



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ ГР. СОФИЯ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

КАТЕДРА ПО ПЕДИАТРИЯ

д-р Мила Жекова Байчева

ЧЕРНОДРОБНО УВРЕЖДАНЕ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗА

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд

за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“

Научна специалност: „Педиатрия“

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ

проф. д-р Гургана Петрова Стоянова, дм

София

2023

Дисертационният труд е разработен върху 186 страници, съдържа 108 фигури и 10 таблици. Библиографията включва 307 източника, от които 31 на кирилица и 276 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита на Катедрен съвет към Катедрата по Педиатрия, Медицински Университет – София.

Дисертантът работи в Клиника по гастроентерология към Специализирана болница за активно лечение по детски болести “Проф. Иван Митев“ – ЕАД, гр. София.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на **26.09.2023 г.** от 14.00 часа в Аудиторията на СБАЛДБ “Проф. Иван Митев“ – ЕАД, гр. София,, бул. „Акад. Иван Гешов“ №11, пред научно жури в състав:

Проф. Иван Литвиненко, дм

Проф. Даниела Авджиева-Тзавелла, дм

Проф. Миглена Георгиева, дм

Проф. Ружа Панчева-Димитрова, дм

Доц. Йорданка Узунова, дм

Материалите по защитата са на разположение в Деловодството на Катедра по Педиатрия и в Отдел Наука на Медицински Факултет, Медицински Университет – София.

СЪДЪРЖАНИЕ

I. УВОД.....	5
II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ.....	7
III. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ.....	9
1. Пациенти	9
1.1. Ретроспективно проучване.....	9
1.2. Проспективно проучване.....	9
2. Методи	9
3. Статистически методи	12
IV. РЕЗУЛТАТИ.....	14
1. По задача 1.....	14
2. По задача 2.....	26
3. По задача 3.....	31
4. По задача 4.....	39
5. По задача 5.....	43
6. По задача 6.....	47
7. По задача 7.....	52
8. По задача 8.....	67
V. ОБСЪЖДАНЕ.....	68
VI. ИЗВОДИ	83
VII. ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.....	85
VIII. ПУБЛИКАЦИИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.....	86

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

АБПА – алергична бронхопулмонална аспергилоза

АЛАТ – аланинаминотрансфераза

АСАТ – аспаргатаминотрансфераза

БДО – бронходилататорен тест за оценка на отговора

БОС – бронхообструктивен синдром

ГГТ – гамаглутамилтрансфераза

ИЗЗД – инсулинозависим захарен диабет

ИТМ – индекс на телесна маса

КХП – кратка характеристика на продукта

МВ – муковисцидоза

МИ – мекониум илеус

ОГТТ – орален глюкозо-толерантен тест

ПНД – пренатална диагноза

ПХ – порталната хипертония

ФИД – функционално изследване на дишането

ATS – American Thoracic Society (Американско торакално общество)

CFLD – cystic fibrosis-related liver disease (чернодробно увреждане при МВ)

CFTR – cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (трансмембранен регулатор на проводимостта при муковисцидоза)

CFTRm – CFTR modulators (модулатори)

EBV – Epstein-Barr virus (Епщайн- Бар вирус)

ECFS – European cystic fibrosis society (Европейско общество за МВ)

ERS – European Respiratory Society (Европейско респираторно общество)

FEV1 – Forced expiratory volume in 1 second (форсиран експираторен обем за 1 секунда)

MLPA – multiplex ligation-dependent probe amplification (мултиплексен лиганс-зависима сондова амплификация)

MSSA – Methicillin sensitive staphylococcus aureus (метицилин чувствителен златист стафилокок)

MRSA – Methicillin resistant staphylococcus aureus MRSA (метицилин резистентен златист стафилокок)

I. УВОД

Муковисцидозата (МВ) е комплексно мултисистемно автозомно-рецесивно генетично заболяване, при което са засегнати функциите на дихателната система, храносмилателния тракт и всички екзокринни жлези. Заболяването се дължи на мутация в гена за регулатора на трансмембрания транспорт при МВ (CFTR – cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), чиято основна функция е да регулира обема на течностите по епителната повърхност чрез секреция на хлориди и потискане абсорбцията на натрий. Поради абнормния транспорт на електролити и вода в апикалния край на клетките, най-честата изява при МВ е прогресиращо белодробно заболяване и хронична диария, свързана с екзокринна панкреасна недостатъчност.

Чернодробното увреждане при МВ (Cystic fibrosis-related liver disease (CFLD) е една от основните причини за смърт при засегнатите индивиди, въпреки че тежките форми рядко се изявяват преди пубертета. След кардио-респираторните проблеми и трансплантационните усложнения, чернодробното заболяване е трета водеща причина за смърт, отговаряща за 2.5% от общата смъртност при МВ. CFLD се определя от патогенезата, свързана с подлежащите нарушения на CFTR на ниво холангиоцити, а вероятно и други фактори – модифициращи гени и епигенетични механизми. Морфологичните промени и клиничната изява са разнообразни, като основна хистологична характеристика остава фокалната билиарна фиброза, която най-често е безсимптомна. В черния дроб е налице

хипервискозитет на жлъчката, обструкция на жлъчните канали, възпалителни промени и фокална фиброза. Порталната хипертония (ПХ), като усложнение на билиарната цироза или в резултат на порто-синусоидална съдова болест, играе важна роля в прогресията на чернодробното увреждане, малнутрицията, инфекциозните усложнения и смъртността при CFLD.

Неонаталният скрининг за МВ е рутинно въведен в много Европейски държави. Въпреки това, идентифицирането на пациенти в риск да развият чернодробно увреждане остава основен клиничен и диагностичен проблем. Липсват ясни генотип-фенотип корелации. Някои фактори все пак се асоциират с чернодробно увреждане, например мекониум илеус, но предразполагащата му роля все още се уточнява.

В диагностичен план ехографското изследване на хепатобилиарната система заема основно място в установяването и мониторирането прогресията на чернодробното увреждане. Въвеждат се и нови методики за проследяване на пациентите, търсят се ранни прогностични маркери, дефинират се диагностични алгоритми.

Целта на лечението при МВ е да се поддържат нормални функции на засегнатите органи. Комплексният подход, подобряването на грижите и новите терапевтични възможности при МВ допринесоха за увеличаване продължителността и качеството на живот на тези пациенти.

II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

ЦЕЛ

Основната цел на настоящия труд е да се дефинират клиничните и лабораторни характеристики, диагностичния и терапевтичен подход, протичането и прогностичните маркери при пациенти с МВ и чернодробно увреждане.

