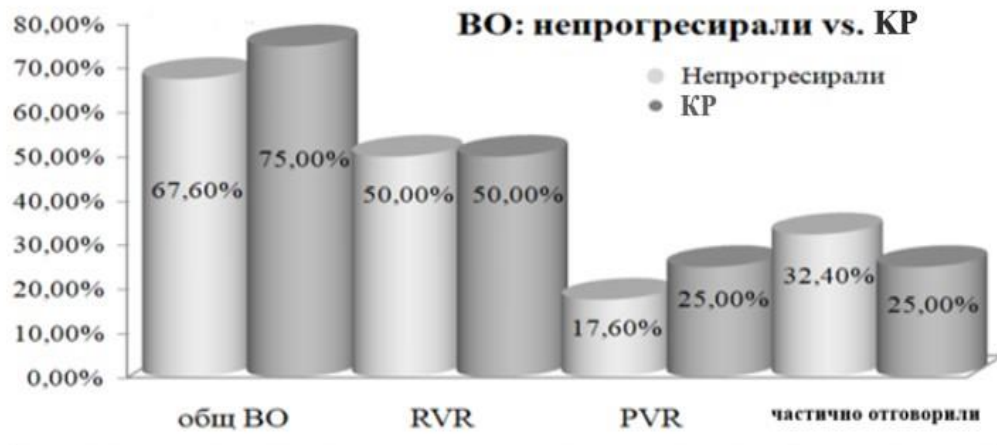
Фактор	Пациенти с НСС	
	без NHL (n = 33)	с NHL (n = 8)
Възраст	59.6 г. ±2.66	64.6 г. ±13.75
Високобарьерен NA	42.4% (n = 14)	12.5% (n = 1)
Нискобарьерен NA	57.6% (n = 19)	87.5% (n = 7)
TDF	33.3% (n = 11)	12.5% (n = 1)
ETV	9.0% (n = 3)	-----
LMV	54.5% (n = 18)	75.0% (n = 6)
LdT	3.0% (n = 1)	12.5% (n = 1)
Лечение на НСС		
RFA + RFA и други методи	39.4% (n = 13)	12.5% (n = 1)
MWA + MWA и други методи	33.3% (n = 11)	37.5% (n = 3)
EA	9.1% (n = 3)	37.5% (n = 3)
LR	3.0% (n = 1)	-----
Симптоматично	15.2% (n = 5)	12.5% (n = 1)
HBsAg при диагноза на НСС	4 452 IU/ml (±3 221)	7 899 IU/ml (±5 421)
BCLC статус		
A	57.6% (n = 19)	25.0% (n = 2)
B	27.3% (n = 9)	62.5% (n = 5)
C	15.2% (n = 5)	12.5% (n = 1)
Брой лезии		
1	63.6% (n = 21)	25.0% (n = 2)
2	21.2% (n = 7)	37.5% (n = 3)
3	9.1% (n = 3)	25.0% (n = 2)
4	6.1% (n = 2)	-----
5	-----	12.5%(n = 1)
Размер на тумора		
до 3.0 см	9.1% (n = 3)	12.5% (n = 1)
от 3-5.0 см	36.3% (n = 12)	25.0% (n = 2)
над 5 см	54.6% (n = 18)	62.5% (n = 5)

Появата на NHL не повлиява ефективността на NAs терапията. При пациентите с де ново карциногенеза нивото ВО е 75.0%, а при тези без – 67.6%.

На **фиг. 70** са представени болните, реализирали общ ВО (RVR, PrVR), както и частично отговорилите в двете групи.

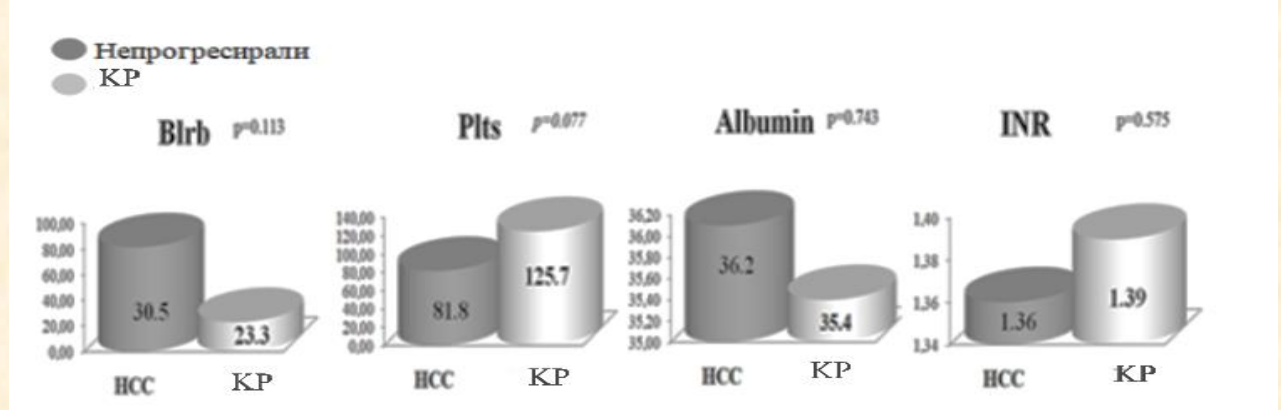
Болните, които започват лечението с NAs преди появата на НСС (18/45) са с 16.6% честота на NHL (3/18), а при стартиралите терапията след диагнозата на НСС тя е 18.5% (5/27).

Фиг. 70 Вирусологичен отговор при непрогресираните и болните с КР



Допълнително при пациентите с КР се анализира наличието и степента на промяна в биохимичните параметри, оценяващи авансиралата чернодробна болест. За целта средните стойности на общия Bilirubin, albumin, Plts и INR при диагнозата на НСС се съпоставиха с тези при диагнозата на КР. Приложеният тест на Wilcoxon за зависими извадки не откри значимост на разликите. Измерените стойности на Plts по времето на рецидива са дори по-високи в сравнение с оценените при диагнозата на НСС. Разликата е близка до сигнификантната. (**фиг. 71**)

Фиг. 71 Сравнителен анализ между чернодробните параметри при диагнозата на НСС и при диагнозата на КР

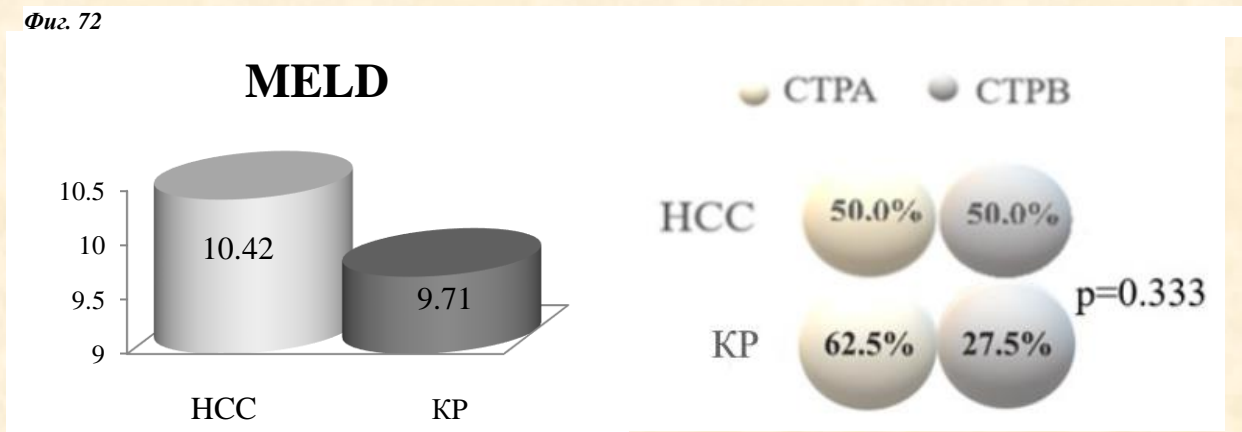


От получените резултати би могло да се направи извода, че появата на КР не повлиява чернодробната функция, което дава възможност за своевременното третиране на де ново карциногенезата без да ограничава терапевтичния избор.

Статусът на чернодробната болест при диагнозата на НСС не се различава от този, оценен при настъпилния рецидив и според MELD класификацията (10.4 ± 3.50 срещу 9.7 ± 2.59 , $p = 0.427$). (фиг. 72)

По времето на диагнозата на НСС проявилите впоследствие КР болни са били еквивалентни по СТР (СТРА: $n = 4$ или 50.0% срещу СТРВ: $n = 4$ или 50.0%) (фиг. 72) Всички, класирани в СТРА при диагнозата на НСС (4/8) остават с компенсирана болест, въпреки появата на NHL. Освен това – по време на рецидива един от болните в стадий СТРВ (1/4) оптимизира хепаталната си функция, преминавайки в стадий СТРА. Възможно е стационарирането на чернодробна функция да се дължи на продължителното лечение с NAs.

Фиг. 72



5.11.3.1 Анализ на променливите при NHL

Според стадия по BCLC. Честотата на NHL при болните с BCLC A е 9.5% (2/21); при класираните в стадий B по BCLC е 33.3% (5/15) и в стадий C по BCLC е 16.6% (1/6).

Според броя лезии – Нивото КР при пациентите със солитарен тумор е 8.7% (2/23), по-ниско от това при болните с мултиплен НСС: 33.3% (6/18).

Според размера на тумора: Появата на КР е фактор, асоцииран с размера на НСС. Късен рецидив проявява само един от болните (1/4) с малък НСС (до 3 см). Късен рецидив се установи при 14.3% от пациентите със среден размер на тумора (от 3.0 до 5.0 см) и при 21.7% (5/23) от болните с голям първичен НСС (> 5 см).

Според проявите на ПХ: При болните без портална хипертония честотата на късен рецидив достига до 9.1% (1/11), докато при болните с ПХ тя нараства повече от два пъти: 20.6% (7/34).

5.12 Екстрахепатални неоплазии при пациенти с СНВ

Анализът на ЕНН включи пациенти с СНВ, лекувани в ГЕК „Царица Йоанна – ИСУЛ“ за периода м. януари 2015 г. – м. март 2020 г. като към болните с СНВ цирроза (n = 85) се добавиха и тези без цирроза (n = 102). Характеристиките на пациентите с СНВ без цирроза са представени в **таблица 37**.

Табл. 37 Характеристика на пациентите с СНВ без цирроза

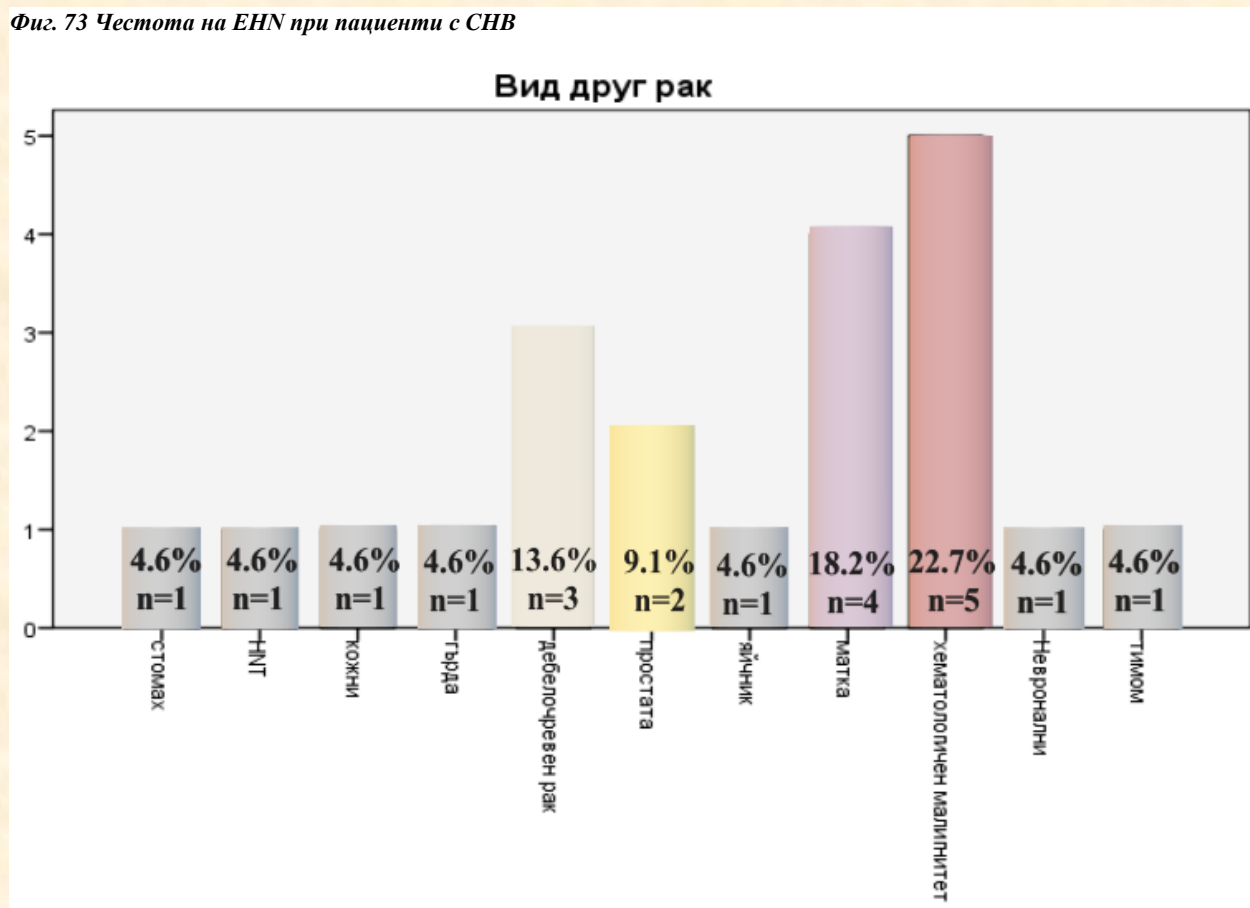
Фактор	Пациенти с СНВ без цирроза 54.5% (n = 102/187)
Изходна HBV DNA	66 174 264.3 IU/ml ±210 857 531.2 IU/ml
Изходен HBsAg	11 508.3 IU/ml± 25 303.7 IU/ml
HBeAg+серостатус	12.7% (n = 13)
Лечение на СНВ	Високобарьерни NAs: 84.5% (n = 86) TDF: 81.5% (n = 83) ETV: 3.5% (n = 3) Нискобарьерни NAs: 18.5% (n = 16) LMV: 6.9% (n = 6) LdT: 11.6% (n = 10)
ВО:	Общ ВО: 95.1 % (n = 97) RVR: 77.4% (n = 79) PrVR: 17.7% (n = 18) Частичен отговор: 4.9% (n = 5)
FIB 4 ранг	< 3.25: 98.0% (n = 100) > 3.25: 12.0% (n = 2)
MetS	10.8% (n = 11)
ЗД тип II	7.8% (n = 8)
Табакизъм	24.5% (n = 25)
Прием на етанол	22.5% (n = 23)

Екстрахепатални неоплазии (ЕНН) се откриха при 11.2% от всички болни с СНВ (n = 21/187). Необходимо е да се отбележи, че в проучването са включени само пациентите с достатъчно анамнестични и документални данни, доказващи развитието на неоплазиите при вече съществуваща СНВ инфекция.

Най-висока е честотата на хематологичния малигнитет (22.7% или n = 5/22), следван от карцинома на матката (18.2% или n = 4/22) и CRC (13.6% или n = 3/22). По-рядък

е карциномът на простата (9.1% или $n = 2$). При седем от пациентите с СНВ се установиха съответно: рак на стомаха, HNT, меланом, рак на млечната жлеза, на яйчника, тимом и тумор на гръбначния мозък. (фиг. 73) Петима от болните с ЕНН имат и НСС. Средното време от диагнозата хроничната В вирусна инфекция до установяването на извънчернодробен тумор е 157.5м.(S. E.8.84; CI 95% 140.16-174.84).

Фиг. 73 Честота на ЕНН при пациенти с СНВ



5.12.1 Сравнителен анализ между пациентите с СНВ без ЕНН и СНВ и ЕНН

Анализира се възможната асоциация между инфекцията с HBV и появата на екстрахепатална неоплазия. Обективността в търсенето на конкретна връзка между HBV и ЕНН наложи изключването от анализа на болните с НСС (24.1% или $n = 45/187$), в това число и на тези с ЕНН+НСС ($n = 5/45$).

