

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
КАТЕДРА ПО ВЪТРЕШНИ БОЛЕСТИ
КЛИНИКА ПО ГАСТРОЕНТЕРОЛОГИЯ
УМБАЛ „СВ. ИВАН РИЛСКИ”

д-р Яна Тодорова Боянова

**МЕТОДИ ЗА ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА ЧЕРНОДРОБНОТО
УВРЕЖДАНЕ**

АВТОРЕФЕРАТ

към дисертационен труд
за присъждане на научно-образователна степен „Доктор”
Научна специалност - Гастроентерология

Научен ръководител
Проф. Д-р Захарий Александров Кръстев, дмн

Научни консултанти
Доц. Д-р Кристиян де Мей, дм
Доц. Д-р Асен Ненов Алексиев, дм

София, 2017

Дисертационният труд е написан на 160 стандартни печатни страници, онагледен със 72 фигури и 88 таблици. Библиографията съдържа 207 заглавия, от които 15 на кирилица и 192 на латиница. Във връзка с дисертационния труд са реализирани 3 публикации, 2 участия в монографии и 8 участия в научни форуми.

Дисертационният труд е обсъден на научния съвет към Катедра по Вътрешни болести – Медицински университет – София на 11.04.2017 г. и е насочен за официална защита пред научно жури в състав:

Официални рецензенти:

1. Проф. д-р Людмила Матева Владимирова, дмн – вътрешен член за МУ – София, Катедра по вътрешни болести на Медицински факултет при МУ – София
2. Проф. д-р Захарий Александров Кръстев, дмн – външен член за МУ – София, пенсиониран преподавател повече от пет години от академичния състав на Медицински факултет при МУ – София
3. Проф. д-р Симеон Георгиев Стойнов, дмн – външен член за МУ – София, пенсиониран преподавател повече от пет години от академичния състав на Медицински факултет при МУ – София
4. Доц. д-р Иванка Пенчева Маринова, дм – външен член за МУ – София, Медицински университет – Плевен
5. Доц. д-р Диана Иванова Николовска, дм – външен член за МУ – София, Медицински институт на МВР

Материалите по защитата са на разположение в деловодството на Катедра по вътрешни болести.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 12.09.2017 г. от 12:00 ч в Аулата на УМБАЛ “Св. Иван Рилски” ЕАД – град София, бул. Акад. Иван Гешов 15

СЪДЪРЖАНИЕ

Използвани съкращения	стр. 3
Въведение	стр. 4
Цел и задачи	стр. 5
Материал и методи	стр. 6
Резултати	стр. 10
Контролни лица	стр. 10
Остри хепатити А и В. Проследяване на чернодробната функция по време и при възстановяване от остър вирусен хепатит	стр. 11
Хронични хепатити В и С. Проследяване преди, по време и след проведено противовирусно лечение с пегилиран интерферон	стр. 23
Чернодробна цироза	стр. 47
Дискусия	стр. 62
Изводи	стр. 68
Приноси с научно-приложен характер	стр. 70
Публикации	стр. 71

Използвани съкращения

На кирилица:

A2MГ – алфа2 – макроглобулин

АЛАТ – аланин аминотрансфераза

АСАТ - аспартат аминотрансфераза

АФ – алкална фосфатаза

ГГТ – гама-глутамил трансфераза

ИгГ – имуноглобулин Г

ИНР – (INR) Международно нормализирано съотношение

ИТМ – индекс на телесната маса

ЛДХ – лактат дехидрогеназа

ОСЖК – общи серумни жлъчни киселини

ТВО – траен вирусологичен отговор

ХХ-В – хроничен хепатит В

ХХ-С – хроничен хепатит С

На латиница:

aPTT – активирано парциално тромбoplastиново време

СHE – холинестераза

Child – Child-Turcotte-Pugh скор

ECLIA – електрохемилюминисценция

ELISA – ензимно-свързан имуносорбентен тест

HAV – хепатитен А вирус

HAV RNA – хепатит А-вирусна РНК

HBV – хепатитен В вирус

HBV DNA – хепатит В-вирусна ДНК

HCV – хепатитен С вирус

HCV RNA – хепатит С-вирусна РНК

HIV – човешки имунодефицитен вирус

LDS (Liver Damage Score) – скор за тежест на чернодробното увреждане

MELD (Model for End Stage Liver Disease) – модел за оценка на краен стадий на чернодробно заболяване

PCR – полимеразна верижна реакция

PIIINP - аминотерминален пропептид на проколаген тип III

RIA – радиоимунен метод

Въведение

Черният дроб изпълнява изключително много функции, за характеризирането на които липсват задоволителни и еднозначни показатели. Стандартните маркери за оценка тежестта на чернодробната болест (билирубин, протромбиново време, серумен албумин и др.), избрани в следствие на различни проучвания, трябва да се разглеждат заедно, тъй като прогнозната стойност на всеки един от тях поотделно е по-малка от стойността при групирането им в индекси за тежест. Стойностите на различните лабораторни показатели не зависят единствено от чернодробната функция, което налага да се вземат предвид бъбречната функция, хранителния статус, наличието на съпътстващи заболявания и приемът на различни медикаменти.

Различните създадени до момента функционални изследвания, оценяващи чернодробната функция, не са намерили широко клинично приложение. Ето защо, за да оценим екскреторната чернодробна функция изследвахме общите серумни жлъчни киселини.

В опит да определим значимостта на използваните методи за оценка тежестта на чернодробното увреждане при български пациенти проследихме болни с различни чернодробни заболявания (остър и хроничен вирусен хепатит и чернодробна цироза).

Цел и задачи

Цел

Да проследим протичането на различните фази на чернодробното увреждане с подходящи параметри

Задачи

1. Да проследим стандартните чернодробни тестове при остри и хронични чернодробни заболявания.
2. Да проследим специфичните тестове за възпаление и фиброза при лечение с интерферон на хронични вирусни хепатити В и С.
3. Да сравним със скорови системи тежестта на болестта в различните фази на чернодробното увреждане.
4. Да проследим обема на черния дроб и в различните фази на чернодробната болест.
5. Да проследим възстановяването на черния дроб при остър вирусен хепатит А и В и лекуваните хронични хепатити.
6. Да оценим промяната на депурационната функция в хода на лечение с интерферон на хронични вирусни хепатити и чернодробна цироза.

Материал и методи

1. Изследвани лица

Анализирахме данните на общо 315 лица, от кавказка раса, на възраст от 18 до 75 години, изследвани и лекувани в периода 2004 – 2015 година, разделени в следните основни групи, табл. 1:

Таблица 1. Групи пациенти

група	Здрави контроли	Остър хепатит А	Остър хепатит В	Хроничен хепатит В	Хроничен хепатит С	Чернодробна цирроза
брой	72	31	19	16	98	79

I група: 72 здрави лица, разделени на равни групи по пол и възраст, 36 млади (18 – 40 години) и 36 възрастни (над 60 години)

II група: остри вирусни хепатити А и В. Общо 50 души (28 мъже и 22 жени), на средна възраст 32.7 ± 10.9 години (18 – 53 г.); средно тегло: 72.0 ± 18.5 кг (40 – 120 кг); среден ИТМ: 24.3 ± 4.4 (16.0 – 35.2). От тях: 31 пациента с остър хепатит А (16 жени, 15 мъже, на средна възраст 32.0 ± 10.9 години (18 – 53 г.) и 19 пациента с остър хепатит В (13 жени и 6 мъже, на средна възраст 33.8 ± 11.1 години (20 – 50 г.).

III група: пациенти с хронични вирусни хепатити В и С на противовирусно лечение с пегилиран интерферон алфа-2а при хроничен хепатит В и пегилиран интерферон алфа-2а и рибавирин при хроничен хепатит С.

16 пациента с хроничен хепатит В, 6 жени, 10 мъже, на средна възраст 40 ± 13 години (19 – 63 г.). 98 пациента с хроничен хепатит С, 58 жени, 40 мъже, на средна възраст 47 ± 12 години (18 до 65 г.)

IV група: 64 пациента с чернодробна цироза с различна етиология: 19 жени, на средна възраст $56,8 \pm 8$ (39 – 69 г.), средно тегло: $72,3 \pm 10,9$ (54 – 93 кг) и 45 мъже на средна възраст $54,2 \pm 10,7$ (33 – 74 г.), средно тегло: $81,5 \pm 13,7$ (60 – 112 кг). 18 пациента с чернодробна цироза Child A, 34 с Child B и 12 с Child C.

15 пациента с чернодробна цироза с С вирусна етиология, Child A, провели лечение с пегилиран интерферон, рибавирин и боцепревивр, на средна възраст $52 \pm 8,6$ (37 – 63 г.).

2. Използвани методи

Стандартни и специфични за чернодробните заболявания изследвания:

- Анамнеза и физикален статус
- Абдоминална ехография

Определяне на чернодробен обем чрез измерване на:

Максимален кранио-каудален диаметър по медиоклавикуларна линия (D_1)

Максимален предно-заден диаметър по медиоклавикуларна линия (D_2)

Максимален латеро-латерален диаметър измерен при трансверзален субкостален срез (D_3)

И изчислен по следните формули

Чернодробен обем 1 [mL] = $(-2364) + (89.2 \times D_1) + (119.9 \times D_2) + (59.6 \times D_3)$

Чернодробен обем 2 [mL] = $133.2 + (0.422 \times D_1 \times D_2 \times D_3)$

Чернодробен обем [mL] = средна стойност от чернодробен обем 1 и 2

- Лабораторни изследвания

Определени по стандарта лабораторна методика:

Хематология: пълна кръвна картина, протромбиново време (ИНР), активирано парциално тромбoplastиново време

Клинична химия, определяне на серумни: АСАТ - аспартат аминотрансфераза, АЛАТ - аланин аминотрансфераза, гама-глутамил трансфераза (ГГТ), алкална фосфатаза (АФ), лактат дехидрогеназа (LDH), холинестераза (СHE), общ билирубин, директен билирубин, общ белтък, албумин, урея, пикочна киселина, креатинин, глюкоза, натрий, калий, хлор, общи жлъчни киселини

- серологични маркери за HAV, HBV и HCV инфекция, HIV
- Real Time PCR за определяне нивото на вирусен товар (HAV RNA, HBV DNA, HCV RNA и генотипизиране за HCV).

Клинико-лабораторна оценка тежестта на чернодробното заболяване:

- Child-Turcotte-Pugh скор - позволява болните да бъдат разпределени в три класа в зависимост тежестта на заболяването.
- Model for End Stage Liver Disease (MELD скор)
- LDS - Според събраните точки се оформят три групи чернодробни заболявания: леки, средни и тежки.

Специализирани изследвания

- Директни маркери за възпаление, активност и фиброза:
 - Феритин pmol/l определен чрез електрохемилюминисценция (ECLIA);
 - Алфа2 – макроглобулин g/l, определен чрез нефелометрия;
 - PIIINP (N-Terminal Propeptide of Type III Collagen) µg/L, радиоимуниен метод (RIA);
 - аполипопротеин-A1 mg/dl, определена с турбидиметричен метод;
 - хиалуронова киселина ng/ml, определена чрез ензимно-свързан имуносорбентен анализ (ELISA)
- Оценка на билиарната транспортна функция – серумни общи жлъчни киселини (µmol/L), определени с течна хроматография (High Performance Liquid Chromatography)

Скорове за фиброза

- ACAT/АПАТ отношение
- HALT-C score (Hepatitis C Antiviral Long-Term Treatment Against Cirrhosis)
- FORNS-индекс
- HUI-скор
- Fibro-index
- HEPASCORE

Хистологича оценка

- Хистологична оценка на активност и фиброза чрез чернодробна биопсия (хронични хепатити, пациенти с чернодробна цирроза): оценка по METAVIR

Резултати

Контролни лица

Оценихме 72 контролни лица по отношение на стандартни лабораторни тестове, като установихме единични пациенти с отклонения в референтните стойности на билирубин, цитолитични ензими и ИНР (табл. 1). Част от промените може да се дължат на документирани придружаващи заболявания – артериална хипертония и холелитиаза, при едно от лицата на прием на антикоагулант.

При същите лица изчислихме и индекса за тежест на чернодробно увреждане (LDS), при 44% установихме стойности от 1, при останалите контроли индексът беше равен на 0 (табл. 2).

Определихме ехографски чернодробния обем. Установихме стойности от 620 до 1875 мл (табл. 2, фиг. 2). Не намерихме корелационна зависимост между LDS и обем на черния дроб при здравите контролни лица, $r=0,115$.

Остри хепатити А и В. Проследяване на чернодробната функция по време и при възстановяване от остър вирусен хепатит

Протичането на заболяването се характеризира с бързо подобрене на клиничните белези и симптоми (регресия на хепато- и спленомегалията) и подобрене на широка гама от лабораторни показатели. Най-големи промени наблюдаваме при показателите директно свързани с черния дроб и отразяващи чернодробната цитолиза (АСАТ, АЛАТ) и/ или холестаза (билирубин, АФ, ГГТ), табл. 2, 3, 4, 5, фиг. 1, 2, 3 и 4.

При пациентите с остър хепатит А наблюдаваме значим спад в серумните нива на общ и директен билирубин, както и на цитолитичните ензими още на първата седмица ($p < 0,05$), а на холестазните ензими на четвъртата седмица от проследяването, фиг. 1, 2, табл. 2 и 3.

Фигура 1. Показатели за цитолиза в хода на оздравяването при пациентите с остър хепатит А

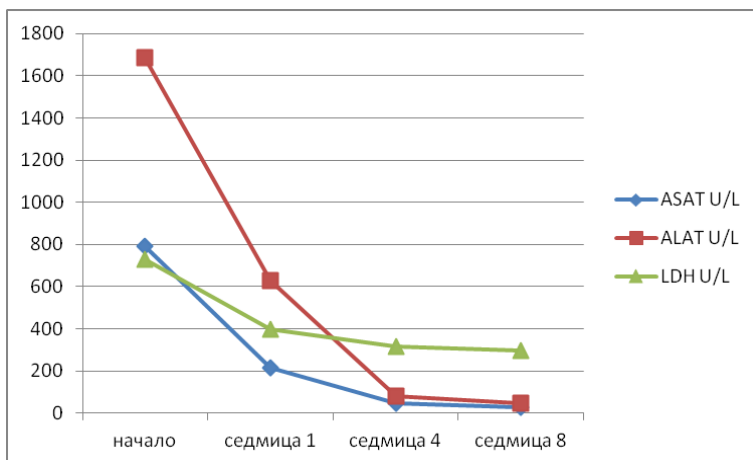


Таблица 2. Промени в нивата на показателите за цитолиза при пациентите с остър хепатит А (Student's t-test)

Проследяване	АСАТ	АЛАТ	ЛДХ
изходно/ седм. 1, р	0,000	0,000	0,000
изходно/ седм. 4, р	1,08E-08	1,34E-14	3,76E-07
изходно/ седм. 8, р	6,89E-09	4,27E-15	1,05E-07
седм. 1/ седм. 8, р	1,05E-04	2,69E-08	1,49E-05

Фигура 2. Показатели за холестаза в хода на оздравяването при пациентите с остър хепатит А

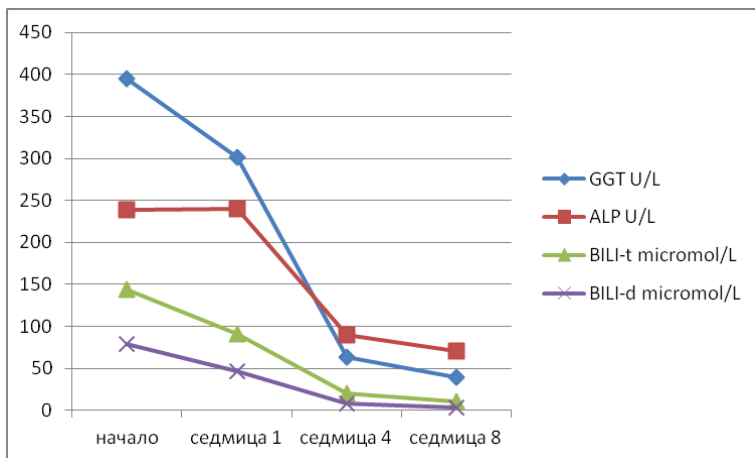


Таблица 3. Промени в нивата на показателите за холестаза при пациентите с остър хепатит А (Student's t-test)

Проследяване	Общ билирубин	Директен билирубин	ГГТ	АФ
изходно/ седм. 1, р	0,002	0,000	0,09	0,5
изходно/ седм. 4, р	4,90E-14	8,36E-15	1,08E-07	5,01E-13
изходно/ седм. 8, р	3,28E-15	1,02E-15	2,80E-08	6,92E-18
седм. 1/ седм. 8, р	2,07E-09	5,78E-09	5,84E-09	7,74E-13

При пациентите с остър В хепатит наблюдаваме значим спад в показателите за холестаза и цитолитичните ензими на четвъртата седмица от проследяването, ($p < 0,05$), фиг. 3, 4, табл. 4 и 5.