ЗАДАЧИ

1. Да се анализират антропометрични, клинични, лабораторни и молекулярно-генетични показатели при пациентите с МВ. Да се характеризира клиничната изява, довела до диагностициране на заболяването.
2. Да се анализира средната възраст и клинична изява при поставяне на диагнозата в условията на липсващ масов неонатален скрининг за МВ.
3. Да се опишат честотата и характеристиките на чернодробното увреждане при пациентите с МВ.
4. Да се оцени корелацията между състоянието на черния дроб при пациентите с МВ и тяхната клинична изява, лабораторни показатели, ехографска находка и терапия.
5. Да се потърсят зависимости между чернодробното увреждане при МВ и тежестта на белодробно засягане, прогресията на заболяването и възникване на усложнения.

6. Да се потърсят зависимости при пациенти с МИ и МВ. Да се проучи ролята на МИ за изявата и тежестта на чернодробното увреждане.
7. Да се проследи чернодробния статус и показатели на пациенти на лечение с CFTR-модулатори.
8. Да се предложи диагностично-терапевтичен алгоритъм за навременна оценка на състоянието на черния дроб и адекватно лечение при пациентите с МВ.

III. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

1. ПАЦИЕНТИ

В дисертационния труд са включени две проучвания:

1.1. Ретроспективно проучване: Включени са 167 пациента с диагностицирана МВ, които се проследяват и лекуват в Експертен център за пациенти с муковисцидоза към УМБАЛ „Александровска“ ЕАД. Обхванат е период от 7 години – от януари 2015 до декември 2021 година.

1.2. Проспективно проучване: Включени са 82 пациента с диагностицирана МВ, които се проследяват и лекуват в Експертен център за пациенти с муковисцидоза към УМБАЛ „Александровска“ ЕАД, и са на терапия с CFTR модулатори (CFTRm) от поне една година. Обхванат е период от 3 години и 6 месеца – от януари 2020 до юни 2023 година.

2. МЕТОДИ

Във връзка с **ретроспективното проучване** е проведен анализ на медицинската документация на 167 пациента с МВ на възраст от 0 до 64 години към Експертен център по муковисцидоза при УМБАЛ „Александровска“ ЕАД за периода от януари 2015 до декември 2021 година. За пациентите е събрана подробна анамнеза и е описан физикалния статус при поставяне на диагнозата, както и при проследяване: фамилност; данни за бременността и раждането; данни за неонаталния период; клинична изява с начало на симптомите и ход на заболяването – първи симптоми, диагностициране на пациента с

потен тест и/или генетично-молекулярен анализ, засегнати органи и системи при поставяне на диагнозата; минали заболявания; придружаващи заболявания; антропометрични данни; физикален статус по органи и системи. Систематизирани са данните от проведените изследвания: хематологични, биохимични, имунологични показатели; резултати от потен тест; генетичен анализ; микробиологични резултати; функционално изследване на дишането (ФИД); образни изследвания, както и данните за провежданото лечение: ензимзаместителна терапия с панкреасни ензими; антибиотици; инхалаторна терапия; физиотерапия; лечение с урсодехсохилова киселина. За пациентите са събрани и данните за настъпили усложнения, продължителност на живота и причина за смъртта: пневмоторакс; хемоптиза; тежка дихателна недостатъчност; алергична бронхопулмонална аспергилоза (АБПА); чернодробно увреждане (CFLD); диабет.

Във връзка с **проспективното проучване** е проведен анализ на 82 пациента с диагностицирана МВ, които се проследяват и лекуват в Експертен център за пациенти с муковисцидоза към УМБАЛ „Александровска“ ЕАД, и са на терапия с CFTR модулатори. Обхванат е период от 3 години и 6 месеца – от януари 2020 до юни 2023 година. За пациентите е събрана подробна анамнеза и е описан физикалния статус при поставяне на диагнозата и при започване на лечението, систематизирани са данните от проведените на пациентите изследвания, провежданото лечение и развитието на заболяването.

Потният тест по стандартния метод на Гибсон и Кук е проведен при всички пациенти за доказване на заболяването, а впоследствие и за проследяване на ефект от лечение с CFTRm.

Генетичният анализ на пациентите включва анализ на CFTR гена, включително анализ на вътрегенните преаранжировки и интронни последователности, а за някои пациенти молекулярният анализ е допълнен и с паралелно секвениране. Първоначално повечето пациенти са изследвани със секвениране по Сангер на определени CFTR екзони. Описани са съобразно GenBank NM_00492.3 (CFTR). В случаите със секвениране на целия кодиращ CFTR гена регионе използвана MiSeq System™ (Illumina, USA). При необходимост някои позитивни случаи са потвърдени допълнително с таргетен анализ по Сангер. При някои от пациентите е приложен и multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) анализ. Патогенността на мутациите е анализирана според базата данни CFTR2 www.cftr2.org.

Микробиологичният анализ е проведен съгласно стандартен протокол за микробиологично изследване на пациенти с МВ. За идентификация на изолираните щамове са използвани продукти и системи Crystal BD BBL (BBL; Becton, Dickinson, Germany) и RapID System Remel Thermo Fisher Scientific (Remel, Thermo Fisher Scientific Remel Products; Santa Fe, USA). Антибиограма за чувствителност е изработена по дисково-дифузионния метод Kirby-Bauer.

Функционално изследване на дишането (ФИД) с извършване на бронходилататорен тест за оценка на отговора (БДО) при постъпване в клиниката, в съответствие със световните стандарти (ATS/ERS). Спирометриите са проведени в Кабинета за изследване на дихателните

функции на Клиника по Педиатрия, УМБАЛ “Александровска” с MASTERSCREEN PNEUMO SPIROMETER’98 (Care Fusion).

Ехографията на коремни органи е диагностичен метод за определяне на анатомични особености, размери и патологични изменения. Изследването е неинвазивно и безболезнено, относително бързо и достъпно, не се използва йонизираща радиация, което го прави безопасно за всички възрасти. Доплеровото изследване на кръвотока дава възможност за оценка на чернодробните съдове и индивидуалните характеристики в норма и патология. Индикациите включват скрининг и проследяване при пациенти с чернодробно увреждане при муковисцидоза, наличие на огнищни процеси, нарушения на кръвотока, спленомегалия, портална хипертония и заболявания на жлъчния мехур.

3. СТАТИСТИЧЕСКИ МЕТОДИ

Статистическият анализ на суровите данни беше извършен с програма Software package for statistical analysis (SPSS®), IBM 2021, версия 26 (2021) и Excel (v.2013). Графичните изображения, са изготвени основно с помощта на Excel и на SPSS v.26. Анализът на данните включва:

- **Дескриптивна статистика.** Използвани са методите за описание на демографската и клинична характеристика на пациентите, както и за изследваните лабораторни и функционални параметри. За представяне на категорийни данни са използвани абсолютен брой и относителен дял, докато качествените са представени чрез показателите на централната тенденция и разсейването.