Съпоставиха се пациентите с СНВ без онкологична болест ($n = 87.9\%$ или $125/142$) и тези с СНВ, при които се откри ЕНН (11.9% или $n = 17/142$). (таблица 38)

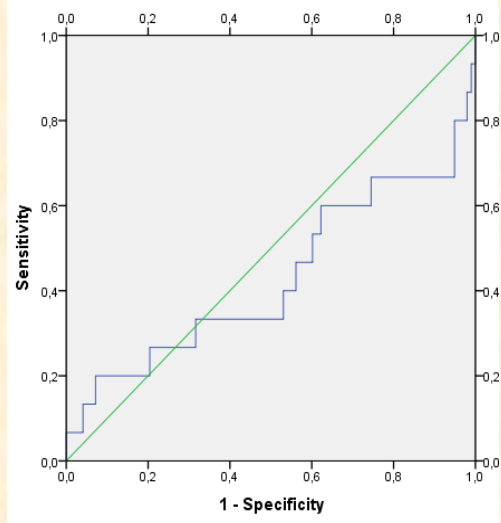
Табл. 38 Сравнителен анализ между пациентите с СНВ без ЕНН и СНВ и ЕНН

Фактор	Само с СНВ (88.1%) n = 125/142	С СНВ и ЕНН (11.9%) n = 17/142	p
Изходна HBVDNA	35 433 784.02 IU/ml ±120 867 591.2	144 701 620.6 IU/ml ±409 428 009.5	0.035
Изходен HBsAg	7 555.24 IU/ml ±16 121.25	26 894.66 IU/ml ±47 646.15	0.029
HBеAg+ серостатус	9.6% (n = 12)	23.5% (n = 4)	0.094
Лечение на СНВ	Високобарьерни NAs 78.4% (n = 98)	Високобарьерни NAs 82.4% (n = 14)	0.621
	TDF: 72.8% (n = 91)	TDF: 82.4% (n = 14)	0.171
	ETV: 5.6% (n = 7)	ETV: -----	
	Нискобарьерни NAs: 21.6% (n = 27)	Нискобарьерни NAs: 17.6% (n = 3)	0.536
	LMV: 14.4% (n = 18)	LMV: 11.8% (n = 2)	0.617
	LdT: 7.2% (n = 9)	LdT: 5.9% (n = 1)	0.837
ВО:	Общ ВО: 93.6% (n = 117)	Общ ВО: 88.2% (n = 15)	0.330
RVR	RVR: 73.6% (n = 92)	RVR: 70.6% (n = 12)	0.792
PrVR	PrVR: 20.0% (n = 25)	PrVR: 17.6% (n = 3)	0.698
Частичен отговор	Частичен отговор: 6.4% (n = 8)	Частичен отговор: 11.8% (n = 2)	0.213
FIB4 ранг	< 3.25: 88.0% (n = 110)	< 3.25: 87.5% (n = 14)	0.666
	> 3.25: 12.0% (n = 12)	> 3.25: 12.5% (n = 2)	
Сформирана цирроза	34.3% (n = 38)	4.7% (n = 1)	0.025

Не се установиха разлики в сравненията между средната възраст на болните без и с екстрахепатален тумор (46.24 г. ±12.35 срещу 47.64 г. ±13.27, p = 0.663). Пациентите в двете групи са с равномерно разпределение по възрастови категории (< 40 г.; > 40 < 59 г. и > 60 г., p > 0.05 за всяко от сравненията).

При болните с ЕНН се откриха сигнификантно по-високи претерапевтични стойности на HBV DNA, преваляващи с повече от 4 пъти над измерените при пациентите без неоплазии (табл. 38). Приложеният ROC анализ обаче не откри достоверни прагови стойности на зависимостта между появата на ЕНН и изходните HBV DNA нива (AUROC: 0.429, $p = 0.379$). (фиг. 74) Сходни са резултатите и по отношение на измерения преди лечението количествен HBsAg (табл. 38) Въпреки значимото му повишение при пациентите с ЕНН, отново не се доказва асоциация между изходния HBsAg и възникването на извънчернодробни тумори.

Фиг. 74 ROC крива на зависимостта между изходните HBV DNA нива и появата на ЕНН



НВеАг позитивните пациенти са повече в ЕНН групата, разликата е с гранична сигнификантност. (табл. 38)

Продължителността на лечението с NAs в групата без ЕНН (51.59 м. ± 34.93) не се различава от тази в групата с ЕНН (46.82 ± 32.46), $p = 0.595$. Пациентите са еквивалентни по бариерност на прилаганите нуклеоаналози. Доминират високобариерните като с тях са лекувани близо 80.0% от болните в двете групи. Най-често използваният нуклеоаналог е TDF, а най-рядко – LdT, липсват разлики. (табл. 38)

И при двата типа пациенти се проследиха високи нива общ ВО, съизмерими са RVR и PrVR. Болните с екстрахепатални тумори са с незначимо по-висока честота на частично отговорилите. (табл. 38)

Пациентите в двете групи са с нискостепенна фиброза. По-голямата част от анализираниите са без цироза, циротиците са по-малко ($p < 0.001$) Цирозата е по-честа сред пациентите без неоплазии (34.3%), докато цироза има само един от болните с ЕНН (4.7%). Разликата е сигнификантна ($p = 0.025$). (табл. 38)

Допълнително се изследва възможната връзка между не-чернодробната онкогенност и HBV инфекцията спрямо следните фактори: пол, прояви на ВР, ендоскопска проява на портална хипертония, наличие и тип морбидитет, ендокринологичен статус: съпътстващ или отсъстващ MetS и ЗД тип II, вредни навици. При всички тях не се откри връзка с появата на ЕНН.

5.12.2 Влияние на вариабилните върху появата на ЕНН при пациенти с СНВ

Възраст: Честотата на ЕНН при болните с СНВ е най-ниска при пациентите под 40 г.: 6.4% (3/47), повишава се до 13.9% във възрастова група 40-59 г.(10/72) и е най-

висока: 17.4% (4/23) при болните над 60 г. възраст. Разликите са несигнификантни за всяко от сравненията ($p > 0.05$).

Пол: При жените се установиха повече случаи на ЕНН в сравнение с мъжете, но без сигнификантност на разликата (респ. 19.4% или 7/36 срещу 9.4% или 10/106), $p = 0.111$.

Лечение на СНВ: Липсва разлика по честота на ЕНН между лекуваните с високобарьерни и нискобарьерни нуклеоаналози (респ.: 12.5% или 14/112 срещу 3/30 или 10.0%, $p = 0.577$).

Според честотата на MetS и ЗД тип II: Липсва разлика между пациентите с и без метаболитен синдром по проява на екстрахепатални тумори (респ.: 2/19 или 10.5% срещу 11.5% или 14/122, $p = 0.932$). Сред болните с ЕНН няма диагностицирани със ЗД тип II.

Според вредните навици: Употребата на алкохол не се асоциира с възникването на ЕНН. Болните с ЕНН с продължаващ прием са дори по-малко, отколкото въздържателите с ЕНН: 5.3% (2/38) срещу 14.9% (14/94), $p = 0.153$. Аналогични са резултатите и по отношение на изследваните по показателя тютюнопушене ($n = 129$). ЕНН се установява при 5.3% (2/38) от пушачите и при 13.7% (13/95) от непушачите, $p = 0.228$. Резултатите са вероятно следствие от превалентността на въздържателите и на тонепушачите сред изследваните.

Анализира се корелацията между появата на ЕНН и с други вариабилни: пол, продължителност на медикацията с NAs, прояви на ВР, наличие/отсъствие на ко-морбидитет. Не се откри влиянието на тези фактори върху честотата на ЕНН.

5.12.3 Сравнителен анализ между пациентите с СНВ и ЕНН и СНВ и НСС

Потърси се наличието на асоциация между двата типа онкогенност: екстрахепаталната и хепаталната. За целите на обективната интерпретация, от анализа бяха изведени болните с коекзистентни ЕНН и НСС ($n = 5$). Съпоставиха се пациентите с СНВ и ЕНН (9.3% или 17/182) и с СНВ и НСС (22.0% или $n = 40/182$). Изследваха се потенциалните проявления на възможна връзка със следните фактори:

Възраст: Извънчернодробният малигнитет при болните с СНВ възниква средно с 12 г. по-рано спрямо възрастта, в която се развива НСС (47.6 г. ± 13.27 , 18-68 срещу 59.57 г. ± 11.44 , 19-78). Разликата е значима ($p = 0.025$). Двата типа неоплазии се проявяват еквивалентно при болните до 40 г. (респ. 17.6% или 3/17 срещу 10.0% или 4/40, $p = 0.356$) и при тези между 40 и 59 г. (респ. 58.8%, $n = 10/17$ срещу 40.0% или $n = 16/40$, $p = 0.151$) При болните над 60 г. се наблюдава сигнификантно понижение в честотата

на ЕНН спрямо тази на НСС (респ. 23.5% или $n = 4/17$ срещу 50.0% или $n = 20/40$, $p = 0.002$).

Пол: Мъжете с ЕНН са 58.8% ($n = 10/17$), а тези с НСС са 90.0% ($n = 36/40$). Разликата е значима ($p = 0.001$) и показва по-изразения полов диспаратитет за мъжкия пол при СНВ НСС.

Фамилност: Не се установиха сигнификантни разлики между съобщилите за фамилна онкологична анамнеза болни с ЕНН и с НСС, (респ. 47.1% или $8/17$ срещу 35.0% или $14/40$, $p = 0.396$).

Изходна HBV DNA: Болните с екстрахепатални тумори имат значимо по-високи изходни средни стойности на HBV DNA ($144\ 701\ 620.6\ IU/ml \pm 409\ 428\ 009$) в сравнение с тези при пациентите с НСС ($13\ 422\ 121.8\ IU/ml \pm 76\ 399\ 608.3$), $p = 0.002$.

Изходен HBsAg: Нивата му са три пъти по-високи в ЕНН спрямо НСС групата: $26\ 894\ IU/ml$ ($10\text{-}12\ 321 \pm 47\ 646.45\ IU/ml$) срещу $8\ 761\ IU/ml$ ($68\text{-}28\ 047.0 \pm 9001.78\ IU/ml$), $p = 0.031$. Възможно е разликите във вирусологичните параметри да се обяснят с по-голямото присъствие на *HBsAg позитивни* в ЕНН групата (17.64% или $3/17$ срещу 4% или $1/40$). При тях се очакват по-високи изходни средни стойности на HBV DNA и HBsAg, които са съответно: $721\ 940\ 844.7\ IU/ml$ ($\pm 740\ 711\ 368.3$) и $65\ 181.5\ IU/ml$ ($\pm 82\ 064.7$).

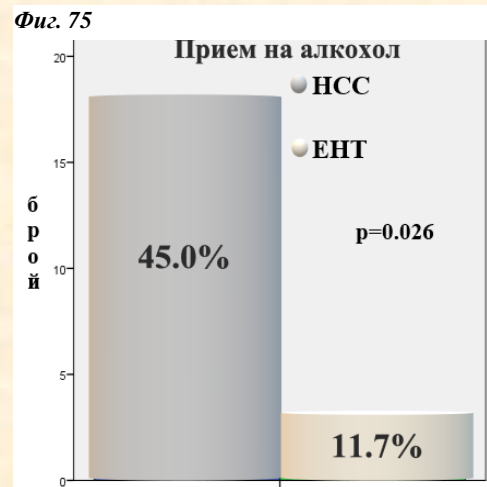
Лечение на СНВ: Високобарьерните NAs са прилагани значимо по-често в ЕНН групата ($14/17$ или 82.3% срещу $13/40$ или 32.5%, $p < 0.001$), а нискобарьерните NAs – при пациентите с НСС ($3/17$ или 17.7% срещу $27/40$ или 67.5%, $p < 0.001$). Лекуваните с LMV в НСС групата съществено доминират над ЕНН групата: 62.5% ($25/40$) срещу 11.8% ($2/17$), $p < 0.001$. LdT е прилаган по-рядко (при $n = 2/40$ за НСС срещу $1/17$ за ЕНН).

Според ВО: Липсват разлики в реализирания общ ВО между болните по тип неоплазия. Нивата ВО в ЕНН групата достигат до 81.0% ($13/16$) срещу 83.0% ($26/31$) в НСС групата, $p = 0.500$. Съизмерима е и постижимостта на RVR (респ. 43% или $7/16$ срещу 64.0% или $20/31$, $p > 0.05$) и PrVR (12.0% или $2/16$ срещу 19.0% или $6/31$, $p > 0.05$).

Според MetS и ЗД тип II статуса: MetS е по-чест при болните с НСС спрямо тези с ЕНН (27.5% или $11/40$ срещу 11.7% или $2/17$), но разликата не е значима ($p > 0.05$). В групата с ЕНН няма болни със ЗД тип II, докато той е ко-патология при $1/4$ от пациентите с НСС ($n = 10/40$).

Според вредните навици: Открива се сигнификантно по-голям дял употребяващи алкохол пациенти в НСС в сравнение с ЕНН групата (45.0% или 18/40 срещу 11.7% или 2/17, $p = 0.026$) (фиг. 75) Не се установи разлика по количество и време на етаноловия прием.

Тютюнопушени: има при относително по-малък дял болни с ЕНН: 5.8% (1/17) в сравнение с този дял сред болните с НСС: 25.0% (10/40). Разликите са несигнификантни ($p = 0.533$). Пациентите в двете групи са съизмерими по изпушени цигари на ден и давност на табакизма.



Изследва се наличието на връзка между екстрахепаталната и хепаталната онкогенност с други променливи: продължителност на лечението с NAs, прояви на ВР, средни стойности на FIB 4 score, наличие и тип ко-морбидитет. Не се установиха значими разлики, както между променливите и техните подвариабилни, така и по средни стойности между двете групи пациенти.

5.12.4 Ко-екзистентна онкогенност (НСС и ЕНН)

НСС съществува съвместно с ЕНН при 2.7% от болните с СНВ (5/187) или 11.1% от болните с НСС имат и екстрахепатален тумор.

Екстрахепаталната неоплазия при тези болни е представени от: карцином на простатата ($n = 2/5$), колоректален рак ($n = 1/5$), карцином на матката ($n = 1/5$) и меланом ($n = 1/5$). НСС възниква метакронно при четирима, а НСС и ЕНН се развиват симултантно при един от тях. Средното време между диагнозата на двете неоплазии е 10.4 г. (± 11.28 , 1-30 г.). Средната възраст при, която се поставя диагнозата ЕНН е 61.2 г. ± 11.45 (43-71), а при НСС – 71.3 г. (± 4.5 , 67-76). Един от болните е HBsAg позитивен. Средните изходни стойности на HBV DNA са 73 609 485.2 IU/ml $\pm 103 073 252.6$ IU/ml. Двама души са лекувани с TDF, двама с ETV. При единствения лекуван с LMV се регистрира ВР. Всички реализират ВО (RVR: $n = 4$, PrVR: $n = 1$). Претерапевтичните стойности на ALT са 88.6 U/l (± 45.96 , 44.0-162.0). Всички постигат БО. При четирима пациенти цирозата е СТР А, при четирима – туморният стадий е BCLC А, при трима лезиите са солитарни с размер до 5 см ($n = 3$). НСС е лекуван предимно с локална аблация ($n = 2$ за RFA и $n = 2$ за MWA). Рецидив се установи при един болен (LTP). Етилизмът е вредност, за която съобщиха трима с ЕНН и НСС, пушачите са също толкова.

НСС не се асоциира с проявата на ЕНН. Честотата на болните с ко-екзистентни неоплазии: ЕНН и НСС не се различава от честотата на пациентите само с ЕНН

($p = 0.163$). Наличието на EHN не повлиява проявата на НСС – болните с EHN+НСС са дори по-малко от тези само с НСС (2.7% или 5/187 срещу 21.4% или 40/187).

5.13 Преживяемост при пациенти с СНВ Сі без и с НСС

5.13.1 Екзитус при пациенти с СНВ

Средното време на проследяване при всички болни е 47.37 м. ± 34.93 (10-195 м.), в групата с СНВ Сі е 51.02 м. ± 34.57 (5-192 м.) и е 43.20 м. ± 36.55 (11-192 м.) в групата с СНВ НСС.

За периода на проследяване се регистрираха 28/85 случаи на екзитус или нивото на морталитет при пациентите с авансирал СНВ достигна до 32.9%. Средната възраст при настъпването на леталния изход е 57.9 г. ± 13.2 (20-79 г.). По-голям е относителният дял на екзитиралите в СНВ НСС: 44.4% (20/45) спрямо СНВ Сі групата: 20.0% (8/40), $p = 0.021$. В **таблица 39** се открива разпределението на екзитиралите според причината за смъртта.

Хепаталният леталитет (орган-специфичният) достига до 24.7% (21/85). Смъртността от чернодробна патология преобладава в СНВ НСС спрямо СНВ Сі групата, но разликата е незначима (12.5% или 5/40 за СНВ Сі срещу 35.5% или 16/45 за СНВ Сі, $p = 0.229$).

Отсъствието и присъствието на придружаващи заболявания е еквивалентно между групите. Съпътстващи заболявания се откриват при 57.5% от пациентите със СНВ Сі ($n = 23/40$) и при 59.5% от тези с СНВ НСС ($n = 25/42$), $p = 0.981$. При изследваните болни хроничният СНВ е най-често съпътстван от ендокриологична заболяемост (17.1% или 14/82). Кардиологична патология се установи при 11.0% от пациентите (9/82), такава е честотата и на болните с немалигнени гастро-интестинални болести. При 9.6% (8/82) се регистрира нефрологичен ко-морбидитет. Липсват значими разлики в разпределението по типа придружаваща патология между пациентите в двете групи ($p = 0.532$).

Несвързаният с черния дроб леталитет е 8.2% (7/85) – регистрира се при трима от пациентите без НСС (7.5%) и при четирима с НСС (15.4%). (**табл. 39**) Причина за смъртта при тях е: кардиоваскуларна болест ($n = 3$), нефрологична авансирала болест ($n = 3$), мозъчно-съдов инцидент ($n = 1$).