Фигура 3: Показатели за цитолиза в хода на оздравяването при пациентите с остър хепатит В

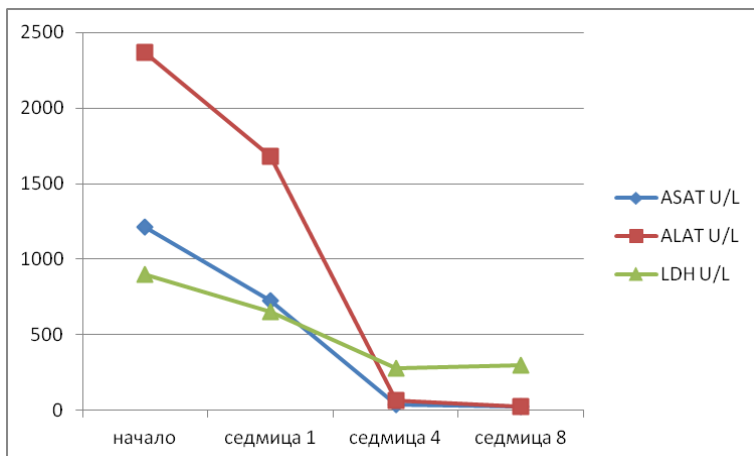


Таблица 4. Промени в нивата на показателите за цитолиза при пациентите с остър хепатит В (Student's t-test)

Проследяване	АСАТ	АЛАТ	ЛДХ
изходно/ седм. 1, p	0,08	0,06	0,02
изходно/ седм. 4, p	1,44E-08	9,68E-10	5,2E-09
изходно/ седм. 8, p	1,74E-08	1,34E-09	2,31E-08
седм. 1/ седм. 8, p	3,05E-05	1,76E-08	5,63E-06

Фигура 4: Показатели за холестаза в хода на оздравяването при пациентите с остър хепатит В

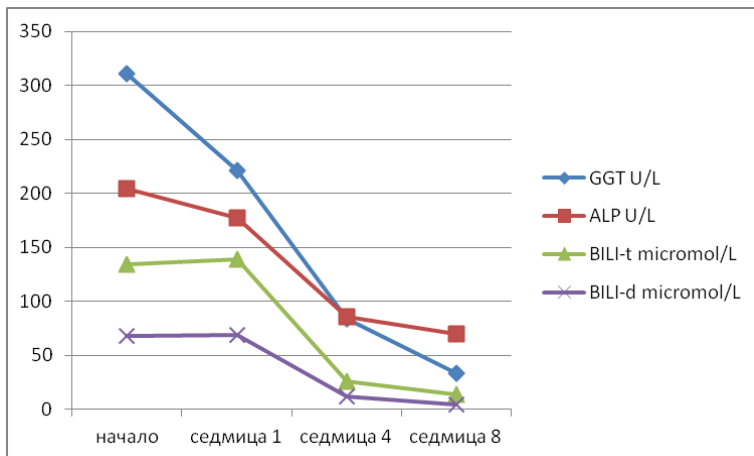


Таблица 5. Промени в нивата на показателите за холестаза при пациентите с остър хепатит В (Student's t-test)

Проследяване	Общ билирубин	Директен билирубин	ГГТ	АФ
изходно/ седм. 1, p	0,1	0,1	0,08	0,2
изходно/ седм. 4, p	1,31E-07	3,82E-08	0,0008	2,78E-06
изходно/ седм. 8, p	2,65E-09	3,78E-10	0,0002	4,15E-08
седм. 1/ седм. 8, p	3,26E-06	2,04E-06	3,8E-06	1,6E-06

Само при 5 пациента намерихме доловима HAV РНК при поставянето на диагнозата на инфекцията, при 1 пациент вирусен товар засякохме до седмица 1, на първия месец (седмица 4) от проследяването същата вече бе недоловима.

При всички освен един пациент с остър хепатит В, при поставяне на диагнозата намерихме вирусен товар, четирима бяха с доловима HBV ДНК в края на проследяването – седмица 8.

Белтъчносинтезираща функция

При всички пациенти с остър вирусен хепатит А и В наблюдавахме известно влошаване на белтъкосинтезиращата функция на черния дроб на първата седмица от началото на болестта, съответстващо на спад на серумния албумин, както и подобряване на същата на 4-та и 8-ма седмица, отразено и от увеличаване на нивата на албумина, $p < 0,05$ (фиг. 5; табл. 6, 7)

Фигура 5. Серумните нива на албумин (g/l) при пациентите с остър хепатит А и В

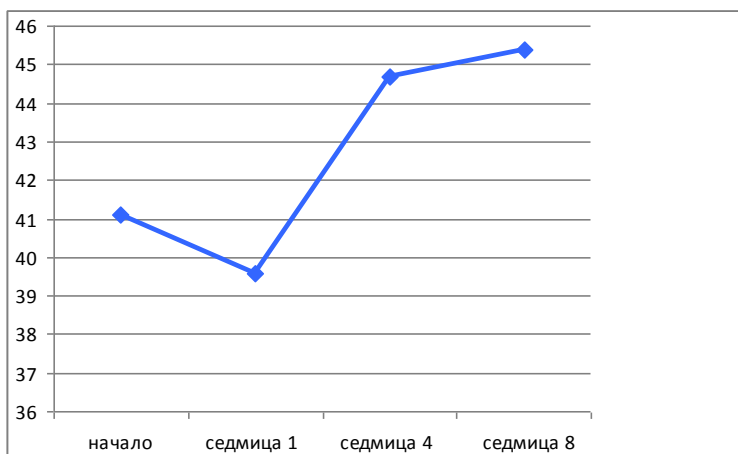


Таблица 6. Промени в нивата на серумен албумин при пациентите с остър хепатит А (Student's t-test)

Проследяване	p =
изходно/ седм. 1	0,1
изходно/ седм. 4	0,0000004
изходно/ седм. 8	2,03E-07
седм. 1/ седм. 8	1,49E-09

Таблица 7. Промени в нивата на серумен албумин при пациентите с остър хепатит В (Student's t-test)

Проследяване	p =
изходно/ седм. 1	0,09
изходно/ седм. 4	0,02
изходно/ седм. 8	0,03
седм. 1/ седм. 8	0,001

Въпреки тенденцията за увеличаване на серумния албумин при оздравяването от остър вирусен хепатит А и В, при някои пациенти наблюдавахме и намаляване на стойностите му, нито един от тези пациенти нямаше доловими изходна HAV РНК или HBV ДНК в края на проследяването.

Имуноглобулин Г (ИгГ) в хода на остър вирусен хепатит А и В

При всички пациенти с остър вирусен хепатит А и В наблюдавахме известно повишение на нивата на ИгГ на първата седмица от началото на болестта, и намаляване на същите на 4-та и 8-ма седмица (фиг. 6). При остър А хепатит разликата между нивата на ИгГ на първата и осмата седмица от проследяването е значима, $p < 0,05$ (табл. 8).

При остър В хепатит значима разликата в нивата на ИгГ има между изходните стойности и тези на осма седмица и между първата и осмата седмица от проследяването, $p < 0,05$ (табл. 9)

Фигура 6. Серумни нива на ИгГ при пациентите с остър А и В хепатит (g/l)

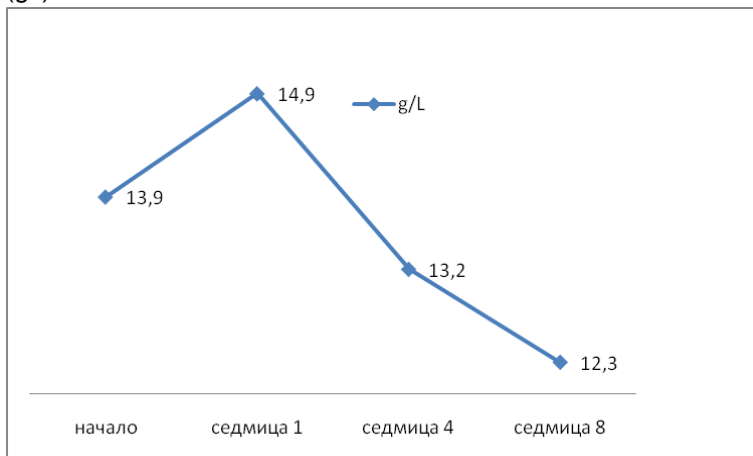


Таблица 8. Промени в нивата на серумен ИгГ при пациентите с остър хепатит А (Student's t-test)

Проследяване	p =
изходно/ седм. 1	0,2
изходно/ седм. 4	0,5
изходно/ седм. 8	0,2
седм. 1/ седм. 8	0,02

Таблица 9. Промени в нивата на серумен ИгГ при пациентите с остър хепатит В (Student's t-test)

Проследяване	p =
изходно/ седм. 1	0,2
изходно/ седм. 4	0,09
изходно/ седм. 8	0,02
седм. 1/ седм. 8	0,003

Тежест на чернодробното увреждане [Liver Damage Score (LDS)]

При пациентите с остър вирусен А и В хепатит проследихме и промяната в LDS във времето – изходно, на седмица 1, седмица 4 и седмица 8 (табл. 10, 12, фиг. 7, 8, 9).

Таблица 10. Стойности на LDS в хода на проследяването при пациенти с остър хепатит А

LDS	изходно	седм. 1	седм. 4	седм. 8
X	5,8	5,0	1,2	0,4
SD	0,9	1,3	1,4	1,0

При пациентите с остър хепатит А наблюдаваме значимо намаляване на тежестта на чернодробното увреждане още на първата седмица от проследяването, $p < 0,05$ (табл. 11)

Фигура 7. Промяна на LDS при пациентите с остър А хепатит

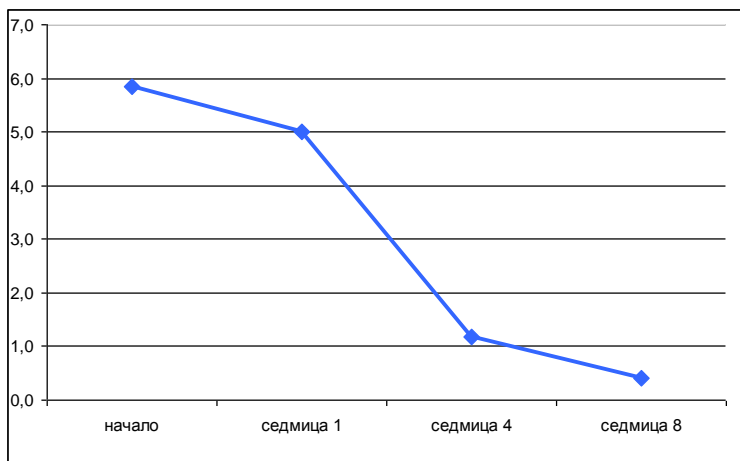


Таблица 11. Промени на LDS при пациентите с остър хепатит А (Student's t-test)

Проследяване	p =
изходно/ седм. 1	0,0006
изходно/ седм. 4	4,23E-24
изходно/ седм. 8	2,77E-31
седм. 1/ седм. 8	3,62E-23

Таблица 12. Стойности на LDS в хода на проследяването при пациенти с остър хепатит В

LDS	изходно	седм. 1	седм. 4	седм. 8
X	5,6	5,7	1,7	0,5
SD	0,8	1,3	1,5	0,9

При пациентите с остър В хепатит подобрене имаме на четвъртата седмица от началото на болестта, $p < 0,05$ (табл. 13)

Фигура 8. LDS при пациентите с остър хепатит В

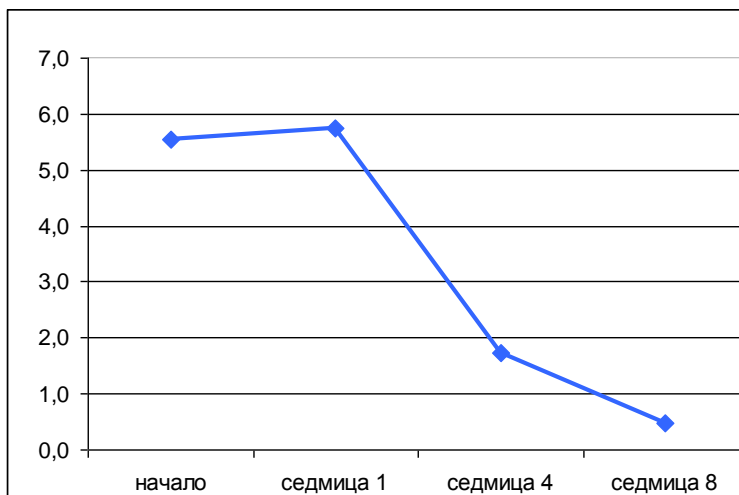
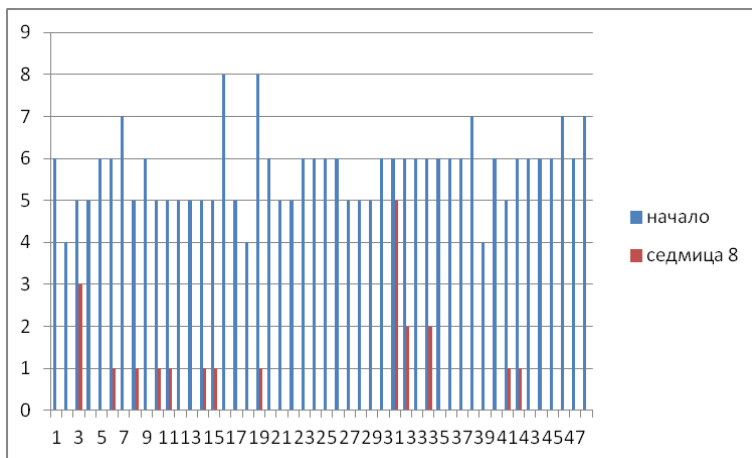


Таблица 13. Промени на LDS при пациентите с остър хепатит В (Student's t-test)

Проследяване	p =
изходно/ седм. 1	0,3
изходно/ седм. 4	3,63E-12
изходно/ седм. 8	1,09E-19
седм. 1/ седм. 8	3,67E-16

Фигура 9. Индивидуални стойности на LDS при остър хепатит А и В в началото и на осма седмица от развитието на болестта.