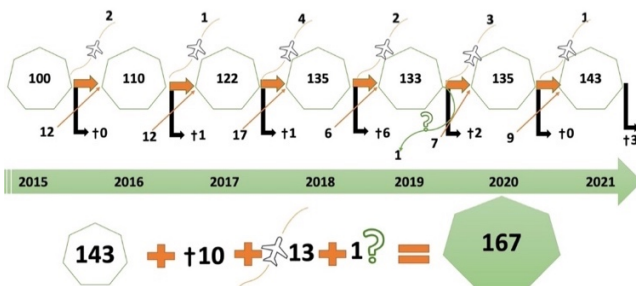
- **Тестове за определяне нормалността на разпределението** (Колмогоров-Смирнов, Шапиро-Уилкс). Тестовете са използвани за проверка дали данните за количествените променливи са с нормално разпределение, като е прилаган единият или другият тест, в зависимост от обема на извадките. Формата на разпределението определя преценката дали ще бъдат използвани параметрични или непараметрични тестове за сравнение на извадки, както и кои характеристики на централната тенденция и разсейването ще бъдат използвани за описателно представяне на изходните данни.
- **Тестове за сравняване на количествени показатели в различните групи** (сравняване на средни – means). При сравняването на две групи използвахме T-test при нормално разпределение и Mann-Whitney при разпределение, различно от нормалното. При сравняване на повече от две групи – ANOVA – post-hoc-analysis или съответно Kruskal-Wallis test.
- **Корелационен анализ.** Използвахме корелационен анализ – между категорийни признаци (метод на χ - квадрат при повече от две групи на една от променливите и Fisher's Exact test при таблици с размерност 2×2); между категорийни и количествени признаци (Дисперсионен анализ – ANOVA) и между количествени признаци (корелационен и регресионен анализ) за определяне наличието на връзка (с асоциативен или причинно-следствен характер) между два или повече показателя, каква е нейната сила, форма и посока. За ниво на значимост бе избрано $\alpha=0.05$, т.е. при стойности на $p < \alpha$ се отхвърля нулевата хипотеза.

IV. РЕЗУЛТАТИ

Задача 1. Да се анализират антропометрични, клинични, лабораторни и молекулярно-генетични показатели при пациентите с МВ. Да се характеризира клиничната изява, довела до диагностициране на заболяването.

В ретроспективното проучване са включени 167 пациента с диагностицирана МВ, които се проследяват и лекуват в Експертен център за пациенти с МВ към УМБАЛ „Александровска“ ЕАД. Обхванат е период от 7 години – от януари 2015 до декември 2021 година, през който 10 пациента са починали, 13 са напуснали страната и отпадат от проследяване, 1 пациент е изгубен от проследяване. Ново диагностицираните пациенти са с относително постоянен брой. Дизайнът на проучването показва динамиката на наблюдаваната кохорта и относителната ѝ стабилност (Фигура 1). В табличен вид са представени данните от анализа за цялото ретроспективно проучване по възраст, пол и отпадналите при проследяване пациенти (Таблица 1).

Дизайн на ретроспективния анализ

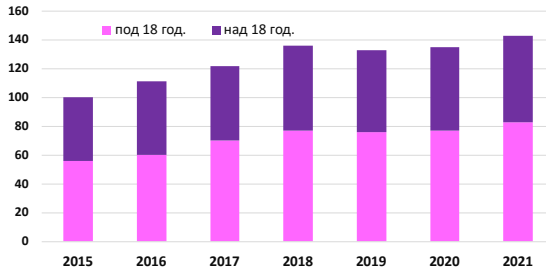


Фигура 1. Дизайн на ретроспективното проучване.

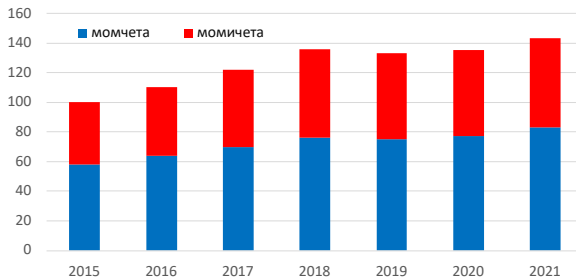
Таблица 1. Пациенти по брой, възраст, пол и отпаднали от проучването.

	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Общо
Под 18 год.	56	60	70	77	76	77	83	93
Над 18 год.	44	51	52	59	57	58	60	74
Момчета	58	64	70	76	75	77	83	95
Момичета	42	46	52	60	58	58	60	72
Общ брой	100	110	122	136	133	135	143	
Починали	0	1	1	6	1	0	3	
Напуснали	2	1	4	2	3	1	0	
БългARIA								
Изгубени от проследяване	0	0	0	0	1	0	0	
Нови		12	12	17	6	7	9	

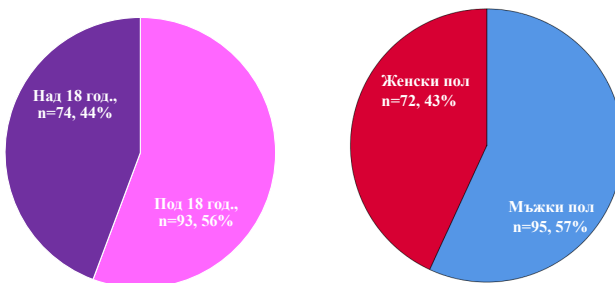
Възрастта на пациентите в проучването е основен показател, като се има предвид, че МВ е заболяване с традиционно лимитирана продължителност на живота. В България пациентите над 18 години са възрастни. Прави впечатление, че съотношението деца/възрастни варира между 56% и 58% в полза на децата, без статистически значима разлика през годините $p > 0,5$ (Фигура 2). Съотношението на пациентите по пол варира между 42% и 44% момичета, без статистически значима разлика през годините $p > 0,5$ (Фигура 3). Обобщено данните са представени на Фигура 4.



Фигура 2. Съотношение деца/възрастни през годините.

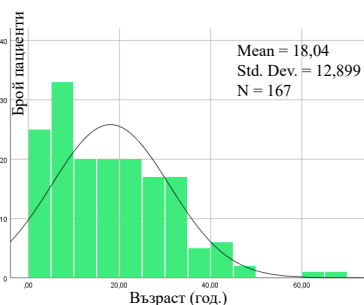


Фигура 3. Съотношение момчета/момичета през годините.

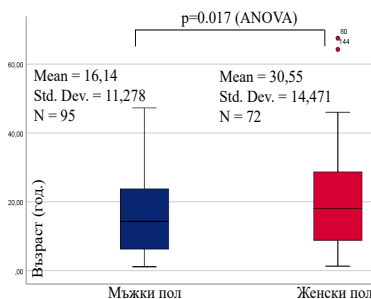


Фигура 4. Разпределение на пациентите в проучването по възраст и пол.