Табл. 39 Екзитус леталис при пациенти с СНВ Сi без и с НСС

Обща смъртност: 32.9% (n = 28/85)		Хепатална смъртност: 24.7% (n = 21/85)		Нехепатална смъртност: 8.2% (n = 7/85)	
СНВ Сi	СНВ НСС	СНВ Сi	СНВ НСС	СНВ Сi	СНВ НСС
20.0%	44.4%	12.5%	35.5%	6.6%	10.0%
(8/40)	(20/45)	(5/40)	(16/45)	(3/45)	(4/40)

5.13.2 Обща преживяемост при пациентите с СНВ

Средната обща преживяемост при болните с СНВ Сi и СНВ НСС е 115.5 м. (СI 95% 93.6-137.2). Минималната обща преживяемост е 10 м., максималната е 195 м.

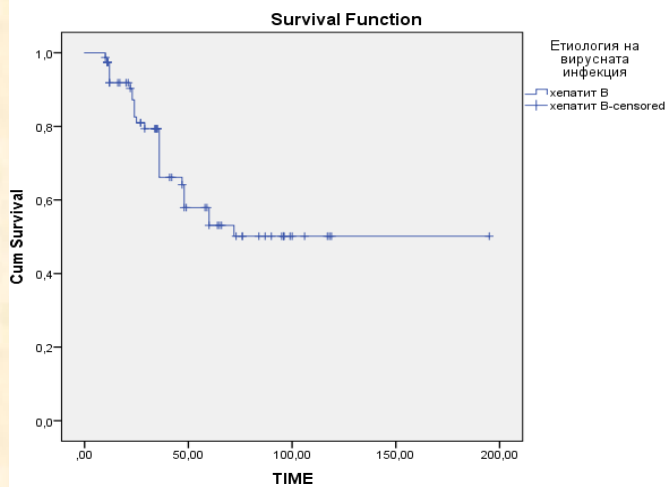
Кривата на кумулативната преживяемост на пациентите с СНВ е представена на **фиг. 76**.

Честотата на настъпилите екзитуси във времето е демонстрирана със стъпаловидния ход на кривата,

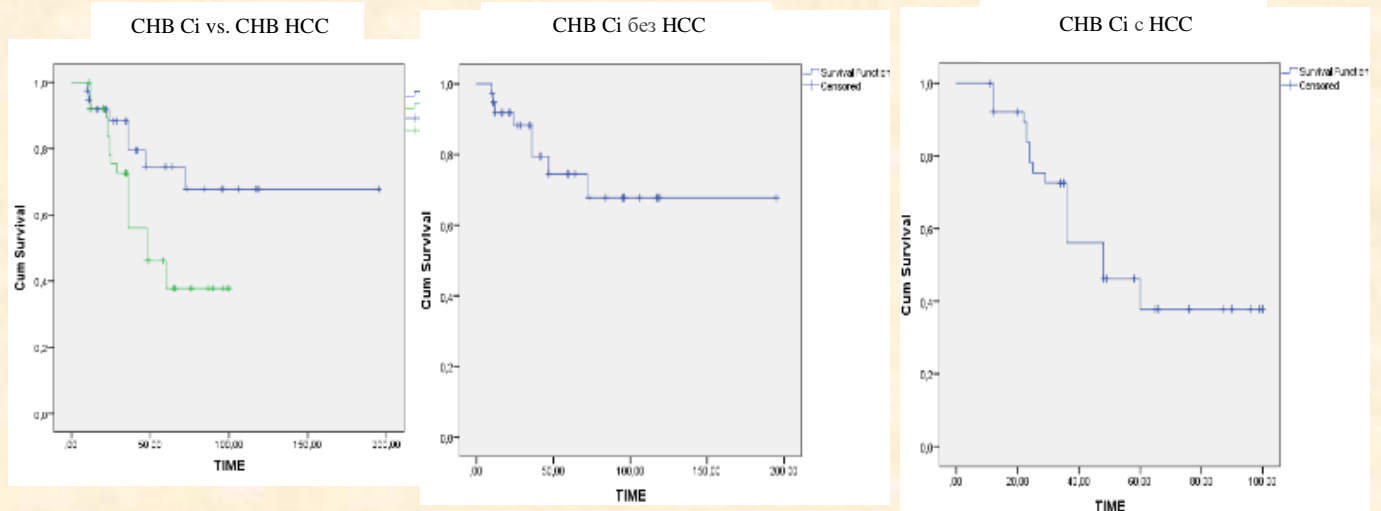
който се проследява до първите 60 м. След този период тя се изравнява и се задържа на ниво обща преживяемост ~ 50.0%.

Кумулативната преживяемост на болните с СНВ на 1-ва, 2-ра, 3-та, 4-та и 5-та година е: 92.9%, 85.9%, 75.3%, 70.6%, 68.3%. При пациентите с СНВ Сi е респ.: 92.5%, 90.0%, 85.0%, 82.5%, 82.5% а при тези с НСС: 93.5%, 82.2%, 66.7%, 60.0%, 55.6%.

Фиг. 76 Обща преживяемост на болните с СНВ цироза със и без НСС



Фиг. 77 Крива на кумулативната преживяемост на болните с СНВ Сi без и със НСС



На **фиг. 77** е отразен анализът на преживяемостта при пациентите с СНВ Сi и с СНВ НСС.

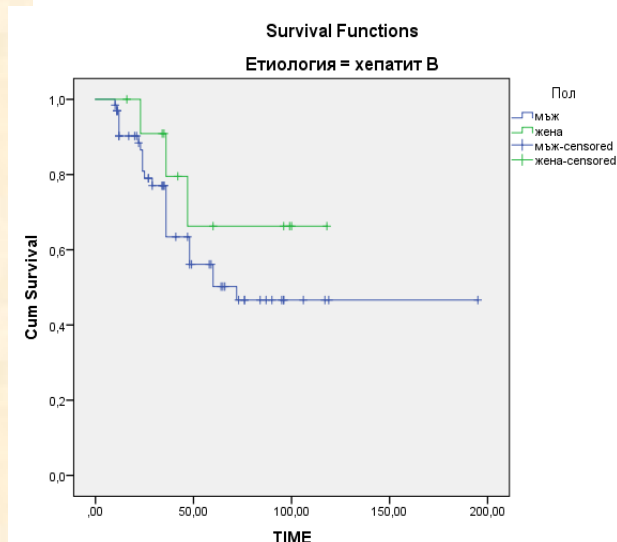
В групата с СНВ Сi преживяемостта се понижава до около 70%. При пациентите с НСС ходът на кривата е подчертано по-стръмен като изравняването ѝ започва едва след спад в преживяемостта под 40%. (**фиг. 77**) Този анализ онагледява сигнификантно по-високата средна преживяемост на болните с СНВ Сi: 144.3 м. (S. E. 15.49; CI 95% 113.08-174.60) спрямо тази на болните с СНВ НСС: 59.2 м. (5.96, CI 95% 47.51-70.89), Log Rank $p = 0.036$.

Проследиха се факторите с възможно влияние върху преживяемостта. Анализът на преживяемостта разглежда два аспекта. Първият открива влиянието на факторите, свързани с общата преживяемост като сравнява болните СНВ без НСС и с НСС. Втори етап от анализа детайлизира преживяемостта единствено при пациентите с СНВ НСС.

5.13.2.1 Сравнителен анализ на преживяемостта между болните с СНВ Сi и СНВ НСС

Изследваните качествени показатели са: пол, лечение на вирусната инфекция, HBeAg серостатус, наличие и тежест на цирозата по СТР, проява на резистентност, наличие или отсъствие на придружаващи заболявания (вкл. на екстрахепатална онкогенност), вредни навици (етилизъм, табакизъм).

Фиг. 78 Обща преживяемост според фактора пол

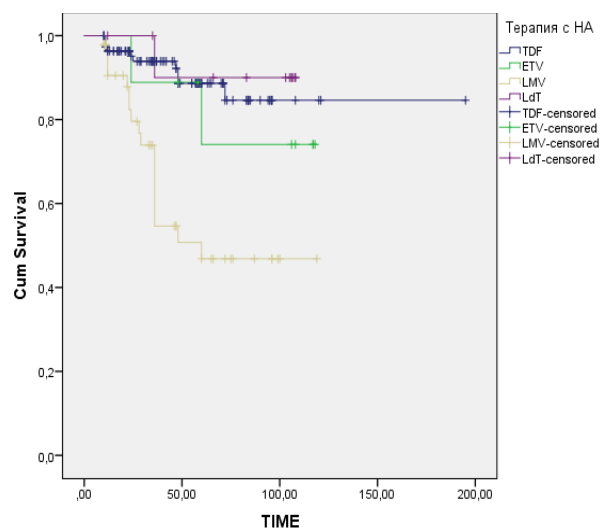


Пол: Кумулативната преживяемост при мъжете е 109.8 м. и е по-висока от тази на жените: 90.6 м., но разликата е несигнификантна (Log Rank $p = 0.285$) (**фиг. 78**) Тенденцията продължава в групата СНВ Сi (мъже: 139.6 м. срещу жени: 100.5 м., $p = 0.462$). В групата СНВ НСС преживяемостта при мъжете е по-ниска, но разликата е незначима (58.8 м. срещу 64.7 м., $p = 0.709$). В

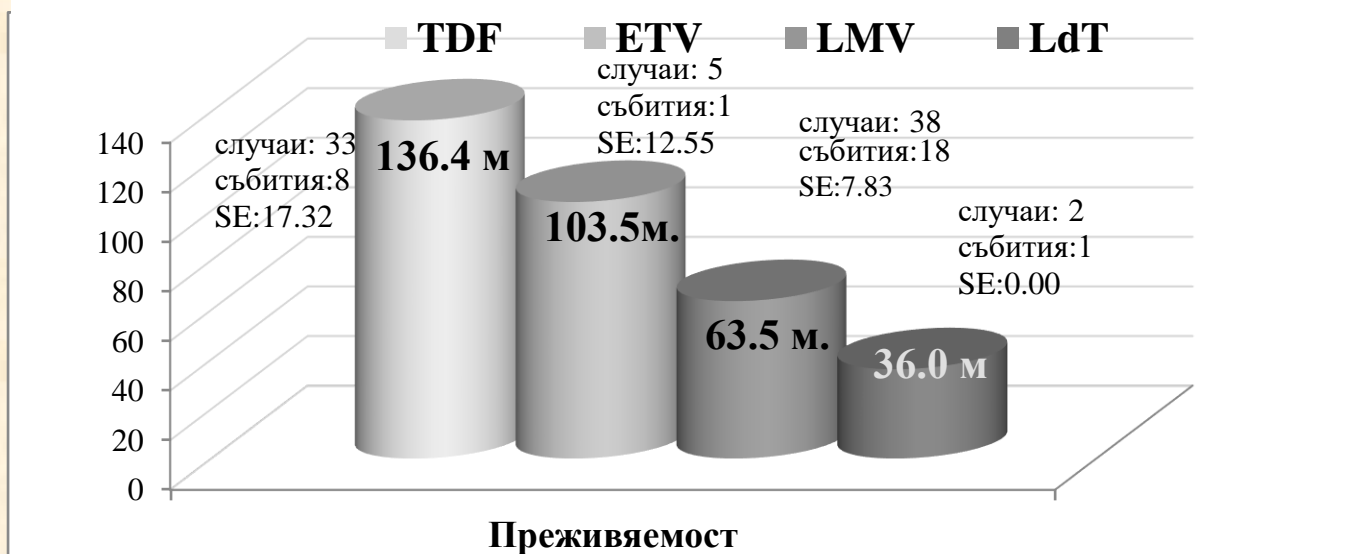
5.13.2.1.1 Лечение на вирусната инфекция

На **фиг. 79** е представена средната преживяемостта на болните с СНВ, а на **фиг. 80** – кумулативната преживяемост спрямо отделните нуклеоанализи. Въпреки че високобарьерните NAs постигат по-високи нива обща

Фиг. 80 Обща преживяемост на болните с СНВ, лекувани с TDF, ETV, LMV, Ldt



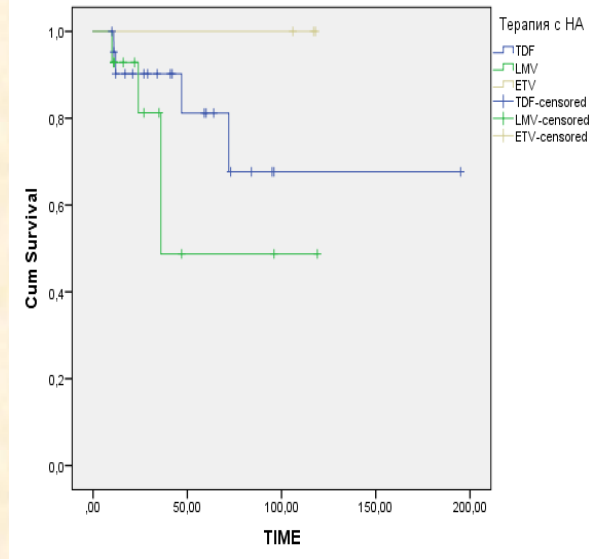
Фиг. 79 Средна преживяемост на болните с СНВ Сi без и със НСС според лечението



преживяемост: TDF: 136.4 м., ETV: 103.5 м., анализът по Kaplan-Meier не установява разлики с нискобарьерните NAs: LMV: 63.5 м. и Ldt: 36.0 м. (Log Rank $p = 0.069$).

В СНВ Сi групата липсват болни, лекувани с LdT, а при лекуваните с ETV в същата група няма пациенти с изследваното събитие. Затова тези медикаменти отпаднаха от междугруповите сравнения като TDF и LMV остават единствените NAs в анализа. Високобарьерният TDF постига по-висока обща преживяемост спрямо нискобарьерния LMV, но без сигнификантност на разликата (Log Rank $p = 0.315$, g. Wilcoxon $p = 0.411$,

Фиг. 81 Преживяемост на болните с СНВ Сi без НСС, лекувани с NAs



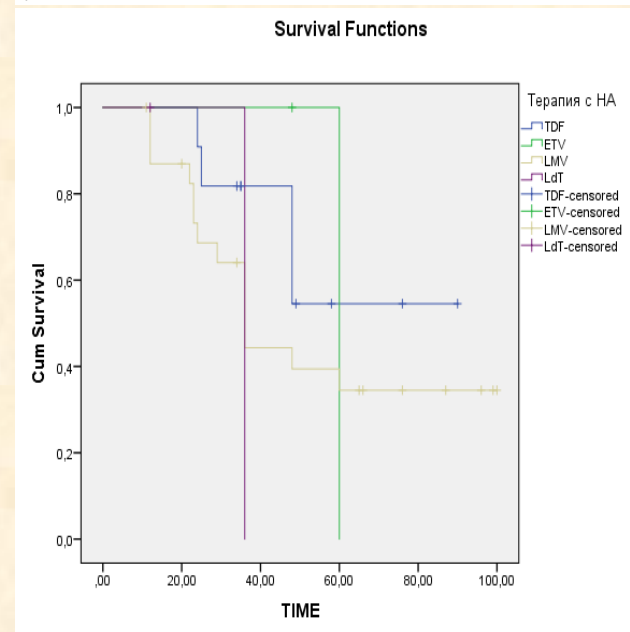
Tarone-Ware $p = 0.350$). (фиг. 81) Сходни са резултатите от анализа в групите. Въпреки, че при болните с СНВ Сi TDF реализира по-високи нива преживяемост спрямо LMV, разликата е несъществена (147.06 срещу 73.21 м., $p = 0.242$). (фиг. 81). Групата с НСС даде възможност за сравнение на четирите NAs като не се установи разлика в преживяемостта на лекувани с тях: 66.63 м. с TDF, 54.02 м. с LMV, 60.00 м. с ETV; 36.00 м. с LdT ($p > 0.05$ за всяко от сравненията). (фиг. 82)

В междугруповите сравнения TDF показва незначимо по-дълга преживяемост в групата с СНВ Сi (147.6 м.) спрямо тази с СНВ НСС (66.6 м.), $p = 0.439$. Не се откриха разлики при приемалите LMV (респ. 73.2 м. срещу 58.49 м., $p = 0.245$).

Интерпретацията на резултатите, касаещи барьерността на NAs изисква съобразяване с факта, че TDF е прилаган по-често в СНВ Сi, а LMV – в НСС групата. ($p = 0.005$).

НВеАg серостатус: Преживяемостта е по-висока при НВеАg негативните спрямо НВеАg позитивните пациенти (118.5 м. срещу 61.62). Разликата е незначима ($p = 0.218$). Сходни са резултатите и между групите.