Промяна на обема на черния дроб в хода на остър вирусен хепатит А и В

При всички проследени пациенти с остър вирусен хепатит А и В обемът на черния дроб бе оценен ехографски в началото, на първа, четвърта и осма седмица от началото на заболяването. Изходно наблюдавахме значимо увеличение в обема в сравнение със здрави контролни лица (табл. 15). Значимо намаляване на обема установихме още на четвъртата седмица от началото на болестта, на осмата седмица макар и значимо намален с близо 25% от изходния (фиг. 10), обемът на черния дроб не достига този при здравите контроли (табл. 14)

Таблица 14. Стойности на чернодробен обем (ml) в хода на проследяването при пациенти с остър хепатит А и В

	изходно	седм. 1	седм. 4	седм. 8	здрави контроли
X	1844,4	1866,8	1578,6	1415,8	1180
SD	235,1	273,7	227,7	266,8	246

Фигура 10. Промени в чернодробния обем (%) в хода на възстановяване при пациенти с остър вирусен хепатит А и В

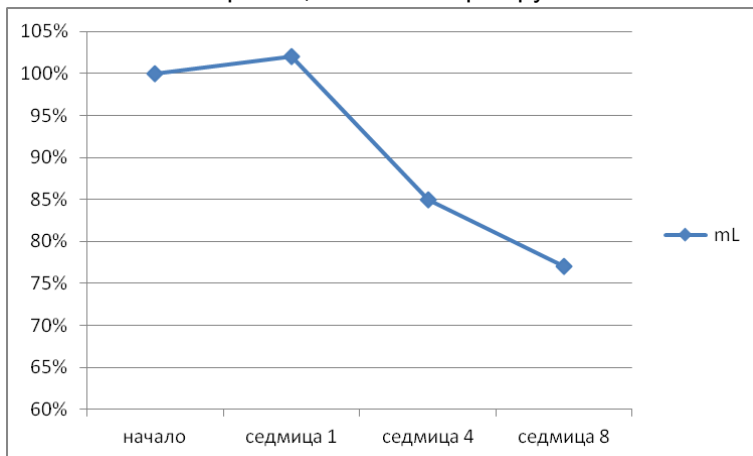


Таблица 15. Промени в обемите на черния дроб при пациентите с остър хепатит А и В (Student's t-test)

Проследяване	p =
изходно/ седм. 1	0,2
изходно/ седм. 4	3,26E-14
изходно/ седм. 8	9,27E-16
изходно остър хепатит/ здрави контроли	1,58E-21
седм. 8 остър хепатит/ здрави контроли	0,0007

Заклучение

1. При остър хепатит А и В, който е наложил хоспитализация, се наблюдават множество патологични стойности в лабораторните показатели, отразяващи чернодробните функции (основно АСАТ, АЛАТ, билирубин, ГГТ, алкална фосфатаза и ЛДХ).
2. През първата седмица на болничния престой рязко намаляват чернодробни ензими и билирубин, но не и обема на черния дроб, спадат нивата на албумина, нарастват нивата на ИгГ. Общо, чернодробното увреждане остава тежко (LDS не се променя).
3. Видимо подобрение отчитае 4 седмици след началото на болестта – много пациенти са без клинични симптоми и лабораторните им показатели (АСАТ, АЛАТ, билирубин, ГГТ, алкална фосфатаза и ЛДХ) са в референтни граници. При единични пациенти персистира по-висок ИгГ, чернодробният обем е все още по-голям, има по-тежко чернодробно увреждане (по-високи стойности на LDS)
4. Нормализиране на чернодробните лабораторни показатели се наблюдава 2 месеца след установяване на болестта. Продължаваме да наблюдаваме по – големи чернодробни обеми, някои пациенти са с по-висок LDS и има такива с персистираща В вирусна репликация.

Хронични хепатити В и С. Проследяване преди, по време и след проведено противовирусно лечение с пегилиран интерферон

Проследихме пациенти с хроничен хепатит В и С (ХХ-В и ХХ-С) в началото, по време и след проведено дванадесет месечно противовирусно лечение с пегилиран интерферон при ХХ-В и пегилиран интерферон и рибавирин при ХХ-С.

Оценихме стандартните чернодробни лабораторни показатели в динамика (фиг. 11, 12). Изходно наблюдавахме цитоллиза, при водещ АЛАТ (средни стойности до 2,8 пъти над горна референтна граница при хроничен хепатит В и до 2,3 при хроничен хепатит С).

Фигура 11. Динамика на стандартните чернодробни тестове при лечение с пегилиран интерферон на пациентите с хроничен хепатит В.

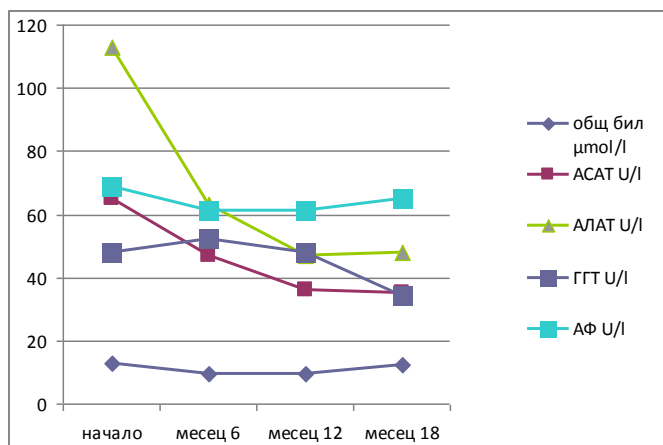


Таблица 16. Промени в нивата на показателите за цитоллиза при пациентите с хроничен хепатит В (Student's t-test)

Сравнение	АСАТ	АЛАТ	ЛДХ
изходно/ мес. 6	p=0,07	p=0,02	p=0,1
изходно/ мес. 12	p=0,002	p=0,001	p=0,7
изходно/ мес. 18	p=0,006	p=0,005	p=0,7

Таблица 17. Промени в нивата на показателите за холестаза при пациентите с хроничен хепатит В (Student's t-test)

Сравнение	Общ билирубин	Директен билирубин	ГГТ	АФ
изходно/ мес. 6	p=0,05	p=0,06	p=0,8	p=0,03
изходно/ мес. 12	p=0,02	p=0,04	p=0,9	p=0,05
изходно/ мес. 18	p=0,6	p=0,8	p=0,3	p=0,3

Фигура 12. Динамика на стандартните чернодробни тестове при лечение с пегилиран интерферон на пациентите с хроничен хепатит С.

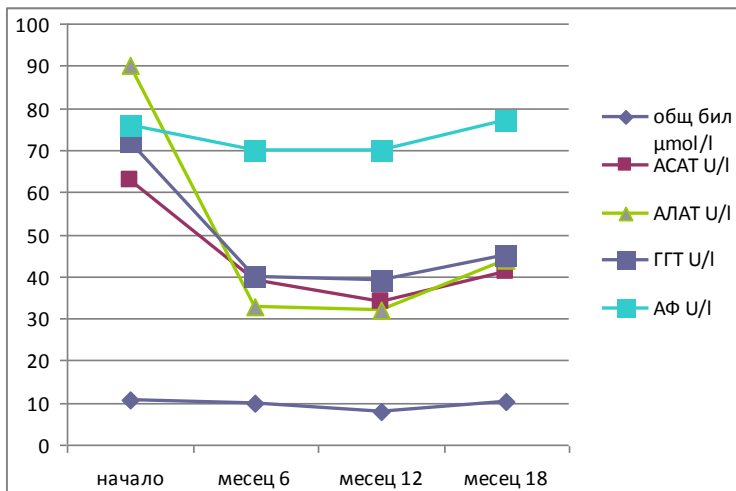


Таблица 18. Промени в нивата на показателите за цитолиза при пациентите с хроничен хепатит С (Student's t-test)

Сравнение	АСАТ	АЛАТ	ЛДХ
изходно/ мес. 6	p=5,36E-08	p=9,71E-21	p=0,2
изходно/ мес. 12	p=1,331E-08	p=9,739E-18	p=0,5
изходно/ мес. 18	p=2,097E-05	p=4,868E-09	p=0,2

Таблица 19. Промени в нивата на показателите за холестаза при пациентите с хроничен хепатит С (Student's t-test)

Сравнение	Общ билирубин	Директен билирубин	ГГТ	АФ
изходно/ мес. 6	p=0,3	p=0,8	p=0,002	p=0,1
изходно/ мес. 12	p=0,002	p=0,01	p=0,004	p=0,07
изходно/ мес. 18	p=0,4	p=0,8	p=0,02	p=0,9

При пациентите с хроничен хепатит В наблюдавахме значим спад на общ и директен билирубин съответно на 6-ти и 12-ти месец от началото на лечението ($p < 0,05$, табл. 17), но на 6-ти месец от края на лечението стойностите на показателите са близки до изходните. Цитолитичните ензими намаляват значимо в хода на лечението на хроничен хепатит В и С и остават по-ниски и шест месеца след приключването му. Наблюдаваме известно нарастване на ЛДХ на 6-ти месец от началото на терапията (табл. 16, 18). По отношение на холестазните ензими, наблюдаваме значим спад единствено на ГГТ при ХХ-С, $p < 0,05$, (табл. 17, 19). Не се наблюдават съществени промени в стойностите на албумин и ИгГ.

Специализирани лабораторни показатели

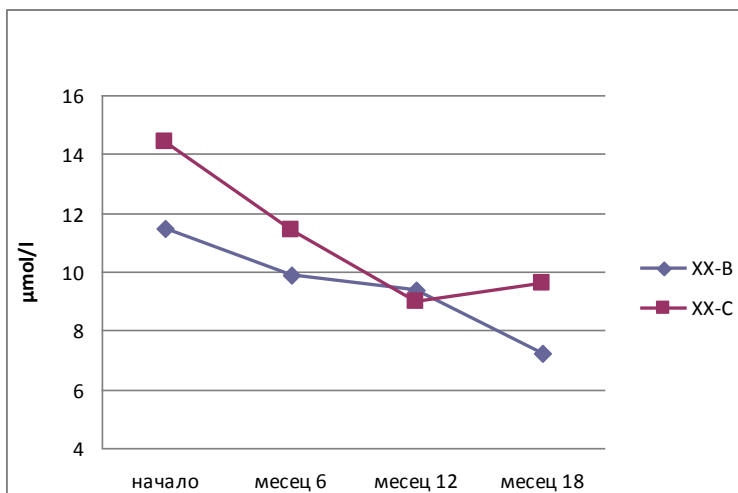
Оценихме пациентите и по отношение на някои специализирани лабораторни показатели за фиброза и депурация. Установихме изходно по-високи стойности на общи серумни жлъчни киселини (ОСЖК) при пациентите с ХХ-В и ХХ-С отколкото при здрави лица.

При ХХ-В наблюдавахме значимо подобрение на депурационната функция отразено чрез намаляване на стойностите на жлъчните киселини 6 месеца след проведено противовирусно лечение (месец 18). Стойностите на ПИИП намаляха в сравнение с изходните още от края на терапията (месец 12), която тенденция се запази и шест месеца след провеждане на същата, $p < 0,05$. При аполипопротеин А1 имаше намаляване на стойностите в хода на лечението, с увеличаване 6 месеца след приключването му, без промените да са

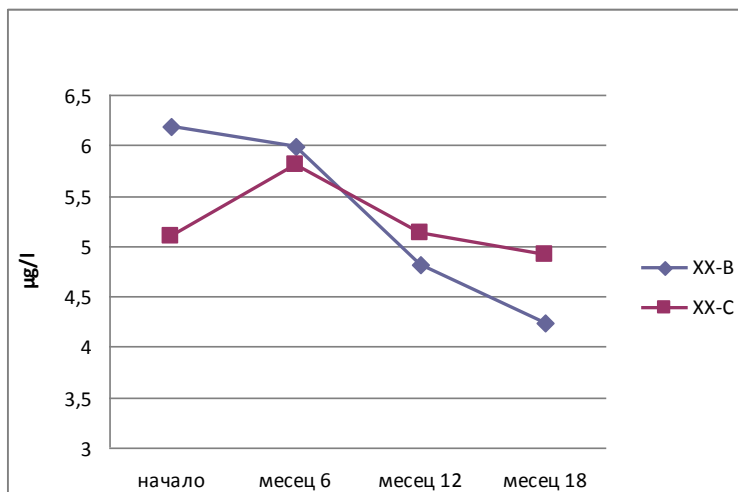
значими, докато при хиалуроновата киселина имаше увеличаване на стойностите на 6-ти месец от лечението, с последващ спад шест месеца след прекратяване на терапията (фиг. 13, 14, 15, 16, табл. 20).

При пациентите с ХХ-С, наблюдавахме значимо по-бързо подобрене на депурационната функция на черния дроб, отразено от намаляване средните стойности на жлъчните киселини в сравнение с изходните още на месец 6. Жлъчните киселини продължават да намаляват в края на лечението и шест месеца по-късно продължават да са в референтни граници и значимо по-ниски от изходните, $p < 0,05$. Установихме и по-ниски стойности на аполипопротеин А1 (месец 6 и месец 12), които отново се увеличават шест месеца след приключването на терапията. Хиалуроновата киселина е значимо по-висока месец 6 и месец 12 в сравнение с началната визита (началото на лечението), но възстановява изходните си нива шест месеца след проведената терапия (фиг. 13, 14, 15, и 16, табл. 21).

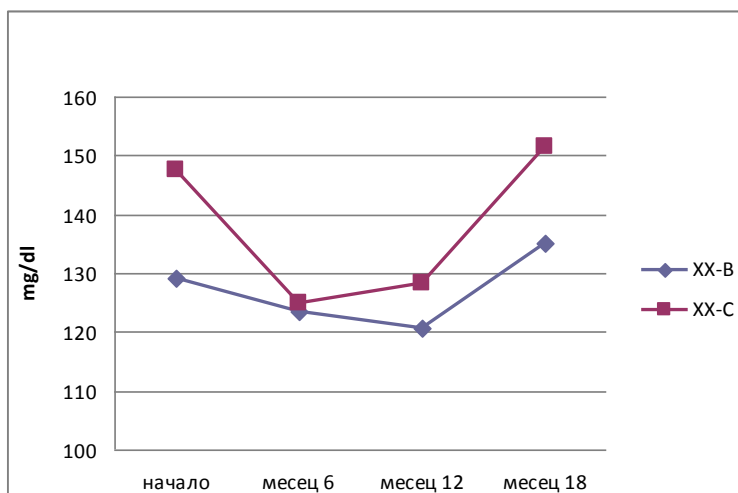
Фигура 13. Динамика на жлъчни киселини при пациенти с ХХ-В и ХХ-С на лечение с пегилиран интерферон (средни стойности).



Фигура 14. Динамика РИИНР при пациенти с ХХ-В и ХХ-С на лечение с пегилиран интерферон (средни стойности).



Фигура 15. Аполипопротеин А1 при пациенти с ХХ-В и ХХ-С на лечение с пегилиран интерферон (средни стойности).



Фигура 16. Хиалуронова киселина при пациенти с ХХ-В и ХХ-С на лечение с пегилиран интерферон (средни стойности).

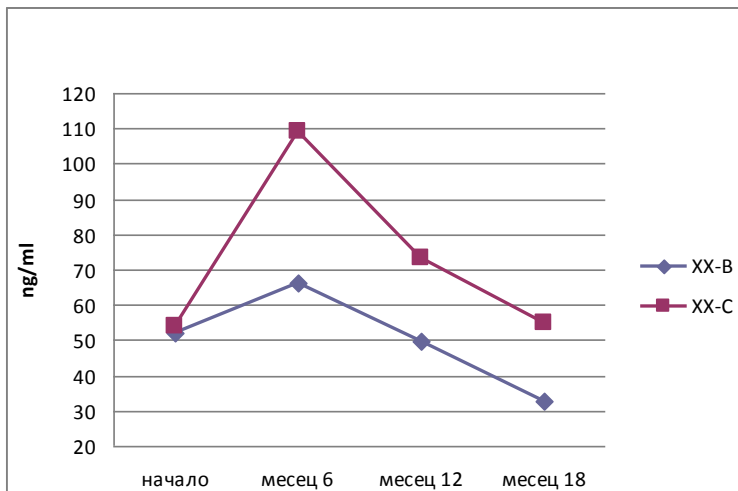


Таблица 20. Промени в нивата на специализирани клиничко-лабораторни тестове при пациентите с ХХ-В (Student's t-test)

Сравнение	ОСЖК	PIIINP	Апо-липопротеин А1	Хиалуронова киселина
изходно/ мес. 6	p=0,2	p=0,8	p=0,4	p=0,3
изходно/ мес. 12	p=0,2	p=0,07	p=0,2	p=0,8
изходно/ мес. 18	p=0,003	p=0,02	p=0,4	p=0,1

Таблица 21. Промените в нивата на специализирани клиничко-лабораторни тестове при пациентите с ХХ-С (Student's t-test)

Сравнение	ОСЖК	PIIINP	Апо-липопротеин А1	Хиалуронова киселина
изходно/ мес. 6	p=0,06	p=0,06	p=3,1E-08	p=0,0004
изходно/ мес. 12	p=0,0005	p=0,5	p=3,3E-06	p=0,1
изходно/ мес. 18	p=0,002	p=0,3	p=0,3	p=0,9

При 80 пациента с ХХ-С и 16 с ХХ-В оценихме зависимостта на вирусологичния отговор от нивата на ОСЖК, както и динамиката им в хода на лечението.