Средната възраст на пациентите в проучването към момента на анализа е 18,04 години – от 1,13 до 67,5 години. Пациентите от женски пол са с около 4 години по-голяма средна възраст, което е сигнификантно (ANOVA $p= 0,017$). Медианата също е в полза на момичета с над 3 години разлика. Тези данни са по-ниски от средните за Европа, където средната възраст на пациентите в регистрите за МВ е около 25 години (Фигури 5 и 6).

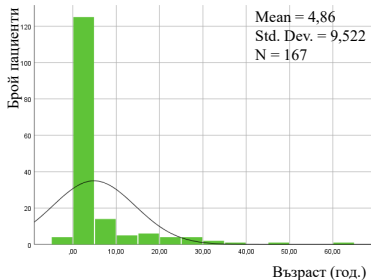


Фигура 5. Брой на пациентите по възраст

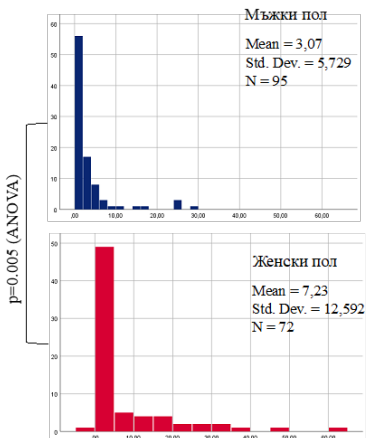


Фигура 6. Брой на пациентите по възраст и пол.

На фигури 7 и 8 е представена средната възраст на диагноза, която е 4,86 години (0-64,3), както и разпределението по пол. Момчетата се диагностицират по-рано с около 4 години, като разликата е статистически значима и сигнификантна. Независимо от това, възрастта, при която пациентите се диагностицират, е по-висока от средната за Европа, като водеща причина е липсата на национален неонатален скрининг за МВ. Това забавя навременното започване на лечение и е рисков фактор за възникване на усложнения и по-лоша прогноза.

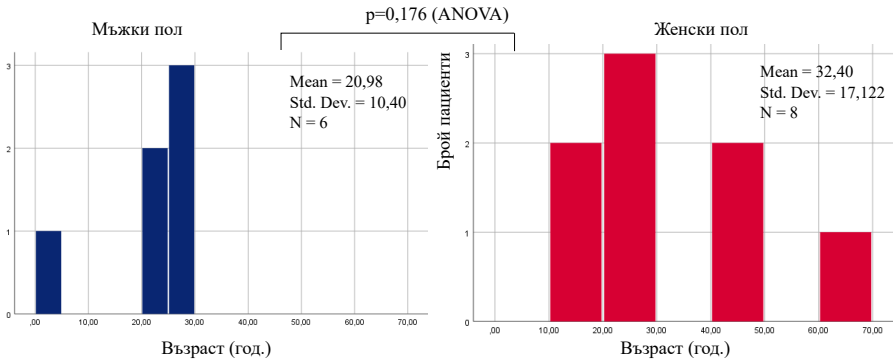


Фигура 7. Възраст при поставяне на диагнозата на пациентите.



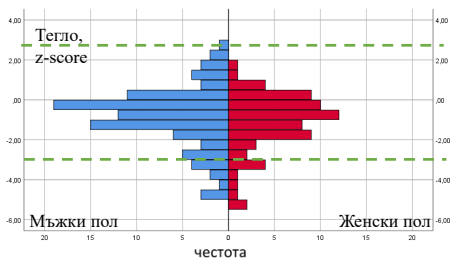
Фигура 8. Възраст в зависимост от пола при поставяне на диагнозата.

Средната възраст на смърт при болните от МВ е 27,51 години (0,58-63,5). Разпределена по пол, тя е значително по-ниска при пациентите от мъжки пол. Въпреки, че данните от анализа показват липса на статистически значима разлика (ANOVA $p=0,176$), трябва да се има предвид малкия брой на починалите пациенти спрямо цялата група анализирани (Фигура 9). Това са 6 момчета и 8 момичета. При едно от децата причина за смъртта не е основното заболяване. Средната възраст на смърт при пациенти с МВ за Канада за 2021 година е 34 години, т.е. все пак можем да направим извода, че женският пол е свързан с повишена устойчивост. Причините не са установени. Въпреки това, в общ план относно възрастта на смърт изоставяме чувствително в сравнение с големите страни.

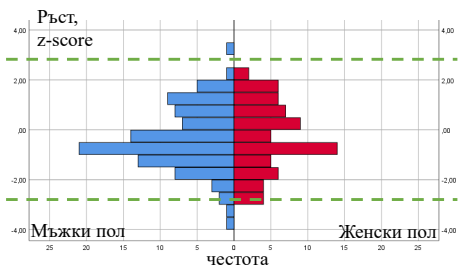


Фигура 9. Средна възраст на смърт в зависимост от пола.

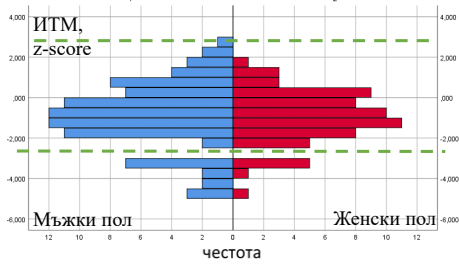
На следващите фигури са представени антропометричните показатели на пациентите от проучването и разпределението им по пол. Данните са за z-score (стандартни отклонения за възрастта) за тегло (Фигура 10), ръст (Фигура 11) и ИТМ (Фигура 12) и показват, че голяма част от пациентите са под $-2,5$ стандартни отклонения за теглото и по-малко за ръст.



Фигура 10. Антропометрични показатели – тегло (z-score) по пол.

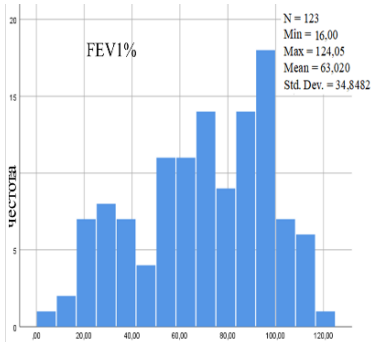


Фигура 11. Антропометрични показатели – ръст (z-score) по пол.

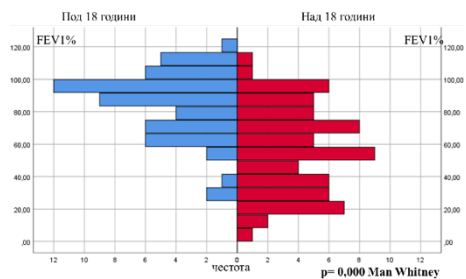


Фигура 12. Антропометрични показатели – ИТМ (z-score) по пол.