Фиг. 82 Преживяемост на болните с СНВ Сi с НСС, лекувани с NAs



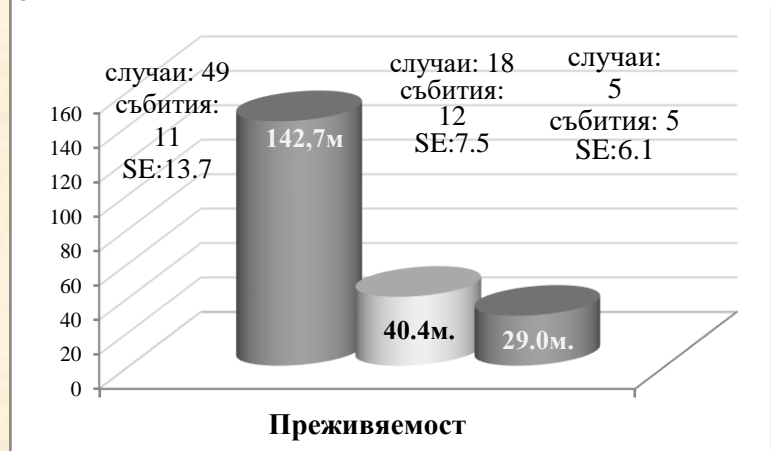
Предшестващо лечение с IFN Пациентите, провели терапия с IFN имат по-дълга

преживяемост в сравнение с нелекуваните, но без сигнификантност на разликата (152.9 м. срещу 111.6 м. $p = 0.196$)

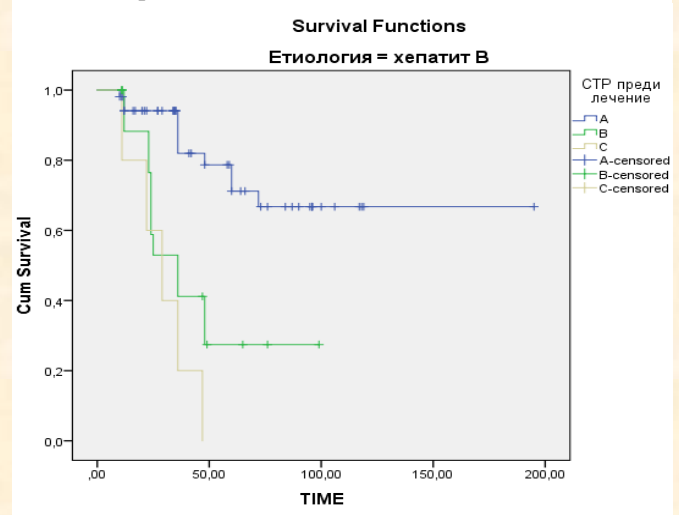
Изходен СТР: На **фиг. 83** е изложена графиката на средната преживяемост спрямо стадия по СТР, а на **фиг. 84** кривата на кумулативната преживяемост по този по-

казател. Най-висока е тя при пациентите с СТР А: 142.7 м., сигнификантно по-висока от преживяемостта при болните с СТР В: 41.5 м. и с СТР С: 29 м. ($p < 0.001$ за всяко от сравненията). Разликата е най-осезаема в групата СНВ Сi: (СТР А: 168.0 м. срещу СТР В: 27.6 м. и СТР С: 31.3 м., $p < 0.05$ за двете сравнения). При болните с НСС разликата отслабва, но не губи значимост: (СТР А: 68.8 м. срещу СТР В: 27.6 м. и с СТР С: 22.0 м., $p < 0.05$ за двете сравнения). Общата преживяемост в стадиите СТР В и СТР С е еквивалентна ($p = 0.207$). Значими разлики в междугруповите сравнения се откриха само при болните в клас А по СТР (168 м. за СНВ Сi срещу 68.8 м. за СНВ НСС, $p = 0.042$). Декомпенсираните циротици са с еквивалентна преживяемост, независима от това дали цирозата е усложнена с НСС или не (респ. за СТР В: $p = 0.756$; за СТР С: $p = 0.276$).

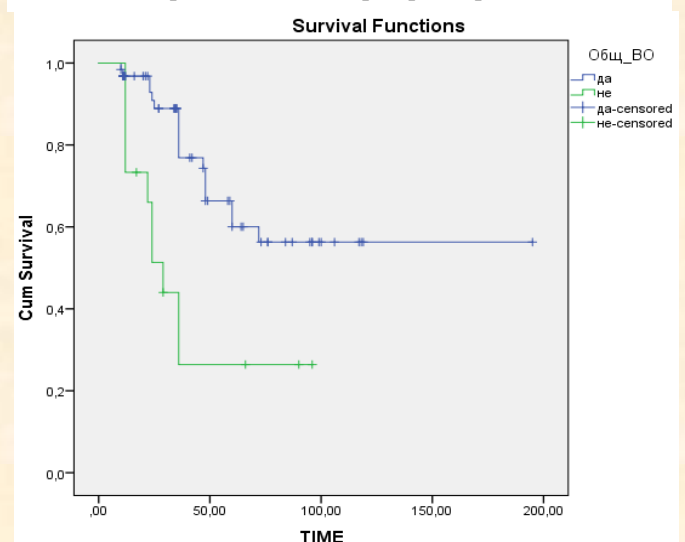
Фиг. 83 Средна преживяемост на болните с СНВ Сi без и със НСС според СТР



Фиг. 84 Кумулативна преживяемост на болните с СНВ Сi без и с НСС според СТР



Фиг. 85 Обща преживяемост според фактора ВО



Вирусологичен отговор – Анализът установи съизмерими нива обща преживяемост при отговорилите на лечението пациенти, независимо от времето до постигане на авиремичност: RVR или PrVR (162.7 м. срещу 111.6 м. $p = 0.352$). Общата преживяемост при тях е сигнификантно по-дълга от тази на болните, останали с частичен ВО в края на проучването (респ. 143.3 м. срещу 42.2 м., $p < 0.001$). Този факт подчертава важноста на ВО. (фиг. 85)

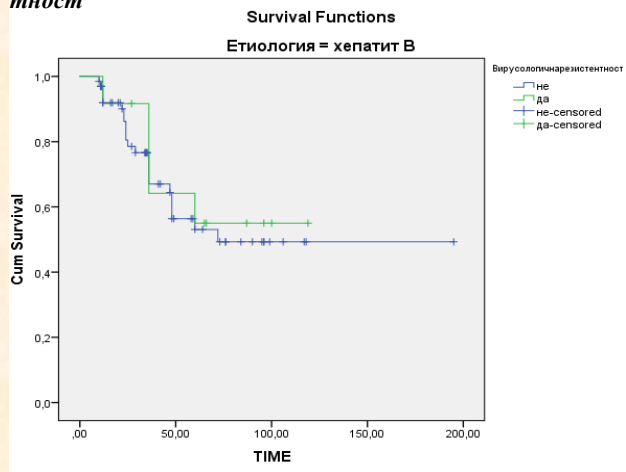
Резистентност: Общата преживяемостта на нерезистиралите към терапията е по-висока от тази на проявилите вирусологична резистентност (113.2 м. срещу 81.1 м.), но разликата е несъществена, $p = 0.623$ (фиг. 86) Резултатът е валиден за двете групи (респ.: 176.5 м. срещу 107.0 м. за СНВ Сi, $p = 0.941$ и 68.0 срещу 55.6 за СНВ НСС, $p = 0.367$). Така факторът резистентност към анти-

вирусното лечение няма влияние върху преживяемостта при болните с СНВ. Този факт, вероятно се дължи на навременното лечение на ВР и последвалия ВО при повечето резистирали пациенти.

Наличие на друг рак: Липсва сигнификантна разлика между преживяемостта на пациентите с ЕНН и тези без ($p = 0.830$). Става ясно, че екстрахепаталната неоплазия не афектира преживяемостта при пациентите с СНВ. От друга страна, няма разлика в нивата обща преживяемост между болните с ЕНН (87 м.), с НСС (57.3 м.) и с ЕНН и НСС (симултантна онкогенност: 44.67 м.), $p > 0.05$ за всяко от сравненията. Това означава, че асоциацията на първичния чернодробен с друг малигнитет не влошава болестната прогноза. Затова наличието на друг (освен НСС) тумор не следва да се разглежда като изключващ критерий, дори когато изборът на лечение е агресивна куративна модалност.

Морбидитет: Анализът показва почти двойно по-високи нива на преживяемост при болните без придружаващи заболявания, но тестовете Log Rank, g. Wilcoxon и Tarone-Ware не намират сигнификантна разлика ($p > 0.05$ за всеки). Сходна е тенденцията и в сравненията между групите. Не се установиха разлики в преживяемостта по тип ко-морбидитет.

Фиг. 86 Обща преживяемост според фактора резистентност



Етанол: Общата преживяемост при консумиращите алкохол пациенти е 2.5 пъти по-кратка в сравнение с тази на въздържателите (139.3 м. срещу 52.9 м. $p = 0.002$). Етилиците в СНВ С1 и в СНВ НСС групата имат съответно: 110.0 м. и 26.0 м. по-кратка преживяемост спрямо въздържателите в групите. Разликите са статистически сигнификантни и за двете сравнения ($p = 0.031$; $p = 0.019$) (фиг. 87)

Табакизъм: пушачите и непущачите с СНВ са с еквивалентна преживяемост (129.1 м. срещу 102.1 м. $p = 109$).

Като следващ етап от анализа се приложи логистична регресия за установяване наличието и силата на влияние на факторите, асоциирани с общата преживяемост. (табл. 40) Частично отговорилите на лечението пациенти са с с близо 3 пъти по-висок риск от екзитиране в сравнение с постигналите авиремия болни. Логистичният регресионен анализ доказва почти 5 пъти по-високо рисково влияние за екзитиране при класираните в СТР В (сравнението е с СТР А). Анализът не позволи сравнения между болните в клас СТР С (Nosmer Lemeshow несигнификантност). Съществува директна зависимост между преживяемостта и етилизма, като при продължаващите приема пациенти рискът от летален изход нараства с 2.7 пъти в сравнение с въздържателите.

Фиг. 87 Обща преживяемост според фактора етилизъм

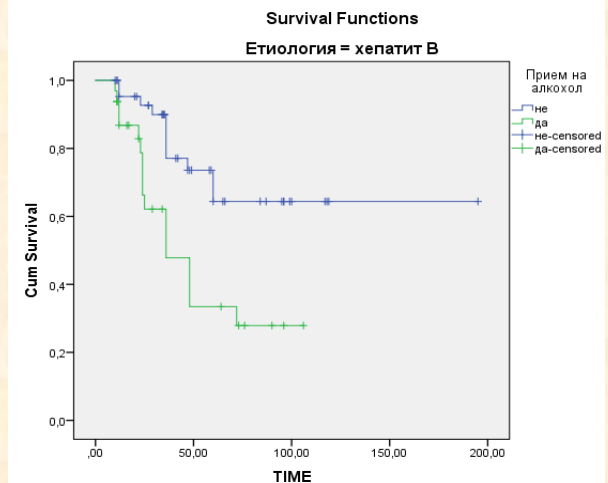


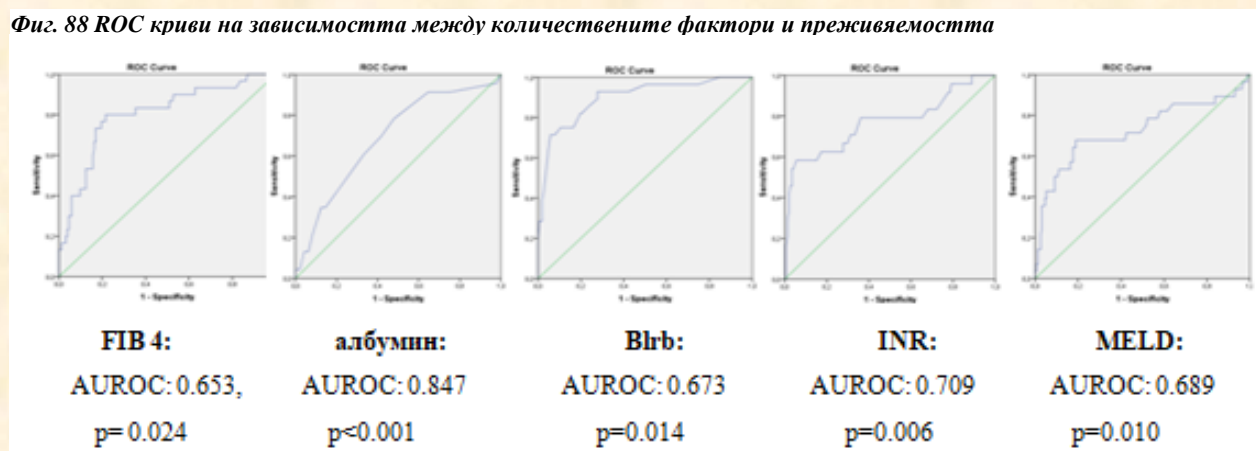
Табл. 40 Качествени фактори със сигнификантно влияние върху преживяемостта

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	OR	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Общ ВО	1.086	0.536	4.104	1	0.043	2.963	1.036	8.475
Constant	-0.981	0.276	12.594	1	0.000	0.375		
Изходен СТР (В)	B	S.E.	Wald	df	Sig.	OR	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Constant	1.518	0.536	8.029	1	0.005	4.562	1.597	13.034
	-1.431	0.336	18.172	1	0.000	0.239		
Алкохол (да)	B	S.E.	Wald	df	Sig.	OR	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Constant	1.023	0.477	4.601	1	0.032	2.782	1.092	7.085
	-1.186	0.345	11.844	1	0.001	0.306		

Изследва се влиянието и на следните числени показатели: възраст, претерапевтични: HBV DNA, количествени нива HBsAg, ALT, FIB4 score, MELD score, Plts, albumin, общ Bilirubin, INR, AFP, върху преживяемостта.

Статистически прагови стойности се установиха за FIB 4 score, общия Bilirubin, albumin, INR, MELD score. На **фиг. 88** са изложени ROC кривите на зависимостта между тези показатели и преживяемостта.

Фиг. 88 ROC криви на зависимостта между количествените фактори и преживяемостта



Значимите количествени променливи от ROC анализа се трансформираха в качествени и се подложиха на логистична регресия. Статистически значимо влияние върху преживяемостта показаха: albumin, FIB4 score и MELD score. Така според изчислената праговата стойност на тези показатели възникнаха групи пациенти: с повишен или понижен риск от екзитиране. (**табл. 41**)

Леталният риск се повишава с ~ 20.0% при скориранияте по FIB 4 > 3.25 и при болните с MELD > 8.5 в сравнение с пациентите с по-ниски от тези стойности. Факторите: възраст, наличие и тежест на ПХ, ендокринологичен ко-морбидитет не показаха значимо влияние върху преживяемостта при болните с авансирал СНВ.

Табл. 41 Количествени фактори със сигнификантно влияние върху преживяемостта

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	OR	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Изходен FIB4 > 3.25	0.181	0.078	5.410	1	0.020	1.198	1.029	1.395
Constant	-1.484	0.436	11.564	1	0.001	0.227		
MELD score > 8.5	0.191	0.078	6.072	1	0.014	1.211	1.040	1.410
Constant	-2.718	0.866	9.840	1	0.002	0.066		

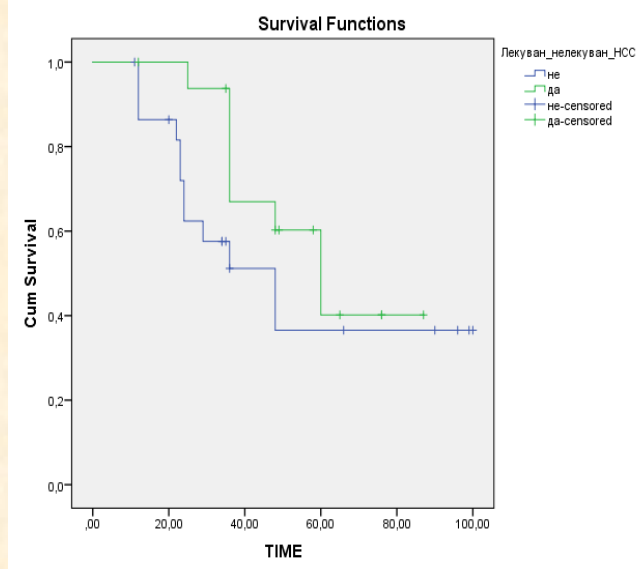
5.13.3 Фактори, свързани с преживяемостта при пациенти с СНВ НСС:

Време NA индукция: Обективна оценка за ефекта на терапията върху преживяемостта при пациентите с авансирал СНВ, прогресирал до НСС предостави сравнението между тези, които до диагнозата на НСС не са били лекувани с NAs и тези, при които НСС възниква в хода на терапията (при всички лечението започва при формирана цироза). (фиг. 89) Анализът на преживяемостта по Карпан-Меиер установява разлика в полза на лекуваните, но тя не достига сигнификантност (респ. 61.4 м. срещу 54.4 м. Log Rank $p = 0.285$, g. Wilcoxon $p = 0.054$, Tarone-Ware $p = 0.095$). Това

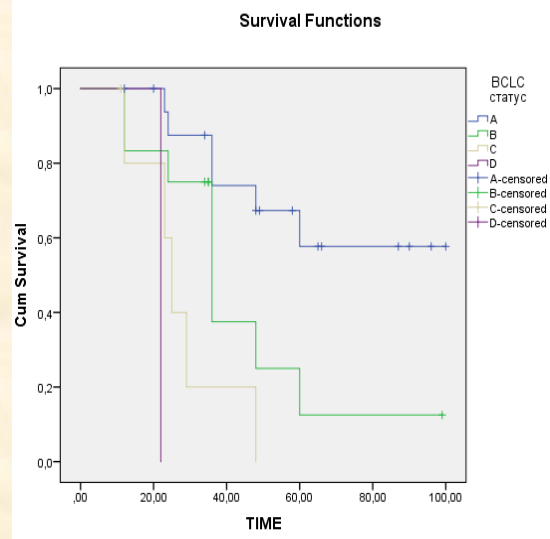
означава, че независимо от времето на терапевтичната индукция, ако започва при вече авансирала болест - лечението има еднакво влияние върху преживяемостта.,

BCLC статус: На фиг. 90 е представена преживяемостта на болните с СНВ НСС според стадия по BCLC. В посока от стадий А към D се наблюдава все по-стръмния ход на кривите, по-бързото и ранно изчерпване на двете функции. Преживяемостта при болните с BCLC А е 74.47 м., значимо по-висока от тази на пациентите с BCLC В: 43.37 м., ($p = 0.028$). Абсолютната стойност на

Фиг. 89 Обща преживяемост при болните с НСС според времето на NAs индукцията: преди и след появата на НСС



Фиг. 90 Обща преживяемост на болните с НСС според стадия по BCLC



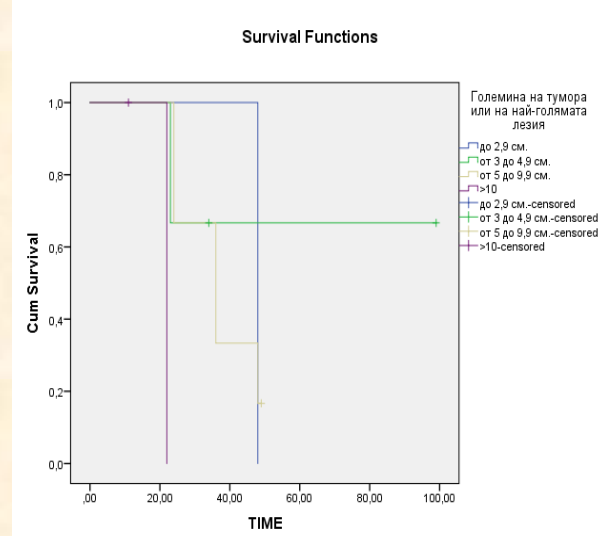
разликата в сравненията нараства с напредване на стадия: BCLC C: 27.66 м., ($p = 0.017$); BCLC D: 22.00, ($p = 0.001$). Пациентите с BCLC B, BCLC C и BCLC D не се различават по преживяемост ($p > 0.05$ за всяко от сравненията).