Честотата на пациентите с ХХ-С с траен вирусологичен отговор (ТВО), нонреспондери и релапсери бе съответно 54%, 15% и 31%. ОСЖК над 10 $\mu\text{mol/l}$ изходно наблюдавахме при 40% от пациентите с ТВО (17 от 43 пациента), 44% от релапсерите (11 от 25) и 92% от неотговорилите (11 от 12 пациента).

При пациентите с хроничен хепатит В само двама от 16 пациенти (12.5%) загубиха вирус В при едногодишното лечение с пегилиран интерферон и шест месеца по-късно – т.нар. траен вирусологичен отговор. От пациентите с хроничен хепатит В ОСЖК в референтни граници имаха само 5 (31%). Тези които бяха излекувани с интерферон имаха повишени ОСЖК: 13 $\mu\text{mol/l}$ и 22 $\mu\text{mol/l}$.

Стойностите на общите серумни жлъчни киселини са повишени изходно при пациентите с ХХ-В и ХХ-С (табл. 22). При всички болни с ХХ-С още на шести месец от началото на лечението, наблюдавахме бързо подобрене на депурационната функция на черния дроб, отразено със спад на средните стойности на жлъчните киселини в сравнение с изходните. Нивата при пациентите с ТВО или релапс на инфекцията продължиха да намаляват в края на лечението и шест месеца по-късно бяха по-ниски от изходните, като промените достигнаха статистическа значимост при пациентите с постигнат ТВО, $p < 0,05$ (табл. 23, фиг. 17). При болните с ХХ-С, които не се повлияха от противовирусното лечение при проследяването на месец 18, ОСЖК отново бяха високи (фиг. 17, табл. 23). При пациентите с ХХ-В стойностите на ОСЖК намаляха на месец 6, шест месеца след края на терапията нивата им бяха в референтни граници независимо от вирусологичния отговор.

Таблица 22. Изходни нива на ОСЖК преди започване на противовирусно лечение с пегилиран интерферон

ОСЖК ($\mu\text{mol/l}$)	ТВО ХХ-С	Неотговорили ХХ-С	Реактивирали ХХ-С	ХХ-В
X	14,1	15,7	11,9	11,5
SD	12,4	5,1	7,4	5,3

Фигура 17. Динамика на общи серумни жлъчни киселини ($\mu\text{mol/L}$) при пациенти с ХХ-В и ХХ-С на лечение с пегилиран интерферон и рибавирин (средни стойности)

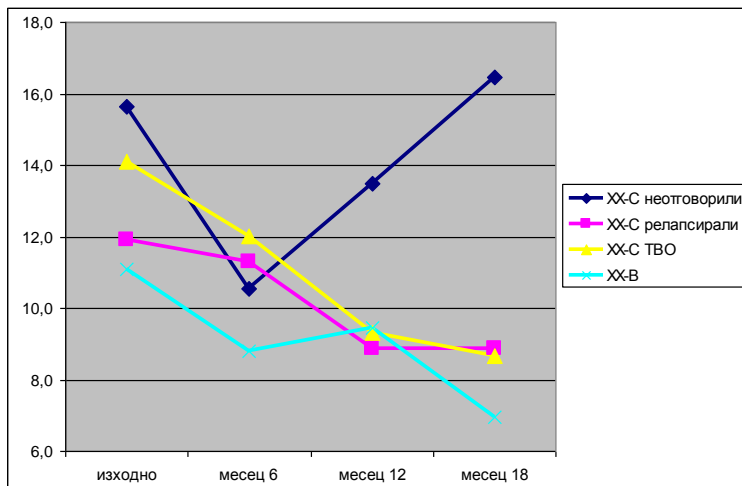


Таблица 23. Промените в нивата на ОСЖК при пациентите с ХХ-В и ХХ-С (Student's t-test)

Сравнение	изходно/ мес. 6	изходно/ мес. 12	изходно/ мес. 18
ХХ-С неотговорили	$p=0,06$		$p=0,8$
ХХ-С Релапсирали	$p=0,8$	$p=0,1$	$p=0,1$
ХХ-С ТВО	$p=0,4$	$p=0,03$	$p=0,01$
ХХ-В	$p=0,1$	$p=0,2$	$p=0,01$

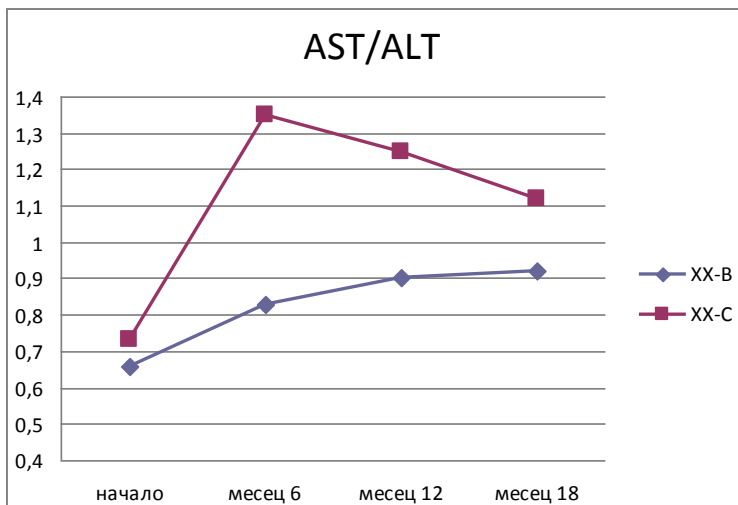
Неинвазивни скорове за фиброза

По време на лечението проследихме и някои скорове за неинвазивна оценка на фиброзата.

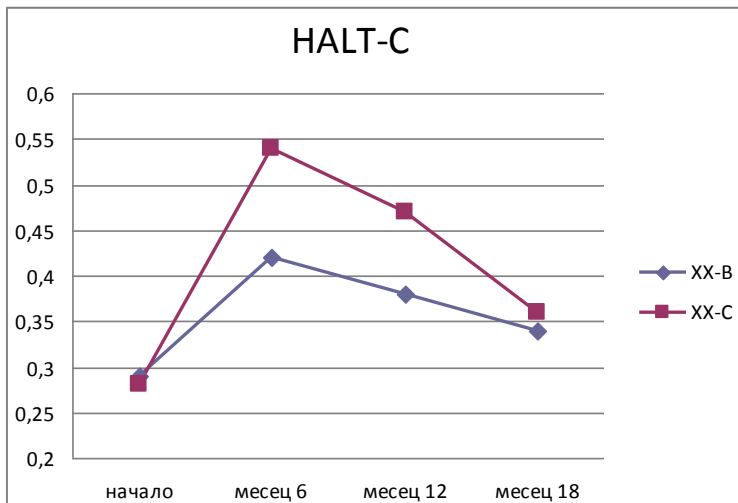
При пациентите с хроничен хепатит В наблюдавахме значимо увеличение на индексите ASAT/ ALAT, HALT-C, FORNS и Fibro-index на месец 6 в сравнение с изходните, $p < 0,05$ (табл. 24). В края на терапията, на месец 12, имаше подобна тенденция на повишаване спрямо изходните стойности на отношението ASAT/ ALAT. Шест месеца след прекратяване на лечението индексите се възвръщат към изходните стойности, с изключение на отношението ASAT/ ALAT, което е с по-високи стойности от изходните и тези на месец 12 (фиг. 18 - 23).

При пациентите с хроничен хепатит С имаше повече отчетливи разлики: наблюдавахме значимо увеличение при лечение с пегилиран интерферон на 6-ти месец в сравнение с изходните средни стойности на индексите ASAT/ ALAT, HALT-C, FORNS-index, HUI, Fibro- index, HEPASCOPE, $p < 0,05$ (табл. 24). В последствие при всички скорове наблюдавахме намаляване на стойностите към изходните нива. На месец 18 разликите бяха значими за ASAT/ ALAT, HALT-C и FORNS-index, като при ASAT/ ALAT и HALT-C стойностите бяха значимо по-високи от изходните, а при FORNS-index те бяха значимо по-ниски (табл. 24, фиг. 18 - 23)

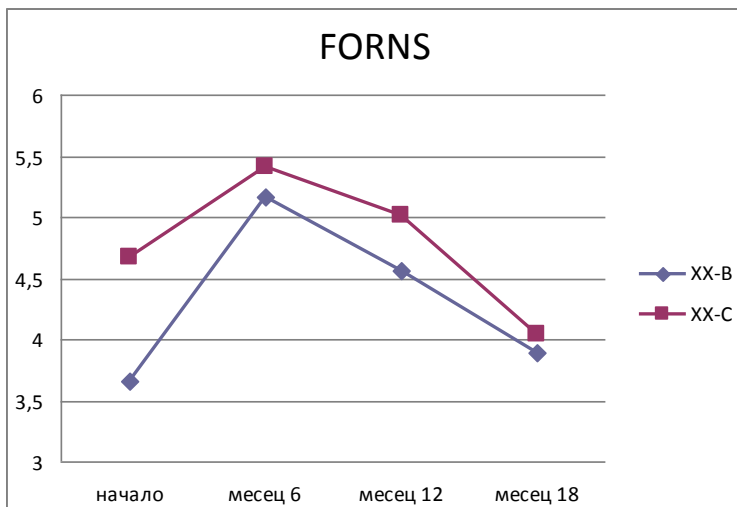
Фигура 18. Неинвазивни скорове за оценка на фиброзата при пациенти с хроничен хепатит В и С.



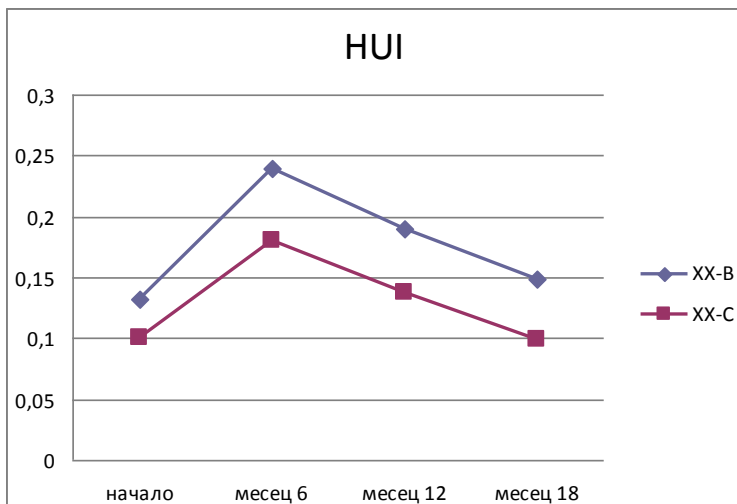
Фигура 19. Неинвазивни скорове за оценка на фиброзата при пациенти с хроничен хепатит В и С.



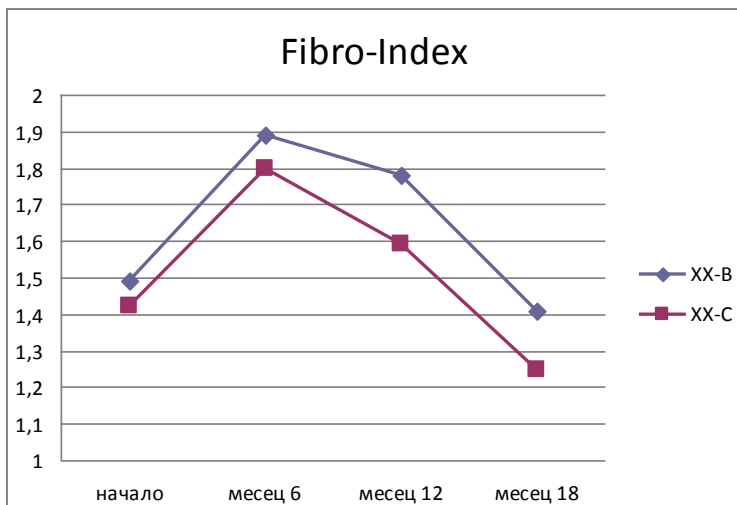
Фигура 20. Неинвазивни скорове за оценка на фиброзата при пациенти с хроничен хепатит В и С



Фигура 21. Неинвазивни скорове за оценка на фиброзата при пациенти с хроничен хепатит В и С



Фигура 22. Неинвазивни скорове за оценка на фиброзата при пациенти с хроничен хепатит В и С



Фигура 23. Неинвазивни скорове за оценка на фиброзата при пациенти с хроничен хепатит В и С

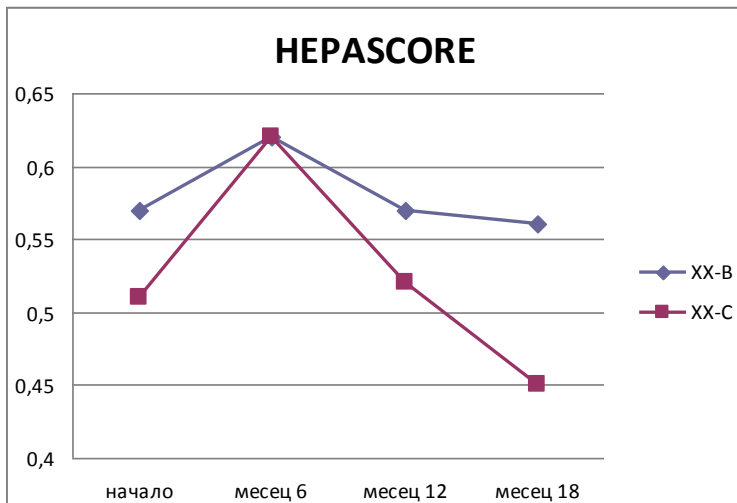


Таблица 24. Промени в стойностите за оценка на фиброзата при пациентите с ХХ-В (Student's t-test)

Сравнение	изходно/ мес. 6	изходно/ мес. 12	изходно/ мес. 18
AST/ALT	p =0,04	p =0,005	p =0,005
HALT-C	p =0,007	p =0,07	p =0,4
FORNS	p =0,02	p =0,2	p =0,7
HUI	p =0,07	p =0,3	p =0,7
Fibro-Index	p =0,04	p =0,1	p =0,6
HEPASCORE	p =0,5	p =0,9	p =0,9

Таблица 25. Промените в стойностите за оценка на фиброзата при пациентите с ХХ-С (Student's t-test)

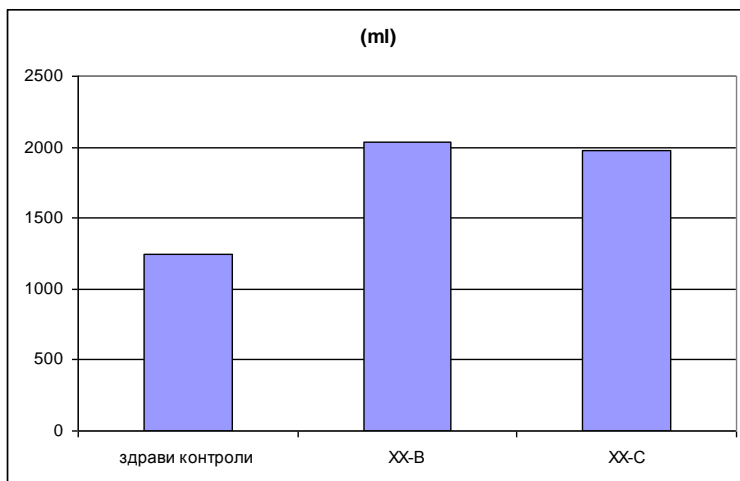
Сравнение	изходно/ мес. 6	изходно/ мес. 12	изходно/ мес. 18
AST/ALT	p =2,7E-21	p =3,3E-15	p =2,3E-10
HALT-C	p =6,1E-14	p =2,2E-08	p =0,02
FORNS	p =0,01	p =0,3	p =0,03
HUI	p =0,001	p =0,1	p =1,0
Fibro-Index	p =8,7E-05	p =0,05	p =0,07
HEPASCORE	p =0,01	p =0,8	p =0,17

Чернодробен обем

При пациентите с ХХ-В и ХХ-С чернодробният обем е по-голям в сравнение със здравите контроли с около 35%, $p < 0,05$ (фиг. 24) При част от пациентите с хроничен хепатит В (8 пациента) и С (22 пациента) оценихме ехографски обем на черния дроб изходно, на 6-ти месец, в края на лечението (месец 12) и шест месеца след

провеждането му (месец 18). Не наблюдавахме значима промяна в обема в различните етапи от проведеното лечение, $p > 0,4$.