На фигури 13 и 14 са представени данни за белодробната функция на пациентите, оценена чрез изследване на FEV1. Вижда се броя пациенти с различни стойности на показателя, като честотата на пациентите с нормални и почти нормални стойности е най-голяма (Фигура 13). При сравняване на FEV1 по възраст прави впечатление, че очаквано белодробната функция на по-големите пациенти е по-лоша, което е знак за напреднало заболяване (Фигура 14).



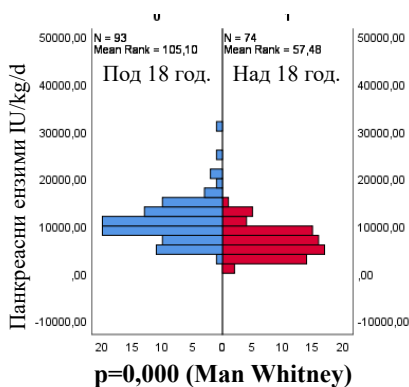
Фигура 13. FEV1 и честота на нарушенията по групи.



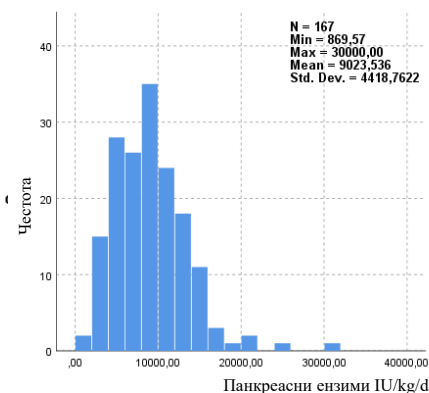
Фигура 14. FEV1 по възраст.

На фигура 15 е показана зависимост на дневните нужди от панкреасни ензими спрямо възрастта при деца и възрастни. При децата нуждите са по-големи, като разликата е статистически значима (Фигура 15). Максималната доза е била 30000 IU/kg/d, средно около 10000 IU/kg/d. От практиката можем да заключим, че пределно допустима доза няма и терапията се дозира според нуждите.

На следващата фигура нуждите от ензимзаместителна терапия са представени като честота. Най-голяма е популацията с нужди около средните, а именно 10000 IU/kg/d (Фигура 16).



Фигура 15. Нужди от ензимзаместителна терапия по възраст. Дозата на панкреасните ензими е представена в IU/kg/d.



Фигура 16. Нужди от ензимзаместителна терапия по възраст (IU/kg/d).

На следващите две фигури са представени резултати от молекулярно-генетичния анализ на пациентите в проучването (Фигура 17 и Фигура 18). На фигура 17 са дадени всички установени мутации

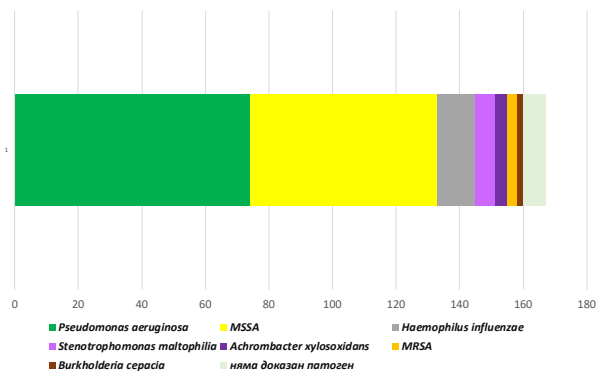
различни не-F508del мутации съставляват останалите 19%. Тези данни са изключително важни с оглед включване на пациентите на терапия с CFTRm.

В таблица 2 са представени мутациите на пациентите и тяхното алелно представяне, както и процентното им съотношение в групата. За F508del то е 57,78%, следвано от G542X – 3,89% и N1303K – 3,29%.

Таблица 2. Най-чести мутации и алелно представяне в кохортата.

Мутации	Брой алели	Процентно съотношение
F508del	193	57,78
G542X	13	3,89
N1303K	11	3,29
R347P	8	2,40
Q220X	7	2,10
2184insA	7	2,10
W1282X	5	1,50
2183AA->G	4	1,20
del 18-20	4	1,20
C276X	4	1,20
2789+5G>A	4	1,20
3849+10kbC->T	4	1,20
621+1G->T	4	1,20

На фигура 19 и в таблица 3 са представени резултати от микробиологично изследване на хрчка и процентното съотношение на бактериалните щамове.



Фигура 19. Резултати от микробиологично изследване на хрчка и процентно съотношение на бактериалните щамове.

Таблица 3. Микробиологични резултати и полово разпределение.

	Да	Не	Момчета да	Момичета да	p (Chi-square)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	68	99	35	33	0,171
MSSA	59*	109	35	24	0,691
интермитентно MSSA	17		10	7	0,617
хроничен MSSA	42		25	17	0,699
<i>Haemophilus influenzae</i>	12	155	10	2	0,090
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	5	162	4	1	0,072
<i>Achrombacter xylosoxidans</i>	3	164	2	1	0,592
<i>Burkholderia cepacia</i>	1	166	1	0	0,569
MRSA	3	164	2	1	0,592
общо микробиологична позитивна проба	149	18	87	62	0,610

В най-голям процент очаквано се установява наличие на *Pseudomonas aeruginosa* (68/40,7%), следвано от *Methicillin sensitive staphylococcus aureus* (MSSA) (59/37%), *Haemophilus influenzae* (12/7,6%) и други. В много малък брой от случаите не се доказва патоген при проведеното микробиологично изследване. Повече момчета са с положителни резултати за патогени, характерни за МВ, но разликите не са статистически значими.

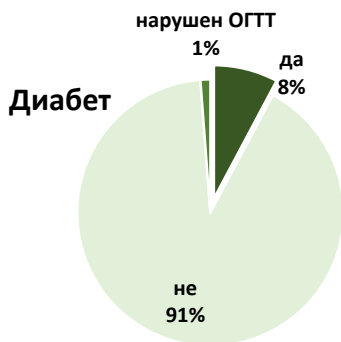
На следващите четири фигури (Фигури 20-23) са показани някои усложнения при пациентите с МВ и процентното им съотношение от общата група пациенти. Представени са последователно хемоптиза (Фигура 20), пневмоторакс (Фигура 21), диабет (Фигура 22) и алергична бронхопулмонална аспергилоза (АБПА) (Фигура 23). В кохортата има и една пациентка с аденокарцином, която не може да обособи отделна графика.