Размер на лезията: Преобладават пациентите с голям размер на лезията, при които преживяемостта е значимо по-кратка от тази при болните със средно големи ($p = 0.02$) и с малки тумори ($p = 0.01$) и значимо по-дълга от преживяемостта на болните с големи лезии: (над 5 см., $p = 0.007$). (фиг. 91)

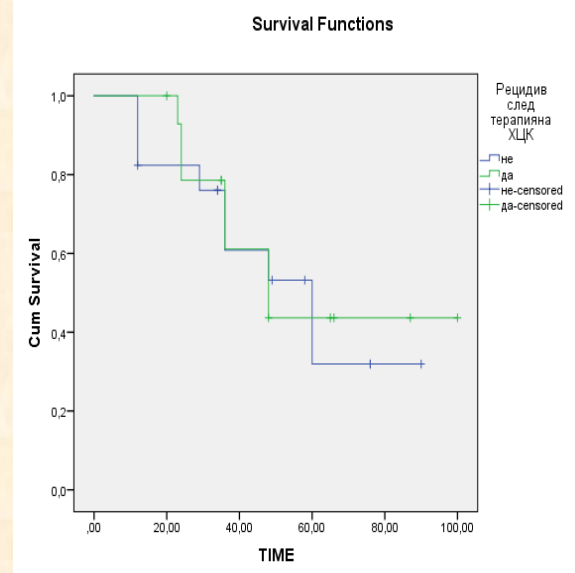
Брой лезии: Преживяемостта на пациентите с НСС с единствен нодул не се различава от тази на болните с мултиплен, ако лезиите са 2 (69.8 м., $p = 0.453$) или 3 (47.6 м., $p = 0.431$). Разликата придобива значимост, само ако броят на туморите, съставляващи НСС е 4 (36 м., $p = 0.042$).

Рецидив след терапия на НСС: Не се открива разлика в преживяемостта между пациентите без прогресия и с рецидивирал след лечение тумор (56.3 м. срещу 63.3 м., $p = 0.907$). Тази еквивалентност може да се дължи на ранното откриване и своевременно повлияване на рецидивните лезии. Допълнително обстоятелство в тази посока е, че преживяемостта при НСС не се повлиява от типа рецидив : LTP (74.3 м.), NHT (32 м.) или LTP+NHT (42 м., $p > 0.05$ за всяко от сравненията. (фиг. 92)

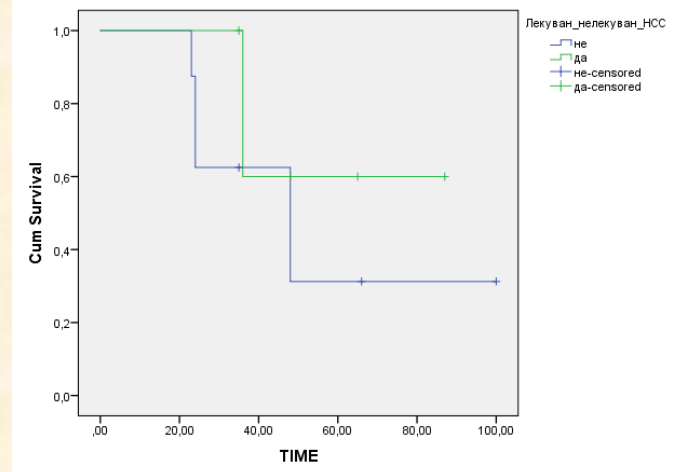
Фиг. 91 Обща преживяемост на болните с НСС според размера на тумора



Фиг. 92 Обща преживяемост на болните с НСС според фактора рецидив



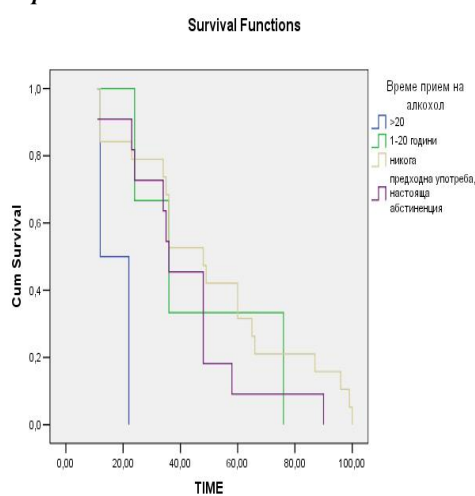
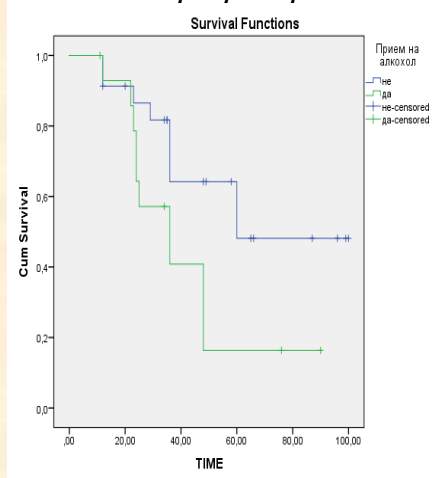
Фиг.93 Обща преживяемост на болните с НСС рецидив според времето на терапевтичната индукция: преди или след появата на НСС



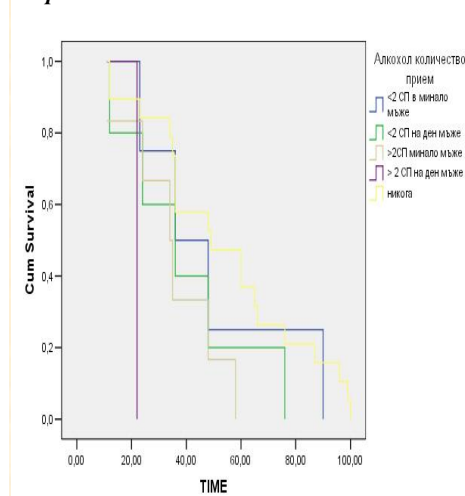
Преживяемостта на рецидивиралите след лечение на НСС е съизмерима, независимо от времето, в което започва антивирусното лечение – преди или след диагнозата на НСС (66.6 м. срещу 55.2 м., $p = 0.235$) Наличието на рецидив не се асоциира с преживяемостта при пациентите с НСС. (фиг. 93)

Прием на алкохол: В групата СНВ НСС преживяемостта на употребяващите етанол пациенти е сигнификантно по-ниска от тази на въздържателите (41.61 м. срещу 67.63 м., $p = 0.032$). (фиг. 94) Пациентите, при които консумацията продължава повече от 20 г. живеят значимо по-кратко (17 м.) от неупотребяващите (65.5 м., $p = 0.008$); от болните в трайна абстиненция (52.7 м., $p = 0.007$) и от тези с давност на употребата до

Фиг. 94 Обща преживяемост на болните с НСС според фактора етилизъм според давността на етилизма



Фиг. 95 Преживяемост на болните с НСС според количеството етанол/ден



20 г. (40.25 м., $p = 0.038$). (фиг. 95) Преживяемостта на болните с НСС, които консумират > 2 СП дневно (22 м.) не се различава от преживяемостта на тези, които пият < 2 СП дневно (39.2 м.), $p = 0.342$. (фиг. 96)

Тобакизъм: Приложеният анализ не открива сигнификантно влияние на фактора тютюнопушене при пациентите с СНВ НСС (непушачи: 61.7 м. спрямо пушачи: 46.2 м., $p = 0.563$).

6 ОБСЪЖДАНЕ

6.1 Хепатит С

6.1.1 Вирусологичен отговор

Общият ВО при лекуваните с DAAs (GTS и PGR ±RBV) пациенти с СНС цироза е 97.5% (80/82), еквивалентен между циротиците без и с НСС: респ.: 96.8% (2 релапса) и 100.0%. Данните ни са в противовес с тези на Zamor et Russo, Prener et al., Beste et al., които установяват по-ниски нива ВО при циротиците с НСС спрямо тези без НСС. Възможно е различията в резултатите да се дължи на факта, че лечението с DAAs при нашите болни е започнало след ерадикиран HCV. Така бяха избегнати негативните ефекти

на НСС върху разпределението на DAAs в хепаталната тъкан (промени в циркулацията, задържане на HCV вириони в НСС). При пациентите с НСС постигнахме оптимален SVR, близък до този в кохортите с НСС на Pol et al. и Conti et al. Трима от изследваните са с успешна вирусна ерадикация след приложение на IFN базиран режим. По този начин кумулативният отговор към антивирусното лечение (IFN+DAAs) при лекуваните от нас пациенти достига 97.6% (83/85). При > 80.0% от болните са прилагани генотип-специфичните режими, комбинирани или не с RBV. Анализирани в двете групи са предимно с ССi (69.4%), мнозинството от които – с HCV GT1b (67.1%). Това позволи > 70.0% от пациентите да бъдат лекувани със свободни от RBV комбинации, независимо от статуса на подлежащата цирроза – със или без прогресия до НСС. Така при болните с НСС не се наложи по-често добавяне на RBV към терапията (спрямо тези без). (195) (194) (191) (190) (192)

Биохимичен отговор постигат 85.9% от всички пациенти с претерапевтично повишена ALT > 40 IU/ml (82.5%), еквивалентен в СНС Сi: 86.0% и в СНС НСС групата: 85.7%. Въпреки това, при болните без НСС понижението на показателя е 1.5 по-голямо като разликата между болните с НСС започва да се проявява след 12-тия месец от края на лечението. Единственият сигнификантно асоцииран фактор с реализацията на БО е стадият на чернодробната болест (оценен по СТР и MELD). Пациентите с DeСi в проучването (по-малко от 1/3 от изследваните) постигат значимо по-ниско ниво БО от пациентите с ССi. (63.6% срещу 95.9%). По същия начин пациентите с по-изразена чернодробна дисфункция (MELD $\geq 12 \leq 18$) имат значимо по-нисък БО (68.7%) спрямо болните с релативно съхранена чернодробна функция: MELD < 12 (89.5%). Също като нас, редица автори откриват по-малък клиничен ефект от приложението на DAAs при болните с DeСi спрямо тези с ССi. Подобни резултати насърчават ранното лечение с DAAs – преди влошаването на чернодробната функция да е станало непреодолимо за тях. И комбинирани, и свободните от RBV генотип-специфични режими индуцират значимо понижението на ALT от изходни нива, съизмеримо между болните със и без НСС. Постигането на БО не се повлиява от вирусния GT, претерапевтичните стойности на HCV RNA, възрастта, пола, предшестващата или отсъстваща терапия с IFN, липсата или наличието на придружаващи заболявания, на ЗД тип II и MetS, както е независимо и от проявата или не на вредните навици (тютюнопушене, етилизъм). (187) (188) (189) (184) (199)

На фона на терапията с DAAs показателите, оценяващи чернодробната функция (Bilirubin, INR, Plts) се подобриха и в двете групи, но несъществено спрямо изходни нива. Единственият показател, който значимо се оптимизира бе Albumin (+4.0 g vs.

изходно ниво), и то само при пациентите с цироза без НСС. Стойностите на albumin се повишиха също и при болните с НСС (с +1.0 g. vs. изходно ниво), но без статистическа значимост. При 79.3% от пациентите се установи понижаване на MELD score. И в двете групи се наблюдаваше сигнификантна редукция на параметъра спрямо претерапевтичните му стойности (с 1.64 т. за СНС Сi и с 2.0 т. за СНС НСС). Динамика в класа по СТР показаха 28.4% от пациентите с цироза, лекувани с DAAs. Тя е позитивна при 18.9% от тях и е негативна при 9.9%. При пациентите с НСС се проследява по-изразена флуктуация на показателя (подобряване/влошаване), докато пациентите с цироза без НСС остават с по-скоро стационарирана болест по СТР. Клиничната полза от лечението с DAAs върху стадия на цирозата се прояви с повишаването на пациентите в клас А с 8.9% (резултат от понижаването на тези с СТР В с 8.3% и преминаването на един от двамата болни с СТР С в СТР В) в края на изследвания период. (189) (198) (187) (197)

6.1.2 Хепатоцелуларен карцином

При нелекувани с DAAs пациенти с хроничен С вирусен хепатит (болни без и с цироза) установихме 13.3% честота на НСС (26/195). При нелекуваните с DAAs пациенти с цироза тази честота е 30.7% или 26/85 (12.9% от тях са с предхождаща IFN терапия). Болните с цироза, които не са приемали никакви антивирусни средства (DAAs или IFN) прогресират до НСС в 24.3% от случаите (18/74). Резултатите ни са сходни с тези на други изследователи, анализирали честотата на НСС при нелекувани болни с СНС. (219) (225).

Морфологичните характеристики на НСС, диагностициран при нелекувана с DAAs цироза не се различават от тези, описвани в литературата при възникнал след лечение НСС: предимно солитарни нодули, повечето от които с малък размер (до 3 см), в болшинството от случаите класирани в стадий А по BCLC. Тези данни дават свобода на терапевтичния избор в третирането на НСС, независимо от времето на появата му (преди или след индукцията на DAAs). (209) (211)

Подобно на резултатите от повечето изследователи и ние установихме, че честотата на НСС е по-висока при нелекуваните пациенти с цироза със стигми за по-авансирала подлежаща болест. Сред нелекуваните циротици, прогресиралите до НСС се различават от непрогресиралите по: 1. Сигнификантно по-напредналата чернодробна дисфункция по MELD: 57.6% от болните с НСС са с MELD score > 12 (vs. 30.5% за тези без НСС $p = 0.023$). Честотата на НСС се повишава пропорционално с нарастване ранга по MELD: от 21.2% до 45.5% за подкатегории MELD ≤ 12 и MELD > 12, респ. ($p = 0.028$). 2. НСС е по-чест в декомпенсирания, отколкото в компенсирания стадий на цирозата, въпреки несигнификантността на разликата (СТР А: 27.1% vs. СТР В + С: 38.5%,

$p = 0.239$). 3. Болните с напреднала фиброза по FIB 4 > 3.25 са повече в групата с НСС (88.5%) в сравнение с тези болни в групата на непрогресиралите (64.9%), $p < 0.05$. 4. Ендоскопски данни за варици на хранопровода (VO) установихме при 92.0% от случаите с НСС (срещу 69.5% от болните без НСС, $p = 0.022$.) Установихме независимото влияние на VO за предсказване на риска от НСС. Той се повишава над 5 пъти при пациентите с VO (95% CI 1.074-23.729, $p = 0.040$) в сравнение с тези без VO. Подобни резултати показват Giannini et al. и Lok et al. Те не са изненадващи, тъй като клинично значимата портална хипертония (ПХ) или VO при циротици е важен прогностичен фактор при цироза, а НСС почти винаги възниква при циротично променен черен дроб. Всичко това подчертава необходимостта от оценка на ПХ при пациенти с чернодробна болест. (223) (219) (208) (211)

Етилизъмът е другият (освен VO) фактор, със сигнификантно влияние върху риска от възникване на НСС като го повишава около 3 пъти. Данните ни подкрепят тези на Peters et al. и Kanwal et al., и на редица други изследователи като още веднъж утвърждават адитивния онкогенен ефект на етанола към този на вируса. (211) (232) Някои автори смятат, че леката и умерена употреба на алкохол не влошават изхода на болестта от HCV (234) (235). В нашето проучване обаче, по-голямата част от етилиците консумират > 2 СП дневно (> 23g. абсолютен етанол), някои от които са с над 20 годишна продължителност на употребата.