Фигура 24. Обем на черния дроб при здрави контроли и пациенти с хроничен хепатит В и С преди започване на лечение.



Тежест на чернодробното увреждане [Liver Damage Score (LDS)]

При пациентите с хроничен хепатит В и С проследихме и промяната в LDS във времето – изходно, на месец 6, месец 12 и месец 18 (шест седмици след приключване на лечението) (табл. 18, фиг. 15).

При пациентите с хроничен хепатит В и С наблюдаваме значимо намаляване на тежестта на чернодробното увреждане още на 6-ти месец от началото на противовирусното лечение, значимо за XX-C, $p < 0,05$, като тази тенденция се запазва и в края на терапията. Шест месеца след проведеното лечение тежестта на заболяването и при XX-B и при XX-C е значимо по-ниска от изходната (табл. 26, фиг. 25). Не намерихме разлика в стойностите на LDS между XX-B и XX-C изходно, на 12-ти месец и шест месеца след приключване на лечението.

Фигура 25. Динамика на тежестта на чернодробното увреждане при хроничен хепатит В и С.

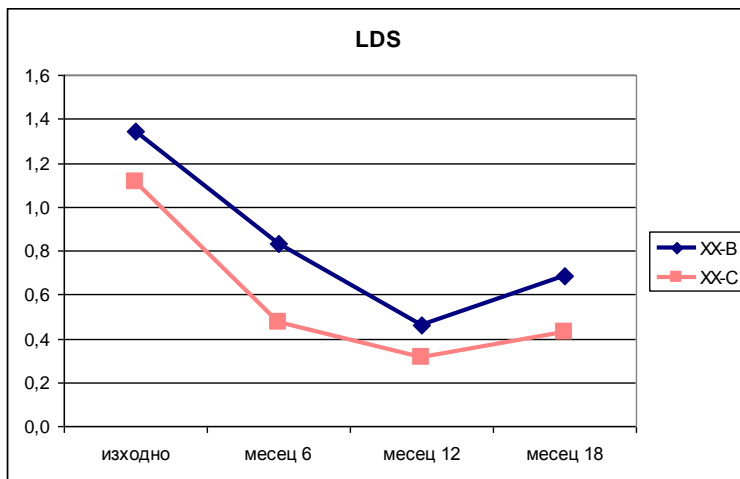


Таблица 26. Промени в LDS при пациентите с хроничен хепатит В и С (Student's t-test)

	изходно/ мес. 6	изходно/ мес. 12	изходно/ мес. 18
XX-B	$p=0,05$	$p=0,001$	$p=0,03$
XX-C	$p=3,0E-08$	$p=2,3E-11$	$p=2,8E-08$

Заклучения:

1. При хроничен хепатит В и С, наложил провеждане на противовирусно лечение, се наблюдават патологични стойности в лабораторните показатели отразяващи цитоллиза (основно АСАТ и АЛАТ).
2. Промяна по отношение на холестаза: установихме намаляване на стойностите на ГГТ при пациентите с хроничен хепатит С от

6-ти месец от началото на лечението, което персистира в края на същото и шест месеца след приключването му. Стойностите на билирубина намаляват на 6-ти и 12-ти месец от началото на терапията при ХХ-В, и на 12-ти при ХХ-С, при двете групи средните стойности се връщат на изходните си нива на месец 18.

3. Не наблюдавахме клинично значими промени в белтъчносинтезиращата функция на черния дроб, нито в нивата на ИгГ.
4. Промяната в серумните нива на жлъчните киселини показва подобрение в билиарната транспортна функция по време на лечението на хроничен вирусен хепатит В и при отговорилите на терапията пациенти с ХХ-С, което персистира и шест месеца след прекратяването му.
5. Наблюдаваме намаляване на стойностите на аполипопротеин А1 при пациентите с ХХ-С на 6-ти и 12-ти месец от противовирусното лечение, шест месеца след приключването му стойностите отново са се покачили и са близки до изходните. Промените на показателя при ХХ-В не са значими. Нивото PIIINP е значимо по-ниско от изходното шест месеца след приключване на лечението при ХХ-В и ХХ-С, същата тенденция наблюдаваме и за нивата на хиалуронова киселина.
6. Наблюдаваме увеличение на стойностите при всички изследвани неинвазивни маркери за фиброза при ХХ-С на 6-тия месец от началото на лечението. В последствие индексите започват да спадат към изходните си стойности, значими разлики с изходните стойности с тези на 6-ти месец след приключване на лечението има при АСАТ/ АЛАТ и HALT-С, като те остават по-високи, докато при FORNS спадат до нива по-ниски от изходните. При ХХ-В също наблюдаваме повишение на стойностите на изследваните индекси и скорове за фиброза на месец 6. Следва спадане на същите като на месец 18 няма

значими разлики в сравнение с изходните им нива. Изключение прави отношението АСАТ/ АЛАТ, което продължава да нараства значимо и на месец 12 и 18, в сравнение с изходните си стойности.

7. Има значима разлика в чернодробните обеми при пациентите с ХХ-В и ХХ-С в сравнение със здрави контроли. Обемът не се променя в различните етапи от лечението.
8. При хроничен хепатит В и С тежестта на чернодробното увреждане, оценена чрез LDS, намалява значимо още на 6-ти месец от началото на интерфероновата терапия, тази тенденция се задържа и в края на лечението. Шест месеца след проведената терапия стойностите на LDS продължават да са по-ниски от тези преди проведено лечение.

Промени в нивата на острофазови белтъци в хода на интерференово лечение при пациентите с хроничен В и С хепатит

Феритин

При пациентите с хроничен хепатит В и С проследихме промените в нивата на серумния феритин (референтни стойности: 0,066 - 0,880 nmol/l), при започване на противовирусно лечение (съответно пегилиран интерферон и пегилиран интерферон и рибавирин), на 6-ти месец, в края (месец 12) и шест месеца след приключване на терапията (месец 18). И при ХХ-В и при ХХ-С установихме повишаване на нивата му на месец 6 и последващото им спадане в края на лечението и при проследяването на месец 18 (фиг. 26 – 29, табл. 27, 28). Промените са по-изразени при ХХ-С, чиито нива се повишават на месец 6 около 3 пъти над изходните, докато при ХХ-В се наблюдава двукратно увеличение. На месец 18 при ХХ-С установихме стойности на феритин значимо по-ниски от изходните (табл. 28).

Фигура 26. Динамика на нивата на феритин (nmol/l) при пациенти с ХХ-В по време на лечение с пегилиран интерферон

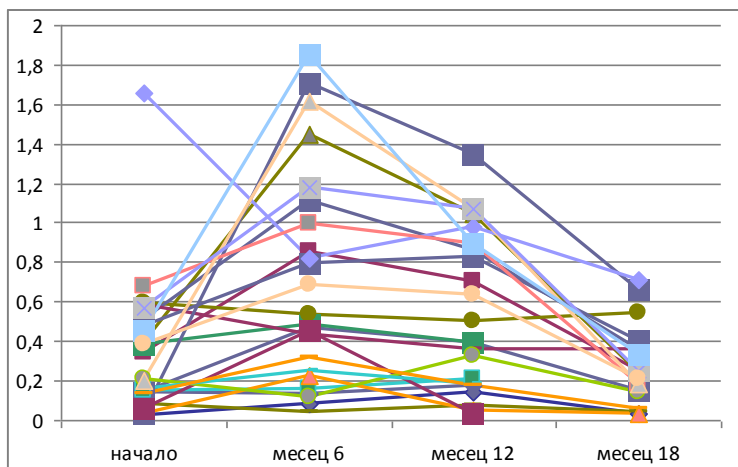
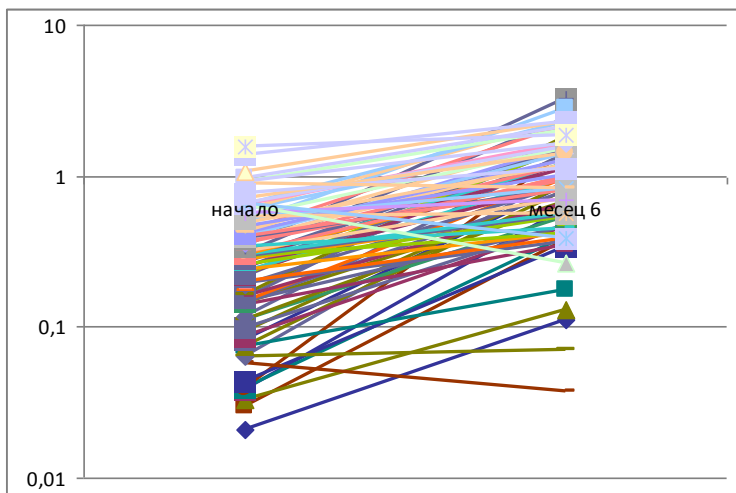


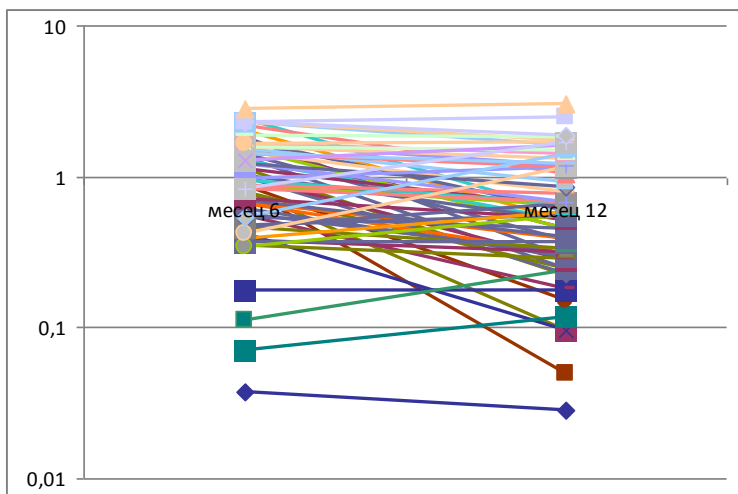
Таблица 27. Промени в нивата на феритин при пациентите с хроничен хепатит В по време на лечение с пегилиран интерферон (Student's t-test)

Сравнение	p=
изходно/ мес. 6	0,01
изходно/ мес. 12	0,06
изходно/ мес. 18	0,4

Фигура 27. Динамика на нивата на феритин (nmol/l) при пациенти с ХХ-С, начало на лечението – месец 6



Фигура 28. Динамика на нивата на феритин (pmol/l) при пациенти с ХХ-С, начало на месец 6 – месец 12



Фигура 29. Динамика на нивата на феритин (pmol/l) при пациенти с ХХ-С, начало на месец 12 – месец 18

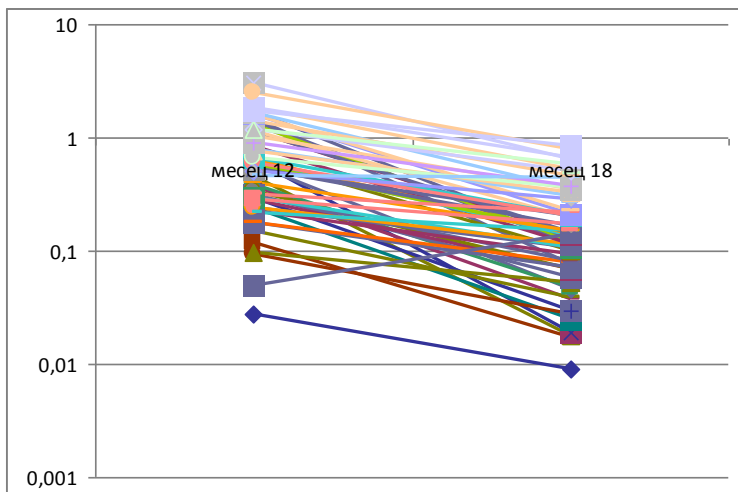


Таблица 28. Промени в нивата на феритин при пациентите с хроничен хепатит С (Student's t-test)

Сравнение	p=
изходно/ мес. 6	9,7E-17
изходно/ мес. 12	6,6E-07
изходно/ мес. 18	0,001

Алфа2-макроглобулин

При пациентите с хроничен хепатит В и С проследихме промените в нивата на алфа2-макроглобулин (референтни стойности: 1,2 – 3,1 g/l), при започване на противовирусно лечение (съответно пегилиран интерферон и пегилиран интерферон и рибавирин), на 6-ти месец, в края (месец 12) и шест месеца след приключване на терапията (месец 18). При ХХ-В и ХХ-С установихме намаляване на нивата му на месец 6 и последващото им повишаване в края на лечението и при проследяването на месец 18 (фиг. 30, 31). При ХХ-В при проследяването шест месеца след проведеното лечение нивата на алфа2-макроглобулин бяха по-високи от изходните, без промените да са статистически значими (табл. 29). При ХХ-С отчетохме значим спад на месец 6 ($p < 0,05$), с последващо повишаване на нивата в края на терапията и достигане на стойности близки до изходните на месец 18 (табл. 30).

Фигура 30. Динамика на нивата на алфа2-макроглобулин (g/l) при пациенти с ХХ-В, по време на лечение с пегилиран интерферон

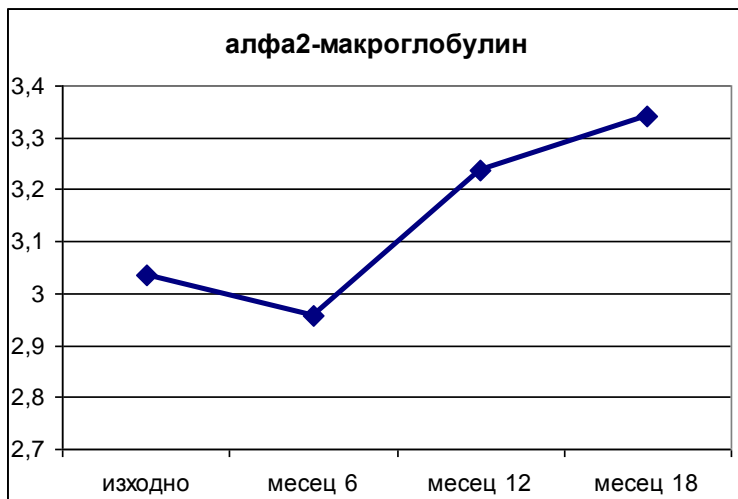


Таблица 29. Промени в нивата на алфа2-макроглобулин при пациентите с хроничен хепатит В (Student's t-test)

Сравнение	p=
изходно/ мес. 6	0,4
изходно/ мес. 12	0,2
изходно/ мес. 18	0,1

Фигура 31. Динамика на нивата на алфа2-макроглобулин (g/l) при пациенти с ХХ-В, по време на лечение с пегилиран интерферон

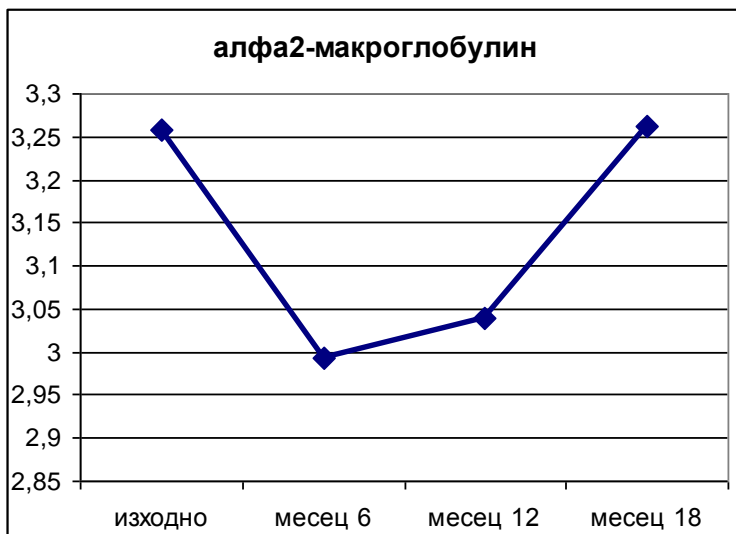


Таблица 30. Промени в нивата на алфа2-макроглобулин при пациентите с хроничен хепатит С (Student's t-test)

Сравнение	p=
изходно/ мес. 6	0,03
изходно/ мес. 12	0,08
изходно/ мес. 18	0,5

Статистически не намерихме значима корелация между нивата на феритин и алфа2-макроглобулин по време на лечението при пациентите с ХХ-В и ХХ-С.