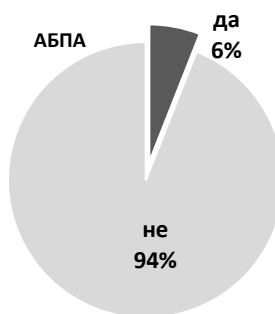
Фигура 20. Усложнения при МВ – хемоптиза



Фигура 21. Усложнения при МВ – пневмоторакс



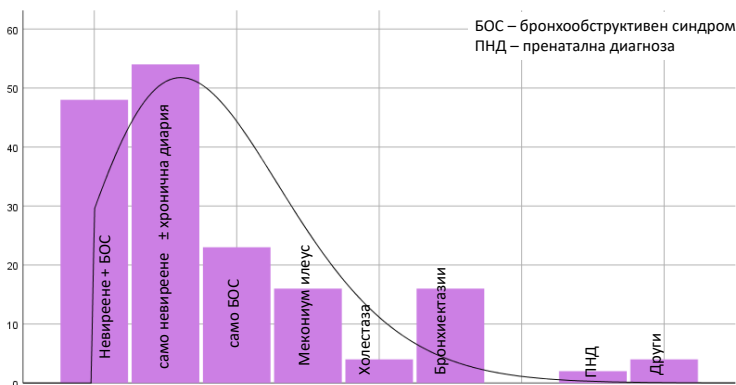
Фигура 22. Усложнения при МВ – диабет



Фигура 23. Усложнения при МВ – АБПА

Задача 2. Да се анализира средната възраст и клинична изява при поставяне на диагнозата в условията на липсващ масов неонатален скрининг за МВ.

На фигура 24 са представени най-честите клинични изяви, които стават повод за диагностициране на заболяването. Най-често това са лошото наддаване на тегло (невиреене) и наличието на хронична диария. На второ място са пациентите с бронхообструктивен синдром (БОС) и неvirеене, а тези с изява на предимно белодробни симптоми са на трето място. Мекониум илеусът и бронхиектазиите са други причини за поставяне на диагнозата МВ. С най-малък процент все още са пациентите, получили своята диагноза чрез пренатално изследване. По-рядко в стълб „други“ попадат един пациент с хроничен панкреатит, един пациент с болна от МВ сестра, диагностициран насочено и рано, и един пациент с бъбречна недостатъчност (Фигура 24 и Таблица 4).



Фигура 24. Честота на клиничната изјава по повод за диагностициране.

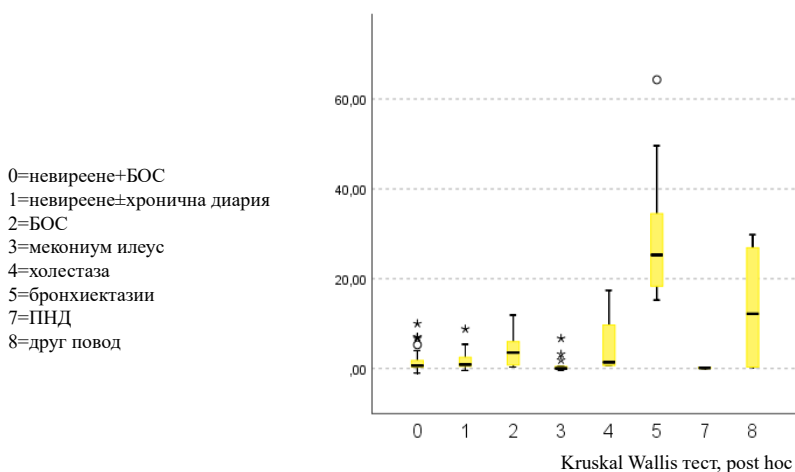
Таблица 4. Повод за диагностициране – общ број и разпределение по пол.

	Общ број	Момчета	Момичета	p (chi-square)
Невиреене + БОС	48	29	19	0.077
Невиреене±хронична диария	54	35	19	
БОС	23	11	12	
Мекониум илеус	16	11	5	
Холестаза	4	2	2	
Бронхиектазии	16	4	12	
Пренатално диагностицирани	2	1	1	
Други	4	2	2	
<hr/>				
Всички с БОС	71 (42,5%)	40	31	0.490973
Всички с невиреене	102 (61,1%)	64	38	

От таблицата е видно, че повеќе момчета се диагностицират с мекониум илеус, а повеќе момичета – с бронхиектазии, но разликите не

достигат статистическа значимост ($p > 0.05$, Chi-square). Тези разлики може и да са свързани с различната възраст на диагностициране, а голяма част от пациентите с бронхиектазии се диагностицират и като възрастни.

Фигура 25 показва възрастта на поставяне на диагноза спрямо повода за диагностициране. Резултатите от анализа показват сигнификантни различия ($p=0,000$). Очаквано, пациентите с пренатално поставена диагноза са най-малки по възраст, следвани плътно от тези с МИ.



Фигура 25. Възраст на поставяне на диагноза спрямо повода за диагностициране.

Статистически значима разлика е налична в групата на МИ спрямо всички други групи, освен пациентите с пренатална диагноза (ПНД). Сигнификантна е разликата и между пациентите само с гастроинтестинални симптоми и тези само с белодробни симптоми (групи 1 и 2). Когато изявата на заболяването е само БОС, диагнозата

закъснява спрямо пациентите с хронична диария или спрямо тези с хронична диария и БОС (Таблица 5).

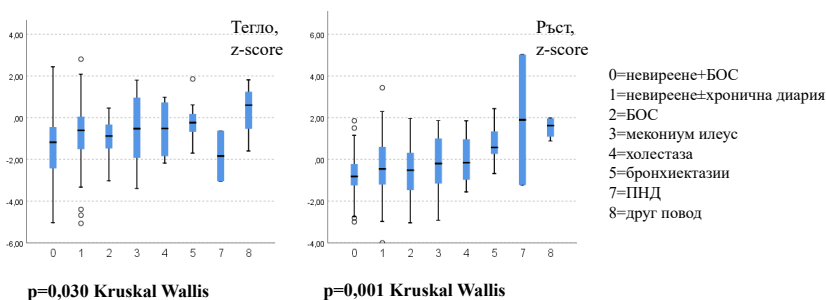
Антропометричните показатели (z-score за тегло и ръст) варират спрямо повода за поставяне на диагнозата, като в анализираната група разликите са статистически значими (Фигура 26).

Таблица 5. Статистически значими различия във възрастта на диагнозата по групи симптоми за поставяне на диагнозата.