Преди да започнем лечението с DAAs направихме сравнителен анализ между нелекуваните болни със и без прогресия до НСС и не установихме влиянието на възрастта, пола или изходните нива HCV RNA за възникването на НСС. Честотата на НСС не се асоциира също с наличието или липсата на MetS, ЗД тип II и табакизм. Не се откриха разлики в числовите показатели, определящи чернодробната функция (Albumin, Bilirubin, Plts, INR), както и в стойностите на AFP между болните с и без НСС, вероятно защото всички изследвани са с подлежаща цироза.

За целите на по-мощна регресионна оценка на асоциираните с появата на НСС рискови фактори при пациенти с HCV етиология, към изследваните в проучването 85 циротици (26 от които с НСС) се включи и група от пациенти с хроничен С-вирусен хепатит без цироза ($n = 110$).

Анализът откри рисково въздействие за развитие на НСС на следните фактори (качествени и количествени): 1. Цироза (OR: 33.69 vs. СНС \leq F3) 2. ЗД тип II (OR: 3.84 vs. липса на ЗД тип II) 3. Етилизъм (OR:2.55 vs. неупотребяващи). 4. FIB4 > 3.25 (OR: 13.41 vs. FIB4 < 3.25) 5. Възраст > 67.5 г. (OR: 4.13 vs. възраст < 67.5 г.) 6. Bilirubin

>28.25 mmol/l. (OR: 14.15 vs. Bilirubin < 28.5) 7. INR >1.23 (OR: 30.03 vs. INR < 1.23) 8. Albumin <34.5 g/L (OR: 15.57 vs. albumin > 34.5g/l.)

Терапията с IFN (неуспешна), която предшества терапията с DAAs се оказва прогностичен фактор като понижава шанса от поява на НСС с 3.3 пъти спрямо пациенти, които никога не са били експозирани към IFN. Редица автори разкриват ефективността на IFN в редуцията на риска от НСС, която вероятно се отдава на неговите имуномодулаторни свойства. (217) (218) (219)

Преди започване на лечението с DAAs при болните с HCV бяха анализирани всички сигнификантни за възникването на НСС променливи (качествени или количествени). Създаде се модел, предсказващ експоненциалния риск за поява на НСС. Възрастта, приемът на алкохол и FIB 4 score се оказаха комбинацията от фактори, които осигуряват най-висока предиктивна стойност на модела. Пациентите, при които тези три фактора съществуват едновременно са с най-висок риск от НСС, нарастващ до 27.9 пъти. Предсказващата възможност на модела за появата на НСС при нелекувани болни с СНС е 95.5%. (Nagelkerke R Square = 0.784).

Анализирахме пациентите с цироза, които започнаха лечение с DAAs и бяха проследени за средното време от 33.3 м. (± 20.23 , 4-93 м.) от отчитането на SVR 12 до края на обсервативния период. Не установихме нито един случай на НСС след терапията DAAs. Данните ни са в противовес с тези на група от автори, които за дори по-кратко обсервативно време от нашето (~ 24 м.) откриват по-висока честота на НСС след лечение с DAAs (3.0-7.4%). (203) (195) (206) Резултатите ни подкрепят тези на други колективи, които напротив – доказват понижена честота на НСС след успешна терапия с DAAs (с проследяем период, близък до нашия). (214) (212) (216) (215) (204) (209) (205). Бихме могли да заключим, че при изследваните от нас пациенти лечението с DAAs понижава риска от НСС и се съгласяваме с Waziry et al. и Ioannou et al., които установяват респективно 63.0% и 71.0% понижение в индивидуален риск след лечение. (217) (208)

6.1.3 Рецидиви

Приложението на DAAs при нашите болни започна средно 8.8 м. след лечението на НСС, при доказана липса на туморна виталност (CEUS и/или CE-CT). За да избегнем ефекта на кохортата, за стартова точка приехме лечението на тумора и проследихме честотата на рецидивите за среден период от 29.7 м. (238) (239) (240). Средното време от лечението на НСС до поява на LTP и NHL е респ. 13.5 м. ± 10.53 и 14.86 м. ± 14.91 . Установихме 65.4% рецидивни лезии (34.7% за LTP и 30.7% за NHL). Пациентите с рецидив са 53.9%. Тази честота е по-висока от цитираната в други сравнителни проучвания с приемали DAAs: 36.0%-43.0% (с обсервативен период, близък до нашия). (238)

(209). Изследванията, при които честота е по-ниска (3.2%-38.0%) са с поне три пъти по-кратко проследяемо време от нашето (3-12 м.). Например, само 8 м. след лечението на НСС рекурентното ниво в кохортата на Musa et al. достига 38.0%. (241) (239). Още едно обяснение за по-високата честота на рецидиви в нашата кохорта е по-високата честота на болните с големи тумори (> 5 см) – всички от които са с активна HCV инфекция при появата на НСС, докато останалите публикации разглеждат предимно болни с малки и средни тумори (голяма част от тях с ерадикиран HCV при появата на НСС). От друга страна, честотата на релапсите при лекуваните от нас с DAAs не е по-висока от цитираната при нелекуваните в сравнителни проучвания (62.0% -66.0%). Нашите данни се противопоставят на изказаната теза от El Kassas et al. и други автори, че рискът от рецидив при лекувани с DAAs се повишава четирикратно в сравнение с нелекувани. (227) (241) (242) Бихме могли да заключим, че честотата на релапсите на НСС в нашето проучване е по-висока от установената до момента в други проучвания при лекувани с DAAs, но не и от тази честота при нелекуваните болни. DAAs не понижават риска от рецидив на НСС, но и не го повишават. Най-висока честота на рецидивите регистрирахме през първите 12 м. след лечението на НСС (55.5%). Тези резултати са в подкрепа на хипотезата, че елиминацията на HCV индуцира временна имunosупресия – подходяща среда за пролиферацията на клетки с онкогенен потенциал.

– Локална туморна прогресия

Локално прогресират предимно мултиплните тумори, с размер > 3 см, стадирани в клас BCLC B. Откриваме тенденция за по-честа LTP при по-възрастните пациенти (70.2 г.) Асоцииран фактор с възникването на LTP беше размерът на лезията, като пациентите с НСС > 3 см са с по-висока честота LTP спрямо тези с тумори < 3 см. Подобни са резултатите на европейски, включително български изследователи. (226), IX, X, XI. Не се откри връзка между класа по СТР и MELD и възникването на локален рецидив. При появата на LTP стойностите на показателите, разкриващи хепаталната функция (Albumin, Bilirubin, INR, Plts, MELD) останаха без съществена промяна в сравнение с оценените при диагнозата на НСС. При възникването на LTP относителният дял болни в клас СТР В се понижи и сред локално рецидивиралите преобладаваха пациентите с компенсирана болест (в сравнение с диагнозата на НСС). Това означава, че при LTP чернодробната функция по СТР значимо се подобрява в сравнение с оценената при появата на НСС. Този факт най-вероятно се дължи на успешната ерадикация на HCV с DAAs при пациентите с НСС, възникнал при нелекувана инфекция. Би могло да се заключи, че появата на LTP, най-малкото не компрометира чернодробна функция, което

позволява своевременното третиране на рецидивиралите лезии без да ограничава терапевтичния избор. (209)

– Нови хетеротопни лезии

NHL се установиха при общо 30.7% от пациентите с НСС – при 19.2% като единствена форма на рецидив и при 11.5% от тези с вече проявена ЛТР.

Средната възраст на пациентите с NHL е 70.8 г., значимо по-висока от тази на нередидивиралите по отношение на NHL болни: 61.0 г. Анализът позволи единствено дескриптивни сравнения между качествените параметри на болните с NHL и тези без. Очертават се следните тенденции: честотата на NHL в стадий BCLC A е 23.5%, почти три пъти по-ниска от честотата в стадий BCLC B 66.6% (4/6). Няма случаи на NHL сред болните, класирани в стадии BCLC 0 и BCLC D. Появата на NHL е най-рядка при малък НСС: 23.1%, повишава се до 25.0% при среден размер на лезията и достига до 75.0% при голям НСС. Честотата на NHL е по-малка е при болните с единствен НСС: 23.5%, а NHL се откриват при половината от тези с мултиплен тумор. При нашите болни стойностите на чернодробните показатели по време на диагнозата на NHL бяха съизмерими с тези при диагнозата на НСС.

6.1.4 Екстрахепатални тумори. Симултантна онкогенност: хепатоцелуларен карцином и екстрахепатални тумори

Някои изследователи установяват по-висока честота на ЕНН при инфектираните с HCV в сравнение със серонегативните и утвърждават каузалната роля на вируса за възникването на ЕНН. Други не намират подобна асоциация. (252) (253)

Без да разполагаме със сравнително рамо от серонегативни, анализирахме само пациенти с HCV и установихме 8.7% обща честота на ЕНН (n = 17/195). Средният интервал между диагнозата на СНС и диагнозата ЕНН е 81.28 м. (CI 95% 74.25-88.30). При 3.6% от тези болни (7/195) ЕНН се прояви след лечението с DAAs. Малкият брой пациенти не позволи установяването на асоциация между типа лечение на инфекцията с HCV и възникването на екстрахепатална онкогенност.

Най-висока е честотата на дебелочревния рак (23.5% или n = 4/17). Други изследователи също свързват инфекцията с HCV с повишен риск от CRC. Според Rustagi et al. честотата на CRC е двукратно по-висока при HCV-позитивните спрямо HCV-негативните пациенти. Повечето случаи с ЕНН се откриват при пациенти > 60.0 г., които са в значимо по-напреднала възраст от тази на болните без ЕНН (съответно: 62.82 ±12.39 спрямо 54.2 ±15.39).

Установихме едновременното съществуване на НСС и извънчернодробни тумори при 2.1% от всички болните с СНС (4/195) и при 15.4% от тези с НСС (4/26). Подобна

честота се съобщава в италиански и корейски мащабни проучвания. (204) (249) Според нашия анализ хепатоцелуларният карцином не повишава риска от поява на ЕНН и не повлиява прогнозата (и *vice versa*). (131) (201) (202) (253) Наличието на ЕНН обаче значимо понижава общата преживяемост на пациентите с HCV цирроза. Освен това появата на ЕНН предупреждава за съществуващ онкогенен терен, потенциращ развитието и на НСС. Тези данни налагат активен скрининг и своевременното лечение на ЕНН при болни с СНС, което би подобрило прогнозата.

6.1.5 Преживяемост

6.1.5.1 Морталитет

Установихме 15.3% смъртност. По-висока е честота на леталния изход при пациентите с цирроза и НСС (30.7%) спрямо тази при болните само с цирроза (8.5%). Средното време на проследяване при всички болните с СНС Сi (с и без НСС) е 38.89 м. \pm 20.10 (9-96 м.). При болните с СНС Сi е 37.81 м. \pm 20.46 (9-96 м.), а при тези с СНС НСС - 41.50 м. \pm 19.39 (12-73 м.). Хепаталният (орган-специфичен) леталитет е 10.6% – водещ в групата на циротиците с НСС, по-рядък в групата на циротиците без НСС. Несвързаният с чернодробни причини леталитет е 4.7% и честотата му е по-висока при пациентите с HCV цирроза без НСС.

6.1.5.2 Обща преживяемост при пациентите с СНС

Средната обща преживяемост при болните с HCV Сi (с и без НСС) е 78.5 м. Минималната обща преживяемост е 9 м., максималната е 96 м.

Кумулативната преживяемост на 1-ва, 2-ра, 3-та, 4-та и 5-та година е: 96.3%, 91.5%, 90.2%, 86.6%, 85.4%. В групата с HCV Сi е респ.: 96.6%, 94.8%, 94.8%, 93.3%, 90.8%., а при болните с HCV НСС: 95.8%, 83.4%, 79.2%, 70.9%, 69.0%. При болните с НСС средната преживяемост е: 55.6 м., значимо по-ниска от тази при болните с HCV Сi: 85.9 м. ($p = 0.038$)

Преживяемостта между лекуваните пациентите със свободен от RBV и със съдържащ RBV режим е еквивалентна (68.10 м. срещу 75.75 м.) Сходни са резултатите и в сравненията по групи. Трите типа DAAs (PrOD, SOF+LDV; SOF+LDV+RBV) постигат съизмерима преживяемост, независимо от това дали болните са със или без НСС. Видно е, че на фона на лечение с DAAs преживяемостта на пациентите с и без НСС се изравнява. Този факт подчертава приложимостта и необходимостта от антивирусна терапия при СНС. Сред изследваните от нас (всички с цирроза) факторът стадий на цирозата по СТР не повлиява преживяемостта – нито на циротиците без НСС, нито на тези с НСС. Отсъствието на MetS и ЗД тип II осигурява значимо по-високи нива за болните с СНС Сi спрямо тези с НСС, резултати, следващи общия тренд (по-кратка преживяемост за

болните с НСС). При сравненията на пациентите с MetS и със ЗД тип II обаче, тази разлика се заличава и преживяемостта на циротиците без и със НСС се изравнява.

Кумулативна преживяемост на болните с ЕНН е 42 м., значимо по-ниска в сравнение с тази на пациентите без ЕНН: 86.6 м. Тенденцията е същата в групата с циротиците: без и със ЕНН. Преживяемостта на онкологично болните обаче не се различава, независимо дали неоплазията е само една: НСС или ЕНН, или ко-екзистират двете неоплазии: НСС и ЕНН. Не доказахме влиянието на етанола в преживяемостта. Не открихме асоциация също с пола, генотипа, табакизма, наличието или отсъствието на коморбидитет. Логистичният регресионен анализ не установи сигнификантно влияние на нито един от качествените фактори, идентифицирани като асоциирани с общата преживяемост.

6.1.5.3 Фактори, свързани с преживяемостта при пациенти с СНС НСС

Не установихме влиянието на конкретно приложения терапевтичен режим върху преживяемостта на болните с HCV-НСС (PrOD, SOF+LDV или SOF+LDV+RBV). Рецидивът също не е свързан с преживяемостта в тази група пациенти (58.5 м. за болните с рецидив, съпоставени с 53.7 м. при нересидивиралите пациенти), факт, който отдаваме на редовното проследяване на пациентите и възможността за своевременно третиране на възникналите рецидивни лезии. Допълнително обстоятелство в тази посока е, че преживяемостта при НСС не се повлиява от типа рецидив: LTP, NHT, или LTP+NHT. Пациентите със солитарен НСС имат по-висока преживяемост от тези с мултиплен НСС, но разликата придобива статистическа значимост, само ако броят на туморите е ≥ 4 . Стадият по BCLC и размера на тумора не са фактори, повлияващи преживяемостта.

Числените показатели: възраст, претерапевтични нива на HCV RNA, FIB 4 score, изходни стойности на ALT, MELD score, Plts, серумен albumin, общ Bilirubin, INR и AFP не бяха свързани с преживяемостта на изследваните от нас болни с СНС.

6.2 Хепатит В

6.2.1 Вирусологичен отговор

Изследваните от нас болни с НСС се различават от останалите пациенти с цироза по сигнификантно по-напредналата възраст, по-честото приложение на нискобарьерни NAs, значимо по-големия относителен дял болни в декомпенсиран стадий на болестта и по-изразената чернодробна дисфункция, оценена по MELD.

Общият ВО при всички тях е 77.6% (RVR: 56.5% и PVR: 21.1%), еквивалентен между болните без и със НСС. Повлияването от терапията е частично при 1/5 от пациентите. Резултатите ни са близки до тези на европейски и азиатски автори, въпреки че

те използват по-висока граница на откриваемост за оценка на ВО (20-2000 IU/ml) в сравнение с нас (< 10 IU/ml).

Сред повечето изследователи съществува единомислие, че високобарьерните нуклеоаналози постигат по-високи нива ВО от нискобарьерните. Основна причина за това е възникването на ВР. Тя обикновено се проявява при лечение с нискобарьерни NAs и обяснява техния по-слаб вирусологичен успех. Според нашите резултати LMV проявява най-слаба антивирусна активност (70.7% ВО), докато тази на TDF и ETV е почти оптимална (80-100.0% ВО). Въпреки това, анализът не показва статистически разлики. Vabamahmoodi et al., също като нас, установяват съизмеримия антивирусен ефект на LMV, LdT и TDF. Отдаваме еквивалентността на стриктното вирусологично мониториране с възможност за навременна диагноза и корекция на възникналата ВР. (258)

Стадият на болестта не влияе върху нивото ВО, компенсирани и декомпенсирани болни са със съизмерим общ ВО. Такива са и данните от повечето публикации.

Не открихме разлика в постигането на ВО между HBeAg-негативните и HBeAg-позитивните, макар че мнозинството изследвани от нас пациенти са HBeAg-негативни. Резултатите ни не се различават от тези в други кохорти с подобно разпределение според HBeAg. (44)

Претерапевтичните HBVDNA нива са известен, сигнификантно асоцииран фактор с ефективността на антивирусното лечение. Висока изходна виремия предполага по-бавен, затруднен или непостигнат отговор. При HBeAg-негативни обаче, влиянието на претерапевтичната виремия отслабва, вероятно заради бързото понижаване на вирусната репликация на фона на терапията. (43) (67) (259) Резултатите ни подкрепят тези данни – при нашите предимно HBeAg-негативни пациенти не открихме разлика във ВО между болните с изходна високостепенна и нискостепенна виремия, включително и във вътрегруповия анализ на пациентите с и без НСС.