Заклучение

1. В хода на противовирусно лечение с пегилиран интерферон при пациенти с хроничен хепатит В и С наблюдавахме значими промени в нивата на серумен феритин. Те се покачват на шести месец от лечението, трикратно при ХХ-С и двукратно при ХХ-В, след което спадат в края на терапията и шест месеца след това. При ХХ-С при проследяването на пациентите шест месеца след проведеното лечение стойностите на феритин са значимо по-ниски от изходните.
2. В хода на интерфероновото лечение при пациенти с ХХ-В и ХХ-С наблюдавахме промени и в нивата на алфа2-макроглобулин. Промените бяха противоположни на тези наблюдавани при серумен феритин. Те не достигнаха статистическа значимост освен при пациентите с ХХ-С на месец 6, когато наблюдавахме значим спад на нивата на алфа2-макроглобулин в сравнение с изходните.
3. Не намерихме значими корелации между нивата на феритин и алфа2-макроглобулин в различните етапи на противовирусното лечение с пегилиран интерферон.

Чернодробна цироза

Изследвахме 64 пациенти с чернодробна цироза с различна етиология. Оценихме стандартните лабораторни показатели и тежестта на чернодробното увреждане. Проследихме естествения ход на болестта за интервал около 12 месеца.

При 15 пациенти с чернодробна цироза HCV положителни, Child A, проследихме депурационната функция на черния дроб чрез серумните нива на общите жлъчни киселини, при лечение с пегилиран интерферон, рибавирин и боцепревир.

Стандартни лабораторни тестове

Като цяло много от променливите бяха извън референтните граници. В съответствие с основната диагноза бяха идентифицирани относително по-ниски еритроцити, хемоглобин, хематокрит, тромбоцити, общ белтък, албумин и холинестераза. Наблюдавахме по-високи стойности на протромбиново време и ИНП, аРТТ, билирубин, ИгГ, АСАТ, АЛАТ, ГГТ, АФ. Средните стойности на АСАТ бяха около 2 пъти над горна референтна граница, АЛАТ около 1,3 пъти, ГГТ около два пъти.

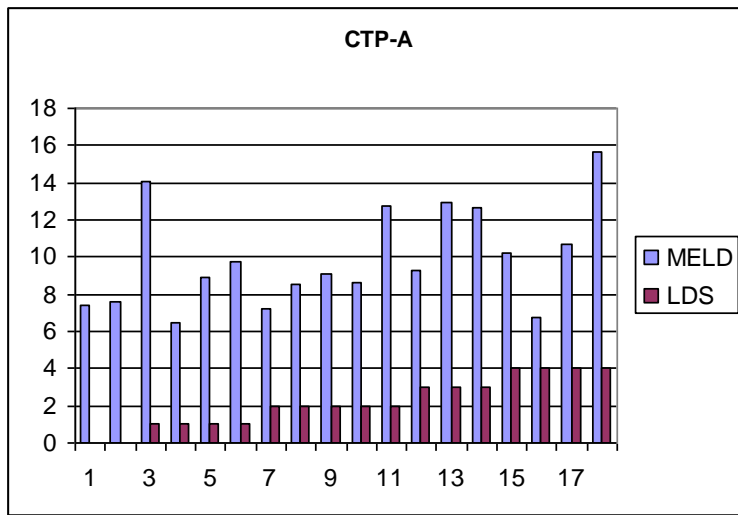
Скорове за оценка тежестта на чернодробното заболяване

Оценихме тежестта на чернодробното заболяване посредством Child-Turcotte-Pugh (Child), MELD и Liver Damage Score (LDS). Установихме силна корелация между скоровете при оценените изходно пациенти (табл. 28)

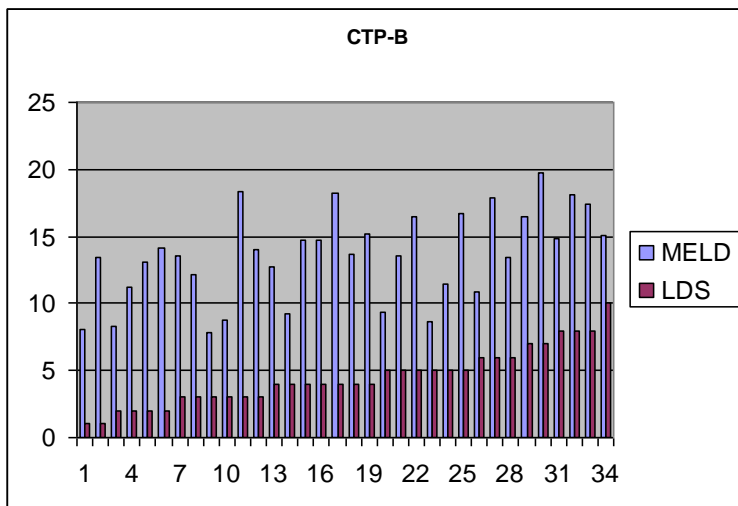
Таблица 28. Корелации между използваните скорове за оценка тежестта на чернодробното увреждане

Корелации между:	r=
Child и LDS	0,775
MELD и LDS	0,688
Child и MELD	0,792

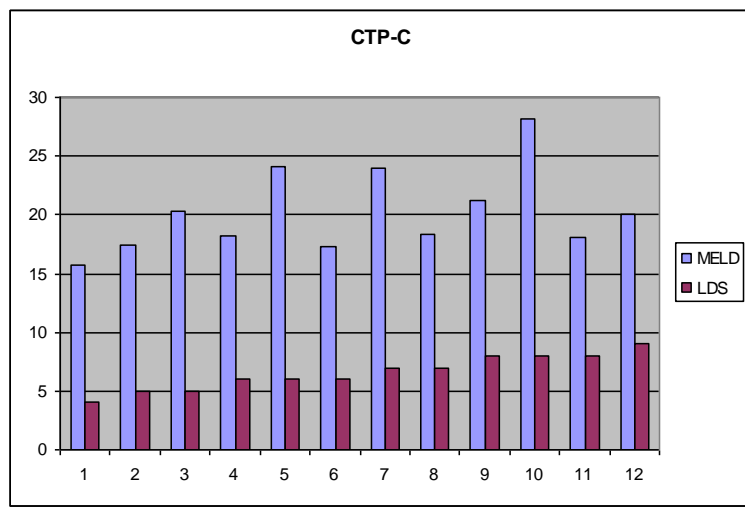
Фигура 32. Индивидуални стойности на MELD и LDS при пациентите с Child A



Фигура 33. Индивидуални стойности на MELD и LDS при пациентите с Child B



Фигура 34. Индивидуални стойности на MELD и LDS при пациентите с Child C



Оценихме и индивидуалните стойности на MELD и LDS при пациентите разделени на три групи по Child (фиг. 32, 33, 34). Установихме, че оценените като Child A пациенти не са хомогенна група – оценени по MELD и LDS при част от тези пациенти има данни за по-тежко чернодробно заболяване.

5% от пациентите с Child A са с рисков MELD скор над 15 (фиг. 32). Една трета от Child B са с рисков MELD и една втора имат висок LDS, почти една четвърт са с LDS над 5 (фиг. 33) – приближават се към Child C и изискват съответни терапевтични мерки. При Child C има сериозно съвпадение между висок MELD и LDS над 4 – почти пълно съвпадение в информацията от трите сора (фиг. 34, табл. 29).

Таблица 29. Процентно разпределение на пациентите с по-тежко (MELD) или със средно тежко и тежко чернодробно увреждане (LDS) при Child A, B и C пациенти

Child	MELD	MELD > 15	LDS	LDS > 2	LDS > 4
Child-A	9,9±2,7 (6,4- 15,7)	5,5 %	2,2±1,3 (0 - 4)	39 %	0 %
Child-B	13,6±3,3 (7,8 - 19,8)	32 %	4,5±2,1 (1 – 10)	82 %	44 %
Child-C	19,2 (15,7 - 28,2)	100 %	6,5 (4 – 9)	100 %	92 %

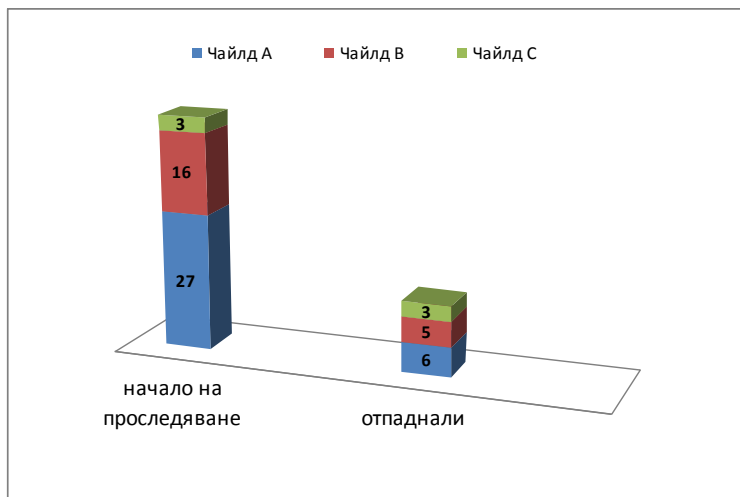
Child-Turcotte-Pugh (Child скор)

Установихме, че при пациентите с изходно по-голяма тежест на заболяването (оценена чрез средни стойности на Child), рискът да загинат преди да завършат планираното проследяване е по-голям (табл. 30, фиг. 35). При всички болни с изходен Child C естественият ход на болестта е по-кратък от 12 месеца, това наблюдавахме при една трета от пациентите с Child B и при 22% от пациентите с Child A.

Таблица 30. Разпределение на пациентите по Child на различните етапи от проследяването

	начало на проследяването	мес. 6	мес. 12	недостигнали 12 мес.а проследяване
Брой пациенти	46	37	32	14
Child-A	27	21	22	6
Child-B	16	15	8	5
Child-C	3	1	2	3

Фигура 35. Връзка между изходните стойности на Child и продължителността на проследяването



Model for End Stage Liver Disease (MELD скор)

Изходните стойности на MELD също имат отношение към продължителността на проследяването (табл. 31 и 32, фиг. 36). Изходно средните стойности на MELD при оценените пациенти с чернодробна цирроза бяха $12,2 \pm 3,4$ (6,4 – 19,3). Оценихме скората и по отделно за всеки от пациентите достигнали предвидените етапи на проследяване (месец 6 и месец 12), както и за тези които не успяхме да проследим поради наличие на чернодробни усложнения.

Таблица 31. Стойности на MELD при проследяване на пациентите ($X \pm SD$, минимална – максимална стойност)

	начало на проследяването	мес. 6	мес. 12	недостигнали 12 мес.а проследяване
Брой пациенти	46	37	32	14
MELD	12,2 \pm 3,4 (6,4 – 19,3)	12,1 \pm 3,7 (6,4 – 22,0)	11,6 \pm 3,7 (6,4 – 21,2)	14,4 \pm 6,3 (6,9 - 27,0)

Пациентите, които отпаднаха от предвиденото проследяване поради усложнения на чернодробната цироза, имаха изходно по-високи средни стойности на MELD от тези проследени 6 и 12 месеца, $p < 0,05$ (табл. 6). Не намерихме разлики в средните стойности на MELD между проследените 6 и 12 месеца (фиг. 5).

Фигура 36. Връзка между изходните стойности на MELD и продължителността на проследяването

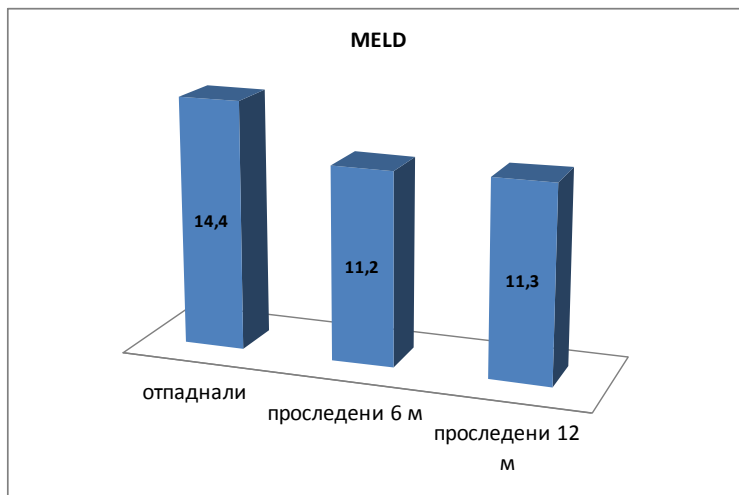


Таблица 32. Разлики в изходните стойностите на MELD (Student's t-test)

пациенти	p=
отпаднали/ проследени мес. 6	0,002
отпаднали/ проследени мес. 12	0,03

Индекс за тежест на чернодробното увреждане [Liver Damage Score (LDS)]

При сравнение на тежестта на чернодробното увреждане в естествения ход на заболяването при пациенти с чернодробна цироза, и за LDS установихме по-високи стойности при пациентите, незавършили проследяването в сравнение с тези, оценени на 6-ти месец, $p < 0,05$ (табл. 33). Няма разлика между пациентите, които проследихме веднъж или два пъти (месец 6 и месец 12). Изходно средните стойности на LDS при оценените пациенти с чернодробна цироза бяха $2,8 \pm 2,0$ (0–8). Оценихме скората и по отделно при онези достигнали предвидените етапи на проследяване (месец 6 и месец 12), както и тези които не успяхме да проследим поради наличие на чернодробни усложнения (табл. 34, фиг. 37).

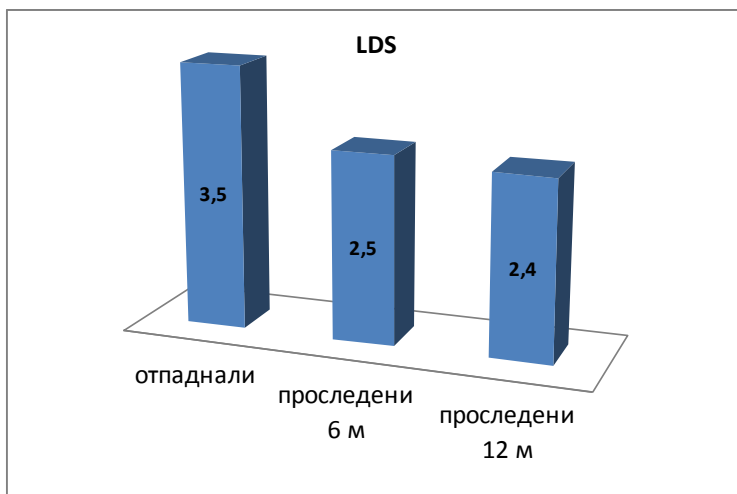
Таблица 33. Стойности на LDS при проследяване на пациенти ($X \pm SD$, минимална – максимална стойност)

	начало на проследяването	мес. 6	мес. 12	недостигнали 12 мес.а проследяване
Брой пациенти	46	37	32	14
LDS	$2,8 \pm 2,0$ (0–8)	$2,5 \pm 2,0$ (0–7)	$2,6 \pm 2,6$ (0–9)	$3,5 \pm 2,1$ (1–8)

Таблица 34. Разлики в изходните стойности на LDS (Student's t-test)

пациенти	p=
отпаднали/ проследени на мес. 6	0,04
отпаднали/ проследени на мес. 12	0,1

Фигура 37. Връзка между изходните стойности на LDS и продължителността на проследяването



Около 30% от общо 46 болни с чернодробна цироза отпаднаха на различен етап при проследяването на шест месеца в рамките на една година.