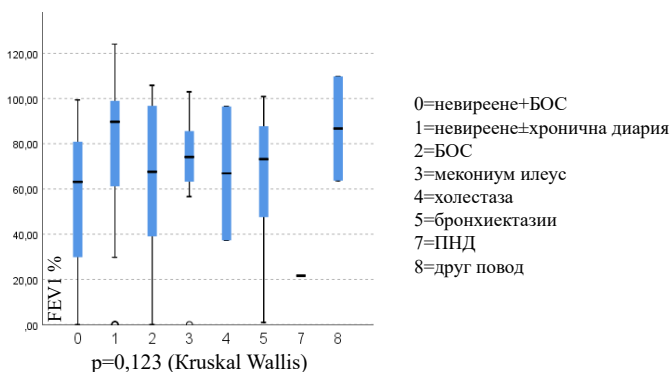
Повод за диагностициране – различни групи	p (междугрупово сравнение)
ПНД vs. БОС	0,016
ПНД vs. бронхектазии	0,000
Мекониум илеус vs. невиреене + БОС	0,010
Мекониум илеус vs. невиреене ± хронична диария	0,001
Мекониум илеус vs. други	0,017
Мекониум илеус vs. холестаза	0,016
Мекониум илеус vs. БОС	0,000
Мекониум илеус vs. бронхектазии	0,000
невиреене + БОС vs. БОС	0,004
невиреене + БОС vs. бронхектазии	0,000
невиреене ± хронична диария vs. БОС	0,035
невиреене ± хронична диария vs. бронхектазии	0,000
други vs. бронхектазии	0,028
холестаза vs. бронхектазии	0,030
БОС vs. бронхектазии	0,001

На фигура 27 е представена оценката на белодробната функция чрез FEV1 според повода за поставяне на диагнозата МВ. Вижда се, че белодробните показатели не зависят от повода на диагноза.

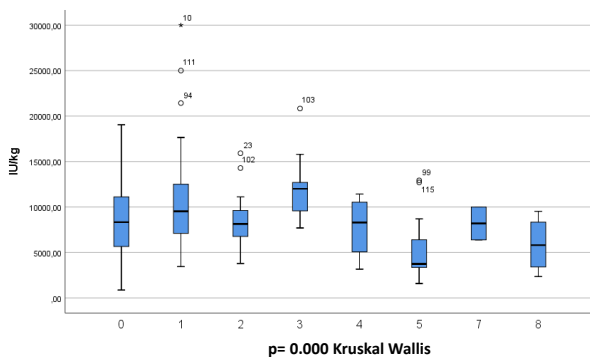
Интересни са данните за количеството ензими при различите групи в зависимост от повода за диагноза (Фигура 28). Най-високи са нуждите при пациенти с МИ, което отново потвърждава, че тази група е с по-тежко протичане и изразена екзокринна панкреасна инсуфициенция.



Фигура 26. Антропометрични показатели спрямо повода за диагноза.



Фигура 27. FEV1 според повода за диагноза.

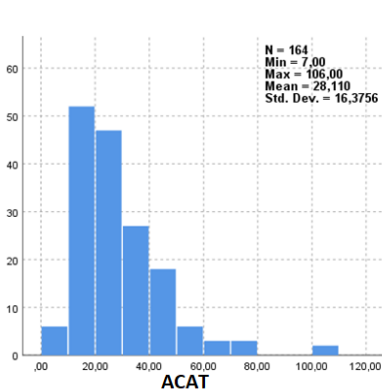


Фигура 28. Нужди от ензимзаместителна терапия. Количество ензими спрямо повода за диагноза. Дозата на панкреасните ензими е представена в IU/kg/d.

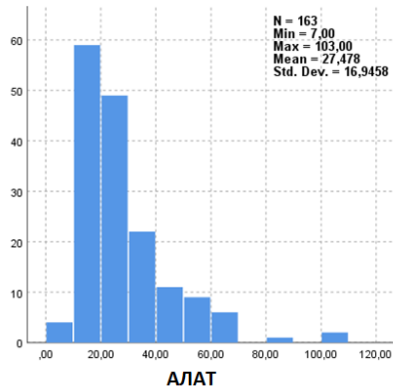
Задача 3. Да се опишат честотата и характеристиките на чернодробното увреждане при пациентите с МВ.

На следващите три фигури са представени графики с лабораторните показатели АСАТ (Фигура 29), АЛАТ (Фигура 30) и ГГТ (Фигура 31). Вижда се броят изследвани пациенти (N), както и минимална, максимална и средна стойност на съответния показател. Повечето пациенти са с нормални показатели за АСАТ, АЛАТ и ГГТ.

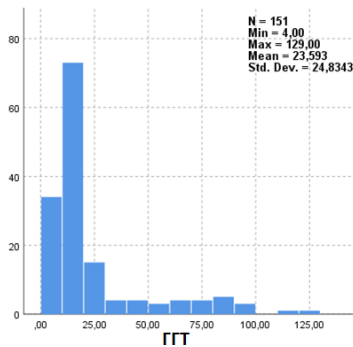
На фигура 32 е представена честотата на CFLD в изследваната кохорта пациенти с МВ, която е 51%. Виждат се и видовете чернодробно увреждане – CFLD без цироза, CFLD с цироза без портална хипертония (ПХ) и CFLD с цироза и ПХ, според международно приетите стандарти.



Фигура 29. Лабораторни показатели – АСАТ.



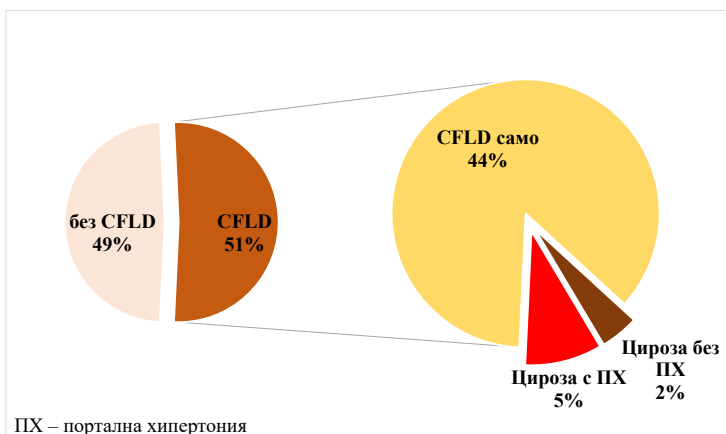
Фигура 30. Лабораторни показатели – АЛАТ.



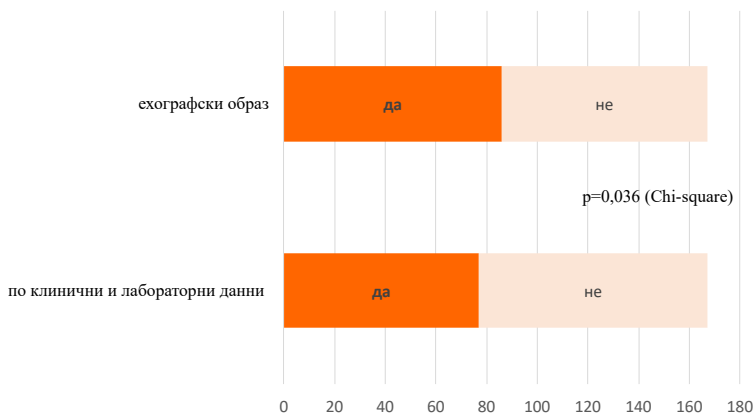
Фигура 31. Лабораторни показатели – ГТТ.