Сходно с Barciela et al. установихме тенденция за по-ниски нива ВО при болни над 60 годишна възраст в сравнение с останалите пациенти. (36)

MetS, ЗД тип II и тютюнопушенето не бяха идентифицирани като фактори с влияние върху ВО. Етилизъмът също не повлиява ВО. Не са установени разлики във ВО между абстинентни болни и такива с умерен или с рисков модел на алкохолна консумация според китайско изследване. (260) Нито алкохолната консумация, нито тютюнопушенето са били свързани с прогресията на подлежащия СНВ в голямо мултицентрично американско проучване (261). Макар и несигнификантно обаче, етилизъмът и табакизмът понижават вирусологичния успех и в двете групи наши болни (СНВ С1 и СНВ НСС).

Вирусологична резистентност бе регистрирана единствено сред приемалите LMV. Общото ниво на резистиралите в рамките на обсервативния период бе 31.7% или това са $\frac{1}{3}$ от лекуваните с LMV. Честотата на 5-та година достигна 75.6%, която съвпада с честотата LMV – ВР, цитирана в литературата. Проявилите ВР и нерезистиралите са със съизмерими нива на ВО, включително и между групите. Тази еквивалентност може да се обясни: първо - с факта, че проявената ВР е установявана съевременно и второ - в мнозинството от случаите LMV е бил заменян с високобарьерния TDF. Един от най-мощните до момента метаанализи разглежда ефекта на ре-лечението след възникнала LMV – ВР и утвърждава TDF като медикамент със сигнификантно по-висока, маркантна ефективност за преодоляване на ВР (93.5% ВО) от която и да е друга коригираща терапия: ETV; LMV+ADV; ADV (срещу 14.8% срещу 88/9% срещу 36.4% ВО). (150)

Претерапевтичните нива на HBV DNA са основният предиктор за възникването на ВР. В нашето изследване обаче те не се асоциираха с честотата на ВР, вероятно заради високоефективните NAs и бързата редукция на HBVDNA при предимно HBeAg негативните болни.

Биохимичен отговор постигнаха 52.5% от пациентите с претерапевтично повишена ALT, а стойността ѝ остана непроменена при 31.6% от тези с изходно нормални нива. Така, в края на проследяването 84.1% от изследваните пациенти бяха с референтни граници на ALT. Високобарьерните NAs имат еквивалентна ефективност при пациенти с СНВ Сi и СНВ НСС като осигуряват сигнификантно понижение на ALT от изходните ѝ нива и индуцират БО (ALT < 40). Нискобарьерните NAs имат по-слабо изразен ефект при пациентите с СНВ НСС, без да постигат БО при тях, а само при болните с СНВ Сi. Ето защо, болните с СНВ НСС, лекувани по-често с нискобарьерни NAs (LMV) са с по-нисък БО от тези в групата с СНВ Сi. Макар и разликата да не достига значимост, тя се обяснява с по-слабия ефект на нискобарьерните NAs при декомпенсирани циротици (каквито са повечето болни с НСС). (139) Освен това TDF е значимо по-ефективният медикамент за постигането на БО от LMV, независимо от стадия на болестта.

Miquel et al. доказват, че нормализирането на ALT при декомпенсирани болни се постига сигнификантно по-бавно и на 12-тия месец от началото на лечението настъпва при едва 42.0% от тях (спрямо компенсирани, при които е 80.0%). Ние също откриваме подобно забавяне в групата с НСС (представена предоминантно от DeCi) спрямо групата с СНВ Сi (предимно компенсирани) и можем да заключим, че резултатите ни са сходни. (26)

Установихме подобрене на синтетичната чернодробна функция при пациентите с цироза без НСС, проявена със значимото повишаване на albumin спрямо изходните му нива. При болните с НСС нямаше съществено подобрене, което отново се отдаде на тяхната по-изразена изходна чернодробна дисфункция. Наблюденията на европейски автори сочат, че чернодробните показатели се подобряват при малка част декомпенсираните пациенти. При болни с декомпенсирана цироза не винаги настъпва клинично подобрене, дори и ако вирусната репликация е супресирана. Резултатите се потвърждават от проучвания с ниско и високобарьерни NAs. (45) (26)

Малко са изследователите, анализирали влиянието на NAs върху чернодробната функция по утвърдените системи MELD и CTP. Според тях, подобренето по MELD е по-изразено при декомпенсираните болни и не се променя чувствително при компенсираниите. (45) В контраст, Fontana et al., Shim et al., Goyal et al. констатират влошаване на изходния CTP при близо 1/3 от болните с DeCi, включително и при лекуваните с високобарьерни нуклео(з)тидни аналози. Показателят CTP не се промени чувствително и в нашата извадка, предоминантно представена от пациенти с компенсирана цироза. Мнозинството от болните в изследването са с изходен клас A по CTP, който на фона на лечението с NAs остана непроменен при 75.0% от тях. (45) (44) (38) По-честа тенденция за негативиране на показателя се установи при болните с НСС (повечето с декомпенсирана болест).

6.2.2 Обсъждане безопасност

Установихме леки НЛР при 30.6% от болните, лекувани с NAs. Най-често се проявиха: галвоболние, астено-адинамия и гадене. Не открихме разлика в честотата НЛР между лекуваните с ниско и високобарьерни NAs пациенти, включително и между групите. Не се доказа събитие, налагащо трайно прекъсване на терапията. Приемалите LMV бяха с незначимо по-висока честота на НЛР спрямо лекуваните с TDF. Установи се асоциация между появата на НЛР и възрастта над 60 години, декомпенсираната болест и наличието на съпътстващи заболявания. Резултатите ни са сходни с тези на други европейски автори. (40) (47)

В хода на терапията с NAs креатининовият клирънс се влоши при 22.4% от болните и се подобри при 77.6% от тях. Установеното от нас общо повишаване на креатининовия клирънс, бе еквивалентно за пациентите с цироза с и без НСС. Този факт доказва, че лечението с нуклеоаналози при пациенти с СНВ цироза благоприятства реналното функциониране. При диабетичите, лекувани с NAs шансът за ренална супресия се повишава с 5 пъти, а при пациентите с декомпенсирана цироза – с 3 пъти. Качественото влияние на TDF върху бъбречната функция (подобряване/влошаване) не се различава

от това на останалите NAs: ETV, LMV, LdT. Сред подобрите показатели пациенти обаче, сигнификантно числено повишение на CrCl бе регистрирано единствено при лекуваните с TDF, докато тази количествена промяна бе незначима при пациентите, приемали други NAs. Такива са резултатите и в анализа между групите с и без НСС. Възможно е разликите да се дължат на факта, че с TDF са лекувани повече компенсирани, отколкото декомпенсирани болни (с *reg* се компрометирана бъбречна функция). Според някои автори лечението с NAs, по-специално това с TDF, има супресиращ ефект върху бъбречната функция, но той може да се очаква само при съществуваща нефропатия. Ето защо е възможно благоприятният ефект на TDF в нашето изследване да се дължи и на факта, че при пациенти с бъбречна патология той е прилаган рядко. Бихме могли да заключим, че при пациенти с СНВ С1 без бъбречна патология TDF има ренопротективен ефект. (51)

6.2.3 Хепатоцелуларен карцином

НСС възникна при 21.2% от циротиците в хода на лечението с NAs. Средното време от старта на терапията до появата му е 55.36 м. \pm 39.45. Установихме, че по време на диагнозата на НСС 88.9% от болните са постигнали и поддържат ВО. Този факт доказва, че рискът от НСС продължава да съществува, въпреки потиснатата вирусна репликация. НСС възниква по-рядко при пациентите с цироза, които провеждат лечение с NAs в сравнение с нелекуваните (21.2% срещу 31.8%). Става ясно, че антивирусното лечение понижава, но не премахва риска от поява на НСС. Сходни са резултатите и на мнозинството изследователи, анализирали СНВ карциногенезата при лекувани с NAs.(14) (64) (71) (38)

Повечето автори доказват съизмеримата ефективност на различните NAs за превенцията на НСС, като водещ фактор в тази посока е постижимостта на ВО, а не конкретно прилагания NA. Ние също не установихме разлика в честотата на НСС между лекуваните с ниско и високобарьерни NAs (9/23 или 39.1% срещу 9/35 или 25.7%, $p = 0.385$). Според някои автори LMV има субоптимален ефект в превенцията на НСС поради честата ВР, компрометираща ВО. Ние също откриваме по-висока честота на НСС при лекуваните с LMV пациенти: 33.3% ($n = 7/21$), но без значимост на разликата в сравнение с честотата при приемалите TDF: 21.4% ($n = 6/28$), $p = 0.289$. Отдаваме тази еквивалентност на своевременно разпознатата и коригирана ВР при приемалите LMV болни. Резултатите ни съответстват с тези на повечето колегии, които коментират риска от НСС след приложено (и навременно индуцирано) лечение на ВР. (12) (14) (15) (18) (39) (65)

Доказахме възрастта като независим предиктор за развитието на НСС. Установихме появата му при болни в по-напреднала възраст (60.5 г. за пациентите с НСС срещу 54.5 г. за тези без НСС, $p = 0.006$). НСС е 1.5 пъти по-чест при пациенти над 50 годишна възраст (спрямо тези под 50 годишна възраст). Сред изследваните от нас пациенти мъжете с НСС са 88.9%. Това потвърждава съобщаваната в литературата преобладаваща на мъжкия пол при НСС. Въпреки че проявлението на НСС при мъжете спрямо жените е в отношение 3.2:1, разликата е несигнификантна и според нашето изследване жените са с не по-малък риск от възникване на НСС. Данните ни кореспондират с тези на азиатски изследователи и подчертават необходимостта от тясно проследяване на болните с СНВ цирроза, независимо от пола. (72)

Повечето пациенти с НСС попадат в стадите А и В по BCLC, вероятно поради тяхната по-дълга преживяемост спрямо болните в стадий BCLC C, D.

Вирусологичният отговор има сигнификантно въздействие за появата на НСС. При пациентите, които останаха със субоптимален отговор до края на обсервативния период се установи 3.2 пъти по-голям риск от появата на НСС спрямо отговорилите на лечението. Въздействието на ВО обаче е слабо и обяснението за това е следното: първо: частично отговорилите на терапията са лекувани значимо по-кратко от постигналите ВО; второ: с анализ по Kaplan-Meier доказваме, че с продължителността на лечението прогресивно се понижава честотата на субоптимално отговорилите пациенти, а с нея и рискът от НСС. Редица изследователи, в това число и ние, установяваме, че декомпенсираната чернодробна болест оказва силно влияние върху честотата на НСС. Стадираната в клас В по СТР цирроза носи трикратно по-висок риск от поява на НСС в сравнение с цирозата, стадирана в клас А. Установихме, повишаване в честотата на НСС със задълбочаването на чернодробната дисфункция – при болните с MELD > 8.5 рискът нараства с 23.0%, при тези с Bilirubin > 28.0 mmol/l – с 46.0%. (71) (72)

6.3 Рецидиви

6.3.1 Локална туморна прогресия (ранен рецидив)

Установихме 40.0% честотата на ранни рецидиви при болните с НСС, лекувани с LAT и LR.

Относителният дял на РР е числено по-голям при болните с интермедиерен и голям размер на тумора в сравнение с пациентите с малък НСС.

Нивата на HBV DNA при диагнозата на НСС не бяха асоциирани с възникването на РР сред изследваните от нас пациенти. Някои автори наблюдават предимно нелекувани до появата на НСС пациенти, които имат високостепенна репликация и напротив – утвърждават репликативното ниво на HBV като манифестен предиктор за РР.

При 40.0% от нашите болни лечението с NAs започва преди развитието на НСС като до появата му терапията е осигурила ВО при 94.4 % от тях. Освен това малкото сред тях болни с частичен отговор са били с ниски средни стойности на HBV DNA ($12.88 \text{ IU/ml} \pm 54.68$) при диагнозата на НСС. В същото време, лечението при болните, започнали приема на NAs след диагнозата на НСС осигурява бързо понижаване на HBV DNA до ниски средни стойности при диагнозата на РР ($246.11 \text{ IU/ml} \pm 263.00$). При това, преди да започнат лечението, 29.6% от тази група болни са били с ниски изходни репликативни нива ($< 2000 \text{ IU/ml}$). Именно нискостепенната виремичност сред нашите изследвани обяснява разликите с цитираните в литературата резултати. Възможно е нивото на HBV DNA да губи предсказващата си сила за поява на РР при пациенти с нискостепенна виремия при диагнозата на НСС. Подобни твърдения се потвърждават от европейски и азиатски изследователи, разглеждали нисковиремични болни.

Някои автори намират високобарьерните NAs за по-ефективни в превенцията на РР от нискобарьерните. Отдават това на по-бързото понижаване в нивата на HBV DNA при лечение с високобарьерни NAs. В нашата ниско виремична кохорта не установихме разлики в честотата на РР между лекуваните с високо и нискобарьерни NAs.

НСС е тумор с изразена рекурентност, която след терапия може да достигне до 70%, дори при лекувани болни, с оптимално супресирана репликация. (263) Това показват и нашите резултати – постигнатият ВО и продължителността на лечението не повлияват нивото РР, но удължават RFT. ВО не предпазва от появата на рецидив, но може да го отложи.

Лечението с NAs при пациентите с РР продължава сигнификантно по-дълго от лечението при непрогресиралите, което от своя страна експоненциално повишава риска от възникването на ВР. Действително, при прогресиралите се наблюдава по-висока, близка до значимата честота ВР (спрямо непрогресиралите). Тези наблюдения са сходни с установените от Cho et al. по-чести РР след допуснатата ВР (която е per se онкогенен индуктор). Своевременното купиране на възникналата ВР при нашите пациенти (почти при всички с TDF, който има известен антионкогенен ефект), вероятно не позволи статистическото потвърждение на това наблюдение. (93) (107) (108) (109) (113)

Не се откриха проучвания, които сравняват влиянието на различните NAs върху чернодробната функция, съпоставяйки чернодробните показатели при диагнозата на НСС с тези при възникването на РР. Според показателя MELD ниско и високобарьерните NAs са със съизмерима ефективност в поддържането на хепаталната функция. При лекуваните от нас болни с NAs не установихме разлика между стойностите на чернодробните показатели, оценени при диагнозата на НСС и тези стойности при появата на

РР. В периода между диагнозата на НСС и релапса нашите резултати показаха стационарна чернодробна болест. Появата на РР не повлиява чернодробната функция. Това позволи своевременното третиране на рецидивните лезии без да ограничава терапевтичния избор.

Метаболитният синдром, ЗД тип II, тютюнопушенето и приемът на етанол не бяха идентифицирани като фактори с влияние върху появата на РР, подобни са резултатите на редица други авторски колегии. (109-113)

6.3.2 Късни рецидиви

Късни рецидиви възникнаха при 19.5% (8/41) от болните с НСС.

Малкият брой пациенти с КР не позволи статистически анализ, но се проследиха няколко тенденции. Късните рецидиви са по-чести при лекуваните с нискобарьерни NAs (при уточнението, че болните с НСС са лекувани значимо по-често с нискобарьерни vs. високобарьерни NAs). Повече КР се установяват при пациенти с НСС в клас BCLC B спрямо тези в клас BCLC A. Късно релапсиралите са действително с по-високи средни стойности на количествено измерения HBsAg от нерелапсиралите (каквито са наблюденията на повечето изследователи). (109) (110) (113). С напредването в тежестта на порталната хипертония се повишава и честотата на КР, наблюдение, което отново индиректно обвързва появата на КР с прогресията на самата цироза. Вирусологичният отговор не повлиява нивата на КР. Появата на КР не променя хепаталната функция в сравнение с оценената при диагнозата на НСС. Налице е дори тенденция за подобряване в броя на Plts, което се отдаде на продължителното лечение с NAs до възникването на КР. Диагнозата КР при лекувани с NAs болни позволява курабилност.

6.4 **Екстрахепатални неоплазии при пациенти с СНВ**

Екстрахепатални неоплазии (ЕНН) се откриха при 11.9% от всички болни с СНВ (n = 22/187) с честота, близка до съобщаваната в литературата (264) Най-висока е честотата на хематологичния малигнитет (22.7%), следвана от тази на карцинома на матката (18.2%) и на CRC (13.6%). Съществуващата силна асоциация между HBV и NHL е описвана и от други европейски и азиатски автори (118) (126) Средното време от диагнозата на хроничната В вирусна инфекция до установяването на извънчернодробния тумор е 157.5 м. (S. E. 8.84; CI 95% 140.16-174.84). Честотата на ЕНН е най-висока при болните над 60 годишна възраст, еквивалентна за двата пола.

При пациентите с ЕНН установихме сигнификантно по-високи претерапевтични стойности на HBV DNA и на количествения HBsAg в сравнение с болните без неоплазии. Резултатът вероятно се дължи на почти сигнификантното доминиране на пациентите с позитивен HBeAg, които имат ЕНН спрямо тези без ЕНН. Серопозитивността на

НВеAg се асоциира с появата на екстрахепатална онкогенност и според някои от малкото автори, разглеждали подобна връзка. (116) Въпреки това ние не доказахме асоциацията на вирусологичните фактори с появата на извънчернодробни тумори при HBV инфектираните.