Основните причини за летален изход бяха хепато-ренален синдром, портална енцефалопатия и чернодробна кома, първичен чернодробен рак. При 45% от починалите намерихме изходни стойности на MELD ≥ 15 , LDS беше ≥ 4 при 55%. От 14-те отпаднали болни изходно в Child A бяха 6 пациента (43%), в Child B 5 (36%) и в Child C 3 (21%). Всички пациенти с изходен Child C починаха в рамките на първите 6 месеца от началото на проследяването.

Тежест на чернодробното увреждане и депурационна функция по време на противовирусно лечение при пациенти с чернодробна цироза HCV

Тежестта на чернодробната болест и депурационната функция оценихме при 15 пациента с чернодробна цироза с хепатит С вирусна етиология, Child A, при едногодишно лечение с пегилиран интерферон, рибавирин и боцепревивр.

При 10 пациента постигнахме пълно оздравяване (траен вирусологичен отговор - ТВО), 5 пациента не отговориха или отново реактивираха С вирусната инфекция.

Общи серумни жлъчни киселини (ОСЖК)

При пациентите с ТВО, средните нива на общи СЖК бяха по-ниски в началото, в края на лечението, както и 6 месеца след приключването му в сравнение с неизлекуваните болни (табл. 35, фиг. 38). При никой от пациентите с ТВО не наблюдавахме изходни стойности на общи СЖК $>10 \mu\text{mol/l}$.

Фигура 38. ОСЖК ($\mu\text{mol/l}$) при пациентите с чернодробна цироза с С вирусна етиология на лечение с пегилиран интерферон, рибавирин и боцепревивр (медиани)

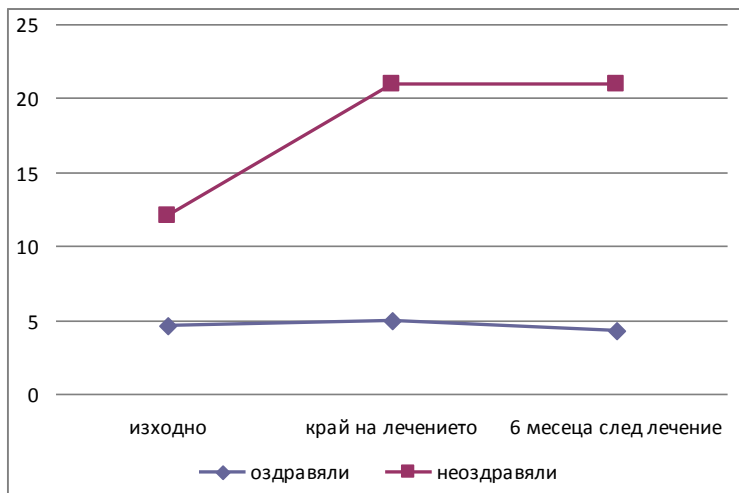


Таблица 35. ОСЖК в началото, края и на бти месец от проследяване след приключване на противовирусното лечение

ОСЖК	ТВО			Неотговорили, реактивирали		
	медиана	мин	макс	медиана	мин	макс
изходно	4,65	1,4	10	12	7,6	92
край терапия	4,9	2,7	10	21	6	52
6 мес.а след терапия	4,3	2,9	7,5	21	9,5	56

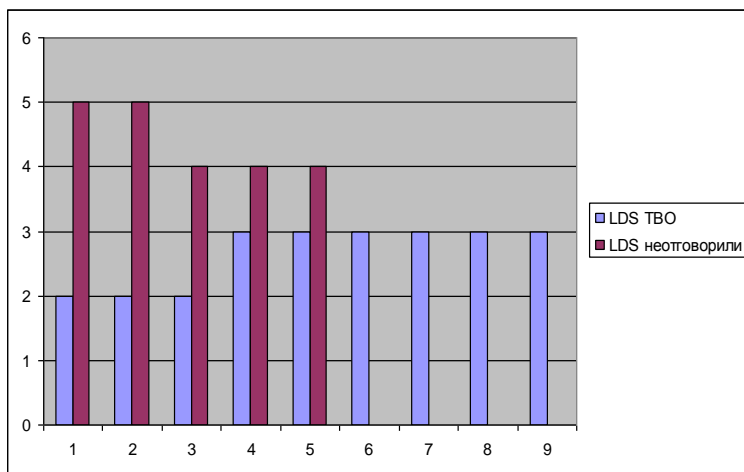
Тежест на чернодробната болест

При никой от отговорилите на противовирусното лечение пациенти изходните стойности на LDS не бяха по-големи от 3, всички неизлекувани имаха LDS поне 4 (фиг. 39). За MELD имаше тенденция да е изходно по-нисък при пациентите повлияли се от лечението (табл. 36, фиг. 40).

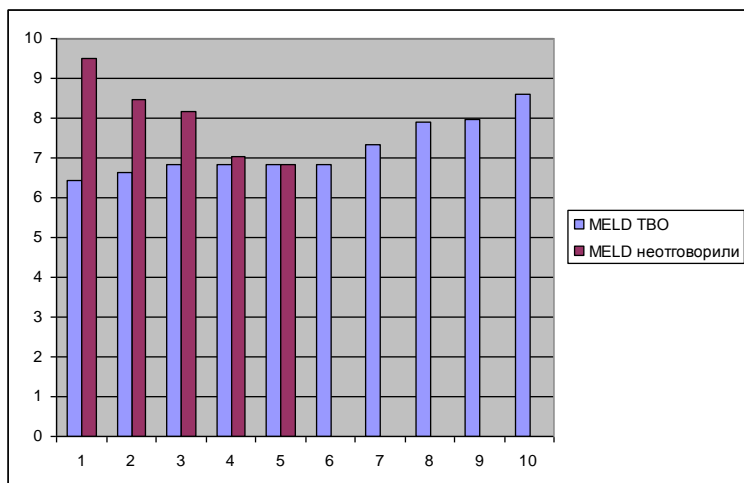
Таблица 36. LDS и MELD в началото на противовирусното лечение при болните с HCV цироза

	ТВО			Неотговорили, реактивирали		
	медиана	мин	макс	медиана	мин	макс
LDS	3	2	3	4	4	5
MELD	6,8	6,4	8,6	8,2	6,8	9,5

Фигура 39. Изходен LDS при отговорили на лечението и неизлекувани пациенти с чернодробна цирроза HCV.



Фигура 40. Изходен MELD при отговорили на лечението и неизлекувани пациенти с чернодробна цирроза HCV.



Установихме слаби линейни положителни корелации между MELD и LDS и MELD и ОСЖК, както и умерено изразена положителна корелация между LDS и ОСЖК изходно (табл. 37).

Таблица 37. Корелации между изходните стойности на MELD, LDS и ОСЖК

Корелации между:	r=
MELD и LDS	0,381
MELD и ОСЖК	0,352
LDS и ОСЖК	0,592

Установихме значим спад на стойностите на LDS в края на лечението в сравнение с изходните общо при всички лекувани пациенти ($p < 0,05$), промените в MELD и в стойностите на ОСЖК не бяха значими (табл. 38).

Таблица 38. Разлики в стойностите на MELD, LDS, ОСЖК (Student's t-test)

показател	период	p=
MELD	изходно/ край на лечението	0,6
LDS	изходно/ край на лечението	0,04
ОСЖК	изходно/ край на лечението	0,8
	изходно/ 6 мес.а след края на лечението	0,1

Чернодробен обем

Чернодробният обем при пациентите с чернодробна цироза оценихме ехографски в началото на проследяването и на 6-ти 12-ти месец след това.

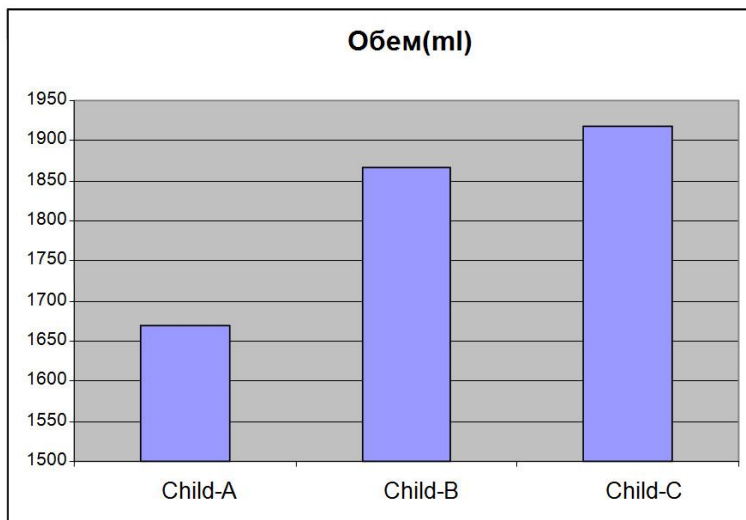
Обемът на черния дроб при пациенти с чернодробна цироза бе по-голям от този при здрави контроли и по-малък от този при пациентите с ХХ-В и ХХ-С, $p < 0,05$. Не наблюдавахме значима

разлика между стойностите му при пациенти с чернодробна цироза и начален остър вирусен хепатит А и В, нямаше такива и при проследяването на пациентите с чернодробна цироза (табл. 39).

Таблица 39. Различия в чернодробния обем при здрави контроли, пациенти с остър и хроничен вирусен хепатит и чернодробна цироза (Student's t-test)

Чернодробен обем	p=
Чернодробна цироза: изходно/ мес. 6	0,2
Чернодробна цироза: изходно/ мес. 12	0,3
Чернодробна цироза/ здрави контроли	7,4E-14
Чернодробна цироза/ изходно остър хепатит	0,4
Чернодробна цироза/ седм. 8 остър хепатит	3,6E-08
Чернодробна цироза/ XX-B и XX-C	0,02

Фигура 41. Чернодробния обем (ml) при пациентите разделени в групи по тежест по Child



Индивидуалните стойности на чернодробния обем при пациентите в различните групи по Child са разнородни, при пациентите с Child A наблюдавахме обеми между 1020 и 2150 мл, при Child B между 987

и 2520 и при Child C между 898 и 2500 мл. При 17% от пациентите с Child A чернодробният обем е над 2000 мл, докато при пациентите с Child B и C това се наблюдава в съответно 44% и 42% от случаите (фиг. 41). Не намерихме зависимост между индивидуалните стойности на MELD и LDS от една страна и на чернодробния обем от друга.

Заклучения:

1. Много от стойностите на стандартните лабораторни показатели бяха извън референтните граници. Наблюдавахме относително по-ниски еритроцити, хемоглобин, хематокрит, тромбоцити, общ белтък, албумин, холинестераза. Намерихме по-високи стойности на протромбиново време и ИНР, aPTT, билирубин, IgГ, АСАТ, АЛАТ, ГГТ, АФ. Средните стойности на АСАТ бяха около 2 пъти над горна референтна граница, АЛАТ около 1,3 пъти, ГГТ около два пъти.
2. При болните с чернодробна цироза намерихме добра корелация между Child, MELD и LDS изходно.
3. Използването на трите индекса дава възможност за по-добра характеристика на болните. 5% от пациентите с Child A са с MELD над 15. Една трета от Child B са с рисков MELD и една втора имат висок LDS, почти 1/4 са с LDS над 5 и се приближават към Child C, което изисква съответни терапевтични мерки.
4. При Child C има сериозно съвпадение между висок MELD и LDS над 4 – почти пълно съвпадение в информацията от трите сора.
5. При лекуваните без ефект с комбинацията пегилиран интерферон, рибавирин, боцепревир пациенти, оценената чрез нивото на общи серумните жлъчни киселини, депурационна функция е нарушена.

6. Обемът на черния дроб при чернодробна цироза е по-голям от обема при здравите контроли, близък до този при пациентите с остър вирусен хепатит А и В и по-малък от този при хроничен хепатит В и С. Не наблюдавахме значими промени в чернодробния обем при проследяването на пациентите с чернодробна цироза в естествения ход на заболяването година и половина. Изглежда, че пациентите в Child A имат по-нисък обем. Не намерихме значима зависимост между стойностите на MELD и LDS и чернодробния обем.
7. Пациентите с по-високи стойности на MELD и LDS са с по-висок риск за фатален изход. Основните причини за летален изход са усложнения на чернодробното заболяване.
8. При лекуваните без ефект с комбинацията пегилиран интерферон, рибавирин, боцепревивр пациенти с чернодробна цироза, оценената чрез нивото на общи серумните жлъчни киселини, депурационна функция е нарушена.
9. Изходно, неизлекуваните пациенти имаха по-тежко чернодробно увреждане, отразено чрез LDS и MELD, в сравнение с тези, които се повлияха от проведената терапия.
10. При пациентите с чернодробна цироза HCV, Child A, установихме слаби линейни положителни корелации между MELD и LDS и MELD и ОСЖК и умерено изразена между LDS и ОСЖК.
11. Установихме значим спад на стойностите на LDS в края на лечението в сравнение с изходните общо при всички лекувани пациенти с чернодробна цироза с С вирусна етиология.

Дискусия

Остри вирусни хепатит А и В

В представеното проучване установихме, че при остър вирусен хепатит А и В, ограничаването на вирусната инфекция води до намаляване на цитолитичната активност и на холестазата. Динамиката на промените е изключително бърза. Стандартните чернодробни тестове се нормализират в рамките на два месеца от началото на болестта, но пациентите все още не са оздравели – обемът на черния дроб е по-голям отколкото при здрави контроли и чернодробната функция, оценена чрез LDS, не е възстановена при част от болните. При някои от тях персистира и HBV ДНК, което налага по-продължително наблюдение. Процесът на оздравяване започва по-бързо при болните с остър А хепатит в сравнение с тези с В. При остър хепатит А чернодробната функция започва да се подобрява още на първата седмица от проследяването, докато при остър хепатит В първо наблюдаваме известно влошаване, след което от първи месец прогресивно подобрене (LDS).

Хронични вирусни хепатити В и С

Стандартни лабораторни показатели

Аналогично на пациентите с остър вирусен хепатит, потискането на вируса на хепатит В или С при противовирусно лечение с интерферон води до намаляване на цитолизата. Билирубинът първоначално намалява, но и при ХХ-В и при ХХ-С средните стойности се връщат на изходните си нива шест месеца след прекратяването на терапията. И при двете групи пациенти не намерихме клинично значими промени в белтъчносинтезиращата функция на черния дроб, нито в нивата на ИгГ по време и след проведено интерфероново лечение.

Специализирани лабораторни показатели

Феритин и алфа 2 – макроглобулин

По време на интерфероновото лечение при ХХ-В и ХХ-С има динамика и в нивата на някои острофазови белтъци: серумен феритин и алфа2-макроглобулин (А2МГ). Феритинът се покачва на шести месец от лечението трикратно спрямо изходните стойности при ХХ-С и двукратно при ХХ-В, след което намалява и при ХХ-С при шест месечно проследяване след лечение е значимо по-нисък от изходния, $p=0,001$. Повишението на серумния феритин при лечението на болните с хепатит С в нашето проучване е значително по-изразено отколкото това при хроничен хепатит В. Този факт би могло да обясним с известно претоварване с желязо при хепатит С [Радичева 2013, Corengia 2005, Silva 2005, Theurl 2004]. В нашите групи обаче нямаше различия в изходните нива на серумния феритин при хепатит В и С. Предвид участието на феритина в железния метаболизъм и данните за повишението му при хемолиза [Brabec 1990], влиянието на индуцираната от рибавирин хемолиза е твърде вероятно, въпреки че някои изследвания не намират връзка между хемолизата и повишаване на феритина при комбинираното лечение с интерферон и рибавирин [Askerman 2011]. Несъмнено повишаването на серумния феритин при нашите болни е свързано с лечението с интерферон, за което говори и възвръщането му към изходните нива след приключване на терапията. Същата динамика се наблюдава и при адювантно лечение с интерферон-алфа при пациенти оперирани по повод на меланом, където също има значително увеличаване на серумния феритин, при съпътстващо намаление на CRP и без да се наблюдава промяна в нивата на албумина, което предполага специфична роля на интерферон-алфа в синтеза или секрецията на феритин [Stam 2002].