Екстрахепаталната онкогенност при болните с СНВ възниква в значимо по-ранна възраст в сравнение с тази, в която възниква НСС.

Не намираме пряка връзка между СНВ и появата на екстрахепатален малигнитет, дори и при прогресиралите до цироза пациенти (които вече са с пренеопластичен терен). Данните ни съвпадат с тези на европейски колегии и се противопоставят на резултатите на шведски автори, които установяват 3 пъти по-висок риск от ЕНН при болни с цироза. В изследваната от тях кохорта обаче, циротиците с HBV етиология са били едва 3.0%. (264) (121) (120)

НСС се проявява съвместно с ЕНН при 2.7% от всички болни с СНВ. Липсват разлики в нивото на общия ВО в ЕНН и НСС групите.

При 11.1% от изследваните наши болни с НСС установихме и ЕНН. НСС обаче не корелира с проявата на ЕНН. Честотата на болните с ко-екзистентни неоплазии: ЕНН и НСС не се различава от честотата на пациентите само с ЕНН ($p = 0.163$). Наличието на ЕНН не повлиява честота на НСС – болните с ЕНН и НСС са дори по-малко от тези само с НСС (2.7% или 5/187 срещу 21.4% или 40/187). Това означава, че асоциацията на първичния чернодробен с друг малигнитет не влошава болестната прогноза. Затова наличието на друг (освен НСС) тумор не следва да се разглежда като изключващ критерий дори когато изборът е агресивна куративна модалност. Резултатите ни са сходни с тези на американски изследователи. (131)

6.4.1 Преживяемост

6.4.1.1 Морталитет

Установихме 32.9% случаи на летален изход при пациентите с авансирал СНВ, като относителният дял на екзитиралите е сигнификантно по-голям в групата на НСС: 44.4% спрямо групата СНВ Сi: 20.0%. Средната възраст при настъпването на леталния изход е 57.9 г. ± 13.2 (20-79). Хепаталната смъртност достига до 24.7%, а несвързаната с черния дроб – до 8.2%.

6.4.1.2 Обща преживяемост при пациентите с СНС

Средната обща преживяемост при болните с СНВ е 115.5 м. Едногодишната, 3 и 5 годишната преживяемост е: 92.9%, 75.3% 68.3%. При пациентите с СНВ Сi е респ.: 92.5%, 85.0%, 82.5%, сигнификантно по-висока от тази на болните с СНВ НСС: 93.5%, 66.7%, 55.6%.

Не открихме влиянието на възрастта, пола, тютюнопушенето, както и наличието на екстрахепатална неоплазия върху общата преживяемост. Такава липсва и по отношение бариерността на NAs или конкретно приложения NA. Сравнение между преживяемостта с четирите NAs бе възможно единствено при пациентите с НСС, между които не се откри разлика: 66.63 м. с TDF, 54.02 с LMV, 60.00 м. с ETV; 36.00 м. с LdT. Резултатите ни са сходни с тези от редица други изследвания. (96) (147) (148) (149)

Факторите с независимо влияние върху преживяемостта при болните с СНВ са: стадият на цирозата, ВО и алкохолната употреба. Преживяемостта при пациентите с СТР А: е 142.7 м., сигнификантно по-висока от тази на болните с СТР В: 41.5 м. и с СТР С: 29.0 м. Тази разлика се проявява и в двете групи като отслабва при пациентите с НСС, но без да губи значимост. В сравненията между групите сигнификантни разлики в преживяемостта се установиха само за пациентите в клас А по СТР, като тези без НСС са със значимо по-дълга преживяемост от прогресиралите до НСС. Болните с DeCi са с еквивалентна преживяемост, независимо дали цирозата е усложнена с НСС или не. Логистичният регресионен анализ доказва почти 5 пъти по-високото рисково въздействие за екзитиране при класираните в СТР В (сравнението е с СТР А). (140) (44) (89) (26) Общата преживяемост при пациентите с ВО (RVR, PrVR) е значимо по-дълга от тази на болните с частичен ВО в края на проучването (респ. 143.3 м. срещу 42.2 м.). Този факт подчертава важността на ВО. Шансът за екзитиране се повишава с близо 3 пъти при частично отговорилите на лечението в сравнение с постигналите авиремия болни. Факторът резистентност към антивирусната терапия не повлиява преживяемостта. Отдаваме този резултат на своевременното лечение на ВР и последвалия ВО при повечето резистирали пациенти. (44) (96) (147)

Установихме сигнификантно по-кратка преживяемостта при консумиращите алкохол болни и в двете групи, като при тези, които продължават приема рискът от летален изход нараства с 2.7 пъти в сравнение с въздържателите. Автори, анализирали подобна връзка, доказват дори още по-осезаемото влияние на алкохола в понижаването на преживяемостта – с над 6 пъти. (60) (151) (146)

6.4.1.3 Фактори, определящи преживяемостта при болни с СНВ НСС

Пациентите, започнали терапията с NAs преди появата на НСС имат по-дълга, но съизмерима преживяемост с тази на нелекуваните до възникването му пациенти. Това означава, че лечението има еднакво влияние върху преживяемостта, ако започва при вече авансирала болест. Тези наблюдения са окуражаващи и за клиницистите, и за пациентите, демонстрирайки, че въпреки наличието на НСС никога не е късно за започване на лечение. Резултатите ни са близки до тези на азиатски автори, изследвали

преживяемостта според времето, в което започва лечението с NAs и се проявява НСС. Болните с тумор, стадиран в клас В, С, D по BCLC имат съизмерима преживяемост. Болните в клас А по BCLC имат значимо по-висока преживяемост от тази на пациентите в останалите стадии: (BCLC В, С, D). Преобладават болните с големи тумори (над 5 см), които имат значимо по-кратка преживяемост от тази на болните със средно големи (между 3-5 см) и с малки тумори (под 3 см). Разлика в преживяемостта между пациентите с единствен нодул и тези с мултиплен се открива само ако лезиите са > 3. Пациентите без прогресия и с рецидивирал след лечение тумор имат съизмерима преживяемост (56.3 м. срещу 63.3 м.) Възможно е липсата на асоциация между рецидивите и преживяемостта да се дължи на ранното откриване и своевременно третиране на рецидивните лезии. Допълнително обстоятелство в тази посока е, че преживяемостта при болните с НСС не се повлиява от типа рецидив (LTP: 74.3 м., ННТ: 32 м. или LTP+ННТ: 42 м.). (89) (142) (144) (145) (147) (150)

7 ИЗВОДИ

1. Лечението с NAs при болните с чернодробна цироза с HBV-етиология е високо-ефективно, безопасно, със съизмерима ефективност при пациентите с и без НСС. Нежеланите лекарствени реакции са леки, асоциирани с възрастта, стадия на цирозата и съпътстващите заболявания. Приложението на NAs подобрява бъбречната функция.

2. При пациенти с HBV-цироза антивирусното лечение понижава, но не премахва риска от поява на НСС. Различните NAs предпазват от появата на НСС с еквивалентна ефективност. Възникването на НСС зависи от ВО и стадия на цирозата. Постигнатият ВО не предотвратява настъпването на рецидив, но може да го отложи. Съхранената чернодробната функция при болните с рецидив, лекувани с NAs позволява своевременното третиране.

3. Едногодишната, 3 и 5 годишната средна преживяемост при болните с HBV-цироза е респ.: 92.9%, 75.3%, 68.3%, по-висока при пациентите с цироза без НСС. Общата преживяемостта зависи от стадия на цирозата, вирусологичния отговор и алкохолната употреба, а допълнителни фактори при НСС са стадият на тумора по BCLC-класификацията, големината и броят на лезиите.

4. Лечението с DAAs при болните с чернодробна цироза с HCV-етиология е ефективно и постига висока честота на вирусологичен отговор, съизмерим между пациентите с и без НСС.

5. Появата на НСС при нелекувани с DAAs пациенти с HCV етиология е по-честа при сформирания чернодробна цироза с белези на хепатална дисфункция, напреднала

възраст, захарен диабет II тип и употреба на алкохол. Предикторите за НСС при нелекувани пациенти с цироза са наличието на варици на хранопровода и алкохолната употреба. Терапията с DAAs понижава риска от първичната поява на НСС, но не повлиява риска от рецидиви след успешното му лечение. Честотата на рецидивите при лекуваните с DAAs съответства на класа на тумора по BCLC, размера и броя на лезиите. Появата на рецидив не променя чернодробната функция, което позволява съвременно третиране.

6. Едногодишната, 3 и 5 годишната средна преживяемост при болните с HCV-чернодробна цироза е респ.: 96.3%, 90.2% и 85.4%, като е по-висока при пациентите с цироза без НСС. Общата преживяемост на болните с HCV-цироза се повлиява от наличието на екстрахепатална неоплазия, а допълнителен фактор при болните с НСС са броят лезии.

7. Нито СНВ, нито СНС се асоциират с развитието на екстрахепатална онкогенност. При СНВ тя се проявява най-често с хематологичен малигнитет, а при СНС – с коло-ректален рак. Наличието на екстрахепатална неоплазия не повлиява честота на НСС (и *vice versa*). Едновременното съществуване на хепатоцелуларен карцином и друг извънчернодробен малигнен тумор не влошава прогнозата на пациенти с HBV и HCV-асоциирана цироза.

8 ПРИНОСИ

1. Оцени се честотата на възникване на НСС при лекувани с нуклео(з)тидни аналози пациенти с HBV- цироза. Установиха се факторите със значимо влияние за появата на НСС.

2. Оценени се ефективността и безопасността на антивирусното лечение с нуклео(з)тидни аналози при пациенти с HBV- цироза с и без НСС.

3. Установи се честотата на рецидивите на НСС и влиянието им върху чернодробната функция при пациенти с HBV-цироза, лекувани с нуклео(з)тидни аналози.

4. Установиха се факторите със значимо влияние върху преживяемостта на пациенти с HBV-цироза с и без НСС, лекувани с нуклео(з)тидни аналози.

5. Оцени се честотата на възникване на НСС при пациенти с HCV- цироза, лекувани с директно действащи антивирусни средства. Установиха се факторите със значимо влияние за появата на НСС.

Предложен бе модел за оценка на риска от появата на НСС при пациенти с хроничен хепатит С, които не са били лекувани с директно действащи антивирусни средства.

6. Оцени се ефективността на антивирусното лечение с директно действащи средства при пациенти с HCV-цироза с и без HCC.

7. Установи се честотата на рецидивите на HCC и влиянието им върху чернодробната функция при пациенти с HCV-цироза, лекувани с директно действащи антивирусни средства.

8. Установиха се факторите със значимо влияние върху преживяемостта на пациенти с HCV-цироза с и без HCC, лекувани с директно действащи средства.

9. Анализира се асоциацията между хроничния В и С вирусен хепатит и възникването на извънчернодробни тумори. Установи се честотата на едновременната хепатална и екстрахепатална онкогенност при пациентите с хроничен В и С вирусен хепатит и нейното влияние върху прогнозата.

9 ПУБЛИКАЦИИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. К. Герджикова, Й. Генов, Р. Митова, Т. Комитова, К. Павлов, Б. Владимиров, П. Гецов, И. Терзиев, м. Колева, Д. Сотиров. Екстрахепатални първични тумори при пациенти с HCV/HBV асоцииран хепатоцелуларен карцином. Диагностичен и терапевтичен ултразвук 2018;26(2):65-72

2. К. Герджикова, И. Донков, Й. Генов, Б. Владимиров, К. Павлов, Т. Комитова, м. Четирска, Б. Асенова, А. Бедран, И. Терзиев. Ренални ефекти при пациенти с СНВ С1 и СНВ HCC, лекувани с NAs (TDF, ETV, LMV, LdT). Българска медицина, 2021; 11(1):49-57

3. Pavlov K., Jordan Genov, R. Mitova, B. Vladimirov, D. Sotirov, G. Taneva, I. Boeva, R. Hristova, T. Komitova, K. Gerdzhikova, Pl. Getsov, I. Terziev, N. Grigorov. Microwave ablation: monocentric results in treatment of liver malignancy. Comptes rendus de l'Académie bulgare des Sciences. C. R. Acad. Bulg. Sci. 2020, 73(2):271-281

4. Комитова Т., Р. Митова, К. Павлов, К. Герджикова, И. Терзиев, Б. Владимиров, Й. Генов. "A new combined non-invasive method for assessment of liver steatosis and fibrosis in NAFLD patients - pilot study" Comptes rendus de l'Académie bulgare des Sciences. C. R. Acad. Bulg. Sci. 2020 (протокол № 6/30.06.2020 г.)

5. Комитова Т., Й. Генов, Р. Митова, Б. Владимиров, К. Герджикова, И. Терзиев. Двумерна Shear Wave еластография (2D-SWE) за оценка на фиброзата при пациенти с хроничен С-вирусен хепатит. Диагностичен и терапевтичен ултразвук, 2020; 28(1), стр. 51-58

6. Павлов К., Р. Митова, Й. Генов, Б. Владимиров, Т. Комитова, К. Герджикова, Д. Сотиров, П. Гецов, И. Терзиев, Н. Григоров. Primum non nocere – моноцентрично изпитване на безопасността на перкутанната MWA в лечението на пациенти с малигнени чернодробни тумори. Диагностичен и терапевтичен ултразвук 2018;26(2):49-56

10 НАУЧНИ ДОКЛАДИ

1. К. Герджикова, Й. Генов, К. Павлов, Р. Митова, Т. Комитова, П. Гецов, Ив. Терзиев, Б. Владимиров. Риск от рецидив на НСС при пациенти с HCV, лекувани с DAAs, III национален конгрес за млади гастроентеролози, Анатомична аудитория на МУ – София, 24-25 III. 2017 г.
2. К. Герджикова, Й. Генов, К. Павлов, Р. Митова, Т. Комитова, П. Гецов, Ив. Терзиев, Б. Владимиров. Риск от рецидив на НСС при пациенти с HCV, лекувани с DAAs, XX Национален конгрес по Ултразвук в медицината, конгресен център на хотел Фламинго Гранд, к.к. Албена 14-17. 09.2017 г.
3. К. Герджикова, Й. Генов, Р. Митова, Т. Комитова, К. Павлов, Б. Владимиров, П. Гецов, И. Терзиев, М. Колева, Д. Сотиров. Конкомитантна екстрахепатална неоплазия при пациенти HCV/HBV-асоцииран хепатоцелуларен карцином XXI Национален конгрес по Ултразвук в медицината, конгресен център на клуб Ривиера, к.к. Златни пясъци, 13-16 септември 2018 г.
4. К. Герджикова и сътрудници. HIV и ART хепатотоксичност, IV национална конференция по хепатология, Национален дворец на културата, гр. София, 07-08. 12. 2018 г.
5. К. Герджикова, Й. Генов, Р. Митова, Т. Комитова, П. Гецов, Ив. Терзиев, Б. Владимиров. Хепатит В вирус-асоциирана хепатална и екстрахепатална канцерогенеза XXII Национален конгрес по Ултразвук в медицината, конгресен център на клуб Ривиера, к.к. Златни пясъци, 12-15 септември 2019 г.
6. Й. Генов, К. Герджикова. Чернодробна енцефалопатия при цироза, V национална конференция по хепатология, Национален дворец на културата, гр. София, 29-30. 11. 2019 г.
7. К. Герджикова, Р. Митова, Й. Генов, Б. Владимиров и сътр. Антивирусно лечение при пациенти с НСС и портална хипертония, V национална конференция по хепатология, Национален дворец на културата, гр. София, 29-30. 11. 2019 г.
8. К. Герджикова и сътрудници. Хипонатриемия и чернодробна болест VI национална конференция по хепатология, конгресна зала на ЦУМ, гр. София, 27-28. 11. 2020 г., онлайн провеждане

9. К. Герджикова, Й. Генов, Р. Митова, Т. Комитова, Б. Владимиров, М. Четирска, Б. Асенова, П. Гецов, И. Терзиев, А. Бедран. Антивирусно лечение и прогноза при СНС НСС. VI национална конференция по хепатология, конгресна зала на ЦУМ, гр. София, 27-28.11.2020 г., онлайн провеждане.

10. К. Герджикова и сътрудници, Чернодробни прояви при COVID- 19, I научна конференция COVID-19 през 20-21, Национален дворец на културата, зала 3, гр. София, 09-12.09.2021 г

11. К. Герджикова и сътрудници, Ваксиниране срещу COVID-19 при пациенти с хронични чернодробни заболявания, I научна конференция COVID-19 през 20-21, Национален дворец на културата, зала 3, гр. София, 09-12.09.2021 г.

Дисертационният труд съдържа 228 страници, от които 1 страница- заглавие, 2 страници-съдържание, 3 страници – често използвани съкращения, 1 страница- въведение; 63 страници- литературен обзор, 1 страници- цел и задачи, 8 страници -пациенти и методи, 106 страници- резултати, 18 страници-обсъждане, 1 страница-изводи, 1 страница-приноси, 1 страница-публикации, 1 страница- научни съобщения, 21 страници-библиография, която съдържа 289 цитирани източници. Дисертационният труд включва 41 таблици и 96 фигури.