Обратно на промените в серумните нива на феритина, интерфероновото лечение е последвано от първоначално намаление на серумните нива на А2МГ, както при пациенти с ХХ-С, така и при тези с ХХ-В. Твърде вероятно е интерферонът да е довел до известен контрол на възпалението и от там до намаляване на А2МГ. В следствие обаче, в края на лечението и шест месеца по-късно при пациентите с ХХ-С, стойностите на А2МГ са близки до изходните [Атанасова 2016]. Подобна промяна, намаляване по време на лечение и последващо възвръщане на А2МГ към

изходните стойности след спиране на терапията, се наблюдава и при пациенти с ХХ-С провели безинтерфероново лечение [Желева 2016]. При пациентите с ХХ-В нивата на А2МГ също се повишават драстично на 12-тия и 18-тия месец (шестия месец от проследяването) и надвишават изходните. Тези факти предполагат, че приложението на интерферон не предопределя промените в нивата на А2МГ, за разлика от тези на серумния феритин. Предвид зависимостта на А2МГ от степента на фиброза и фиброгенеза, както и от наличие на чернодробна увреда [Кръстев 1978, 1988, Atanasova 2015, Naveau 1994], са нужни допълнителни проучвания, за да се дефинира каква информация за протичането и прогнозата на чернодробната болест може да ни даде този маркер. Такъв проблем е особено актуален в момента, в края на интерфероновата ера, когато разполагаме с изключително ефективна противовирусна терапия, която ерадикара вируса на хепатит С. Дали тя води до прекратяване на чернодробното възпаление все още не известно. Едновременното определяне на тези два белтъка на възпалението, които физиологично имат и други функции и при ХХ-В и при ХХ-С в хода на интерфероновото лечение поставя въпроси, които налагат допълнително уточняване.

Аминотерминален пропептид на проколаген тип III / PIIINP/ и хиалууронова киселина

Промени по време на интерфероновото лечение намерихме и при други показатели зависими от чернодробната фиброза и възпаление. При ХХ-В стойностите на PIIINP намаляха в сравнение с изходните още от края на терапията (месец 12), като тази тенденция се запази и шест месеца след това (месец 18), $p < 0,05$. При пациентите с ХХ-С хиалууроновата киселина е значимо по-висока месец 6 и месец 12 в сравнение с началото на лечението, но възстановява изходните си нива шест месеца след проведената терапия. При PIIINP наблюдавахме първоначално увеличаване и в следствие спад към изходните нива.

Скорове за неинвазивна оценка на чернодробната фиброза

При всички изследвани неинвазивни индекси за фиброза в хода на терапията при ХХ-В и ХХ-С се наблюдават промени, изразяващи се в повишението им на 6-тия месец от началото на лечението и последващ спад в края на терапията, което на този етап не позволява точна клинична интерпретация на стойностите им в хода на терапията.

Транспортна билиарна функция, тежест на чернодробната болест

За първи път наблюдавахме промените в билиарната транспортна функция по време на противовирусно лечение с интерферон едновременно при пациенти с ХХ-В и ХХ-С. При ХХ-В наблюдавахме значимо подобрение на депурацията, отразено чрез намаляване на стойностите на жлъчните киселини в сравнение с изходните 6 месеца след проведено противовирусно лечение, $p < 0,05$, независимо от вирусологичния отговор. При пациентите с ХХ-С, подобрението е по-бързо, средните стойности на жлъчните киселини намаляват в сравнение с изходните още на месец 6. При проследяването, шест месеца по-късно, при отговорилите на терапията пациенти тези стойности продължават да са в референтни граници и значимо по-ниски от изходните, $p < 0,05$, докато при неотговорилите на лечението те се повишават обратно към изходните си стойности.

Интерфероновата терапия води до намаляване тежестта на чернодробната болест (оценена чрез LDS) и при хроничен хепатит В и при хроничен хепатит С не само по време на лечението, но и при проследяване 6 месеца след приключването ѝ общо при излекувани и неизлекувани пациенти.

Обем на черния дроб

Обемът на черния дроб при нашите болни не се променя в различните етапи от лечението, въпреки че други автори проследяват промените в чернодробния обем при пациенти с

хепатит С, провели противовирусно лечение и установяват увеличаване по-изразено при пациентите с ТВО [Fitzpatrick 2016].

Чернодробна цироза

Тежест на чернодробното заболяване

При оценените болни с чернодробна цироза намерихме добра корелация между Child, MELD и LDS. Едновременното използване на трите скоря дава възможност за по-добра характеристика на болните. При 5% от пациентите с Child A стойностите на MELD са над 15. Една трета от пациентите с Child B са с рисков MELD и една втора имат висок LDS, почти една четвърт са с LDS над 5 и се приближават към Child C. Това потвърждава, че пациентите определени като Child A и B не са хомогенни групи и че между тях има и по-тежко болни, „приближаващи“ се към Child C. Тези пациенти са и с по-лоша прогноза и изискват по-интензивно наблюдение и съответни терапевтични мерки. При Child C има сериозно съвпадение между висок MELD и LDS над 4 – почти пълно съвпадение в информацията от трите скоря.

Пациентите с по-висок Child и по-високи стойности на MELD и LDS са с по-висок риск за фатален изход. Основните причини за летален изход са усложнения на чернодробното заболяване.

Транспортна билиарна функция и тежест на чернодробната болест по време на лечение с пегилиран интерферон, рибавирин и боцепревир

Нивата на общи серумни жлъчни киселини показват нарушена депурационна функция при пациентите с чернодробна цироза Child A, при които лечението с комбинацията пегилиран интерферон, рибавирин, боцепревир остава без ефект. Изглежда, че изходно нарушената депурация, при формирана чернодробна цироза има голямо значение за вирусологичния отговор. В 60% от случаите, неотговорилите на терапията имаха общи СЖК $>10 \mu\text{mol/l}$. При никой от пациентите с ТВО не наблюдавахме изходни стойности на общи СЖК $>10 \mu\text{mol/l}$. Това предполага, че ефектите на жлъчните киселини върху интерфероновия отговор и вирусната репликация на

хепатит С имат значение, въпреки добавяне на протеазен инхибитор към терапевтичната схема. Различни „in vitro” студии демонстрират съчастието на жлъчните киселини за нарастване на вирусната репликация [Chang 2007] и инхибирането на основни, индуцирани от интерферона антивирусни протеини в хепатоцитите [Podevin 1999].

Стойностите на LDS и MELD показват по-тежко изходно чернодробно увреждане при неизлекуваните пациенти, в сравнение с това на пациентите, които се повлияват от проведената терапия. В края на проведено лечение с пегилиран интерферон, рибавирин и боцепревив се установява значимо подобрене на чернодробната функция (спад на стойностите на LDS) в сравнение с изходната общо при всички лекувани пациенти независимо от повлияването им от терапията. Не наблюдавахме промяна в депурационната функция в рамките на 6-месечното проследяване след противовирусното лечение с интерферон, рибавирин и боцепревив.

Чернодробен обем

Обемът на черния дроб при чернодробна цироза е по-голям от обема при здравите контроли, близък до този при пациентите с остър вирусен хепатит А и В и по-малък от този при хроничен хепатит В и С. В нашата група болни, пациентите в Child A имат по-нисък обем, за разлика от данните на други автори [ZHU 1999, Zhou 2007, Lin 1998, Urata 1995]. Не намерихме значима зависимост между стойностите на MELD и LDS и чернодробния обем.

Тежестта на чернодробното заболяване в динамика и във всичките му фази бе възможно да оценим чрез определянето на стандартните чернодробни тестове, LDS и чернодробния обем.

Изводи

1. Патологично променените стандартни лабораторни показатели, отразяващи некроза на хепатоцитите и нарушения на чернодробните функции (основно АСАТ, АЛАТ, алкална фосфатаза и ЛДХ билирубин, ГГТ, албумин, протромбиново време) може да се наблюдават във всички фази на чернодробното заболяване. В процеса на оздравяване стойностите им се възвръщат към референтните.
2. При проследяването на някои специфични тестове за възпаление и фиброобразуване при лечение с пегилиран интерферон на ХХ-В и ХХ-С се установяват различни промени. Те са противоположни за серумния феритин и алфа2-макроглобулина. Нивото на PIIINP е значимо по-ниско от изходното шест месеца след приключване на лечението при ХХ-В и ХХ-С. Същата тенденция наблюдавахме и за нивата на хиалуоновата киселина.
3. При ХХ-С единствено Fibro-index и FORNS показват намаляване на фиброзата 6 месеца след проведено противовирусно лечение с пегилиран интерферон и рибавирин. При ХХ-В никой от изследваните индекси не отчете намаляване на фиброзата 6 месеца след проведената терапия с пегилиран интерферон, а отношението АСТ/ АЛТ е трайно по-високо от изходното.
4. Тежестта на чернодробното увреждане (отразена чрез LDS) е висока при диагностицирането на остър вирусен хепатит тип А или В, в процеса на оздравяване тя бързо намалява. При пациенти с хроничен хепатит В и С, лекувани с пегилиран интерферон, тежестта на чернодробното увреждане, намалява значимо още на 6-ти месец от началото на интерфероновата терапия като тенденцията се задържа и шест месеца след приключването ѝ. При пациенти с С вирусна цироза, Child А, в края на лечението стойностите

на LDS намаляват общо при всички пациенти независимо от повлияването им от терапията.

5. Пациентите с чернодробна цироза и тежко чернодробно увреждане са с висок риск за фатален изход при едногодишно проследяване
6. При пациентите с остър вирусен хепатит А и В по-големият обем на черния дроб намалява в хода на проследяването. Той не се променя при ХХ-В и ХХ-С в различните етапи от интерфероновото лечение, въпреки намаляването на стойностите на LDS. При чернодробна цироза обемът е по-голям отколкото при здравите контроли, близък до този при пациентите с остър вирусен хепатит А и В и по-малък от този при хроничен хепатит В и С. Не установихме значима зависимост между стойностите на MELD и LDS и чернодробния обем при пациенти с чернодробна цироза.
7. Серумните нива на общите жлъчни киселини, като показател за билиарна транспортна функция, спаднаха по време на лечението на хроничен вирусен хепатит В и С и останаха пониски спрямо изходните и шест месеца след прекратяването му. При неотговорилите на лечение с комбинацията пегилиран интерферон, рибавирин, боцепревир пациенти, депурационната функция е нарушена.

Приноси с научно-приложен характер

1. Оценихме значението на скоровете за тежест и фиброза, както в естествения ход на болестта, така и по време на противовирусно лечение. Най-подходящ за проследяване в хода на лечението е LDS.
2. Проследихме промените в скоровете за неинвазивна оценка на фиброзата в хода на интерфероновото лечение едновременно при пациенти и с ХХ-В и с ХХ-С. Потвърди се идеята за негативната им промяна по време на лечение с пегилиран интерферон.
3. Проследихме и оценихме промяната на депурационната функция на черния дроб по време на лечение с пегилиран интерферон.
4. Оценихме обема на черния дроб във всички фази на чернодробното увреждане.

Публикации свързани с дисертационния труд

Статии

1. Krastev Z, D. Jeleв, K. Antonov, T. Petkova, E. Atanasova, N. Zheleva, B. Tomov, Y. Boyanova, L. Mateva. Ombitasvir, paritaprevir, ritonavir, dasabuvir and ribavirin in cirrhosis after complete destruction of hepatocellular carcinoma, *World J Gastroenterol*. 2016 Feb 28;22(8):2630-5
IF: 2,787 индивидуален IF: 0.309
2. Я. Боянова, Н. Желева, К. Антонов, Д. Желев, Л. Матева, З. Кръстев. Общите серумни жлъчни киселини като предиктор на ефекта от противовирусното лечение на хроничната хепатит В и С вирусна инфекция. *Българска Хепато-Гастроентерология*, кн. 2/ 2016, година XVIII: 27 - 29
3. Я. Боянова, К. Антонов, Д. Желев, Л. Матева, З. Кръстев. Серумен феритин и алфа 2 - макроглобулин в хода на лечение с интерферон на хроничен хепатит В и С. *Българска Хепато-Гастроентерология*, кн. 2/ 2016, година XVIII: 30 - 34

Абстракти, постери

4. Boyanova Y, K. Antonov, A. Aleksiev, O. Kosseva, D. Jeleв, L. Mateva, Z. Krastev, C. de Mey. Fluorescein isocol (NRL972) as an in vivo marker of liver dysfunction, *Journal of Hepatology* 2014, vol 60, supplement 1; S 289.
IF: 11,336 индивидуален IF: 1,417
5. Boyanova Y., K. Antonov, A., Aleksiev, O. Kosseva, D. Jeleв, L. Mateva, Z. Krastev, C de Mey. Evaluation of liver function in patients with hepatitis B infection – acute, chronic hepatitis and liver cirrhosis. Optimal management of hepatitis B virus infection. *EASL Special Conference*. 2014, Sept. 25-27, Athens, Greece. P09

6. Boyanova Y., K. Antonov, A. Aleksiev, D. Jeleв, L. Mateva, Z. Krastev, C. de Mey. Evaluation of liver function by NRL972-elimination during PEG-Interferon/RBV therapy in patients with CHC . VII Falk GASTRO-CONFERENCE, Challenges and Management of Liver Cirrhosis *October 10 – 11, 2014, Freiburg, Germany*
7. Boyanova Y., O. Kosseva, L. Mateva, Z. Krastev, C. de Mey. Quantitative functional tests in liver cirrhosis. 1st European Update Congress in Gastroenterology, Vienna 2014
8. Boyanova Y., D. Jeleв., K. Antonov, L. Mateva, Z. Krastev. Tenofovir in the treatment of chronic hepatitis L in dialysis : a case report. 1st European Update Congress in Gastroenterology, Vienna 2014
9. Желева Н., Я. Боянова, Д. Желев, К. Антонов, Л. Матева, З. Кръстев. Жлъчни киселини по време на лечение с Пегилиран интерферон, Рибавирин и Боцепревир. National Conference of Gastroenterology with International Participation, June 2016, Golden Sands, Varna, Bulgaria, Abstract Book, p. 59
10. Желев Д., Р. Иванова, Я. Боянова, К. де Мей, Л. Матева, З. Кръстев. Интерферон базирана терапия намалява жлъчните киселини при хроничен хепатит В и С. National Conference of Gastroenterology with International Participation, June 2016, Golden Sands, Varna, Bulgaria, Abstract Book, p. 60 – 61
11. Д. Кръстева, М. Петкова, Н. Желева, Я. Боянова, Е. Атанасова, Ц. Маринова, К. Антонов, Д. Желев, Л. Матева, З. Кръстев. Динамика в маркерите за неинвазивна оценка степента на чернодробно увреждане при лекувани с ДДАС пациенти с хроничен хепатит С. II Национална конференция по

хепатология. 02 - 03.12.2016 г. София, България.
Постер

Участие в монографии

12. Боянова Я., З. Кръстев. Чернодробна недостатъчност и тежест на чернодробното увреждане. В: Поведение, алгоритми, класификации в гастроентерологията. (под ред. на проф. З. Кръстев), Иван Сапунджиев-ЕООД, Кюстендил, 2012, 364-372

13. Матева Л., Я. Боянова. Първична билиарна цироза. В: Поведение, алгоритми, класификации в гастроентерологията. (под ред. на проф. З. Кръстев), Иван Сапунджиев-ЕООД, Кюстендил, 2012, 450-459

Корекции към глава „Материал и методи”

Статистически методи

Използвахме следните статистически методи за оценка на достоверността на получените резултати: определяне на дескриптивни величини (средна стойност, медиана, стандартно отклонение, минимална и максимална стойност); параметричен Student (t-test) за сравнение средните аритметични стойности на две независими групи величини; корелационен анализ за изчисляване на коефициент на линейна корелация (Pearson). Данните бяха обработени статистически чрез програмата Excel от пакета Microsoft Office за Windows.