Проследяването на пациентите с CFLD включва различни методи, но ехографското изследване е основно. На фигура 33 е представен сравнителен анализ на диагностичните възможности – ехография срещу клинични и лабораторни данни. Ехографското изследване е с много по-голяма диагностична стойност (статистически значима) и е задължително при проследяване на пациентите с МВ за

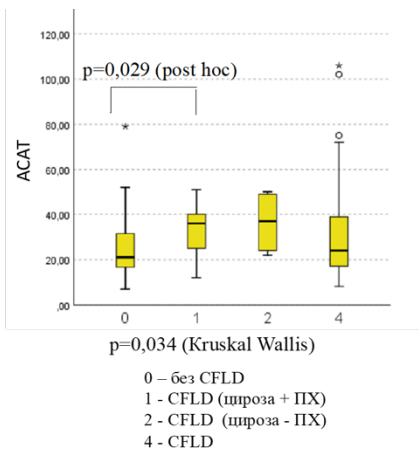
ранно откриване и мониториране на CFLD. На снимка 1 са представени ехографски находки от проучванията, които показват различна структура на черния дроб при CFLD, спленомегалия при ПХ и Доплер изследване на съдовете за оценка степента на CFLD.



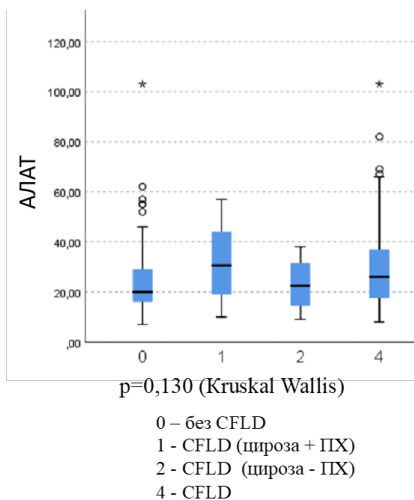
Фигура 32. CFLD и видове чернодробно увреждане при пациентите с MB.



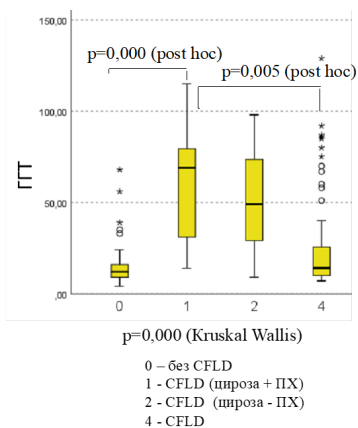
Фигура 33. Методи на проследяване на пациентите с CFLD.



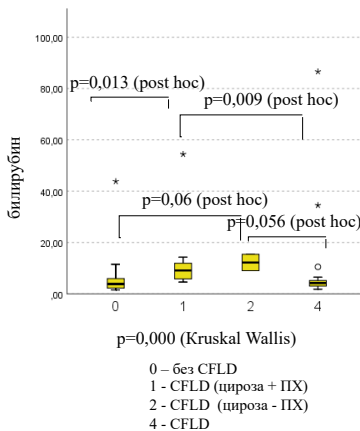
Фиг. 34. Стойности на АСАТ при пациенти с/без CFLD



Фиг. 35. Стойности на АЛАТ при пациенти с/без CFLD



Фиг. 36. Стойности на ГГТ при пациенти с/без CFLD

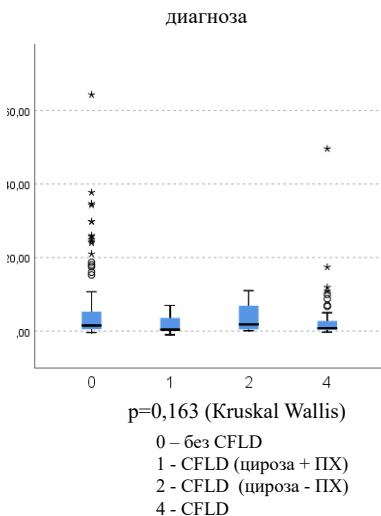


Фиг. 37. Стойности на билирубин при пациенти с/без CFLD

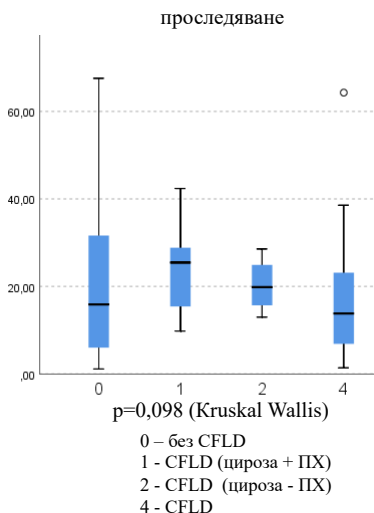
Таблица 6. Средни стойности за чернодробните показатели според групата, в която попадат пациентите.

Група/ Показател	Без CFLD	Цироза с ПХ	Цироза без ПХ	CFLD без цироза	p (Kruskal Wallis)
АСАТ U/l	24,09±11,92	37,5±9,69	41,33±13,31	31,54±20,82	0,032
АЛАТ U/l	24,24±14,32	32,16±16,32	27,66±9,29	30,41±17,43	0,130
ГГТ U/l	14,59±9,94	60,0±35,01	52,0±44,57	26,0±27,31	0,000
Билирубин μmol/L	4,27±2,49	8,57±4,24	15,4±3,29	9,41±18,99	0,000

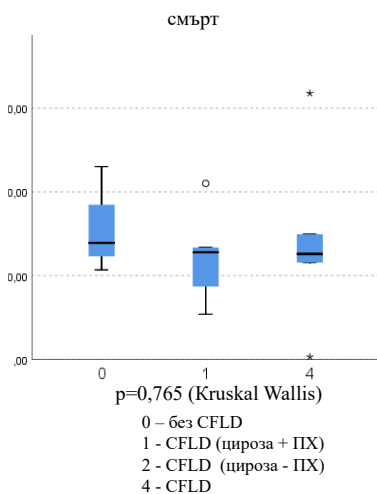
Допълнителен анализ е направен и на пациентите с CFLD и възрастта им на диагностициране, проследяване и смърт (Фигура 38, Фигура 39 и Фигура 40), като и в трите категории липсват статистически значими разлики.



Фигура 38. CFLD и възраст на диагностициране на пациентите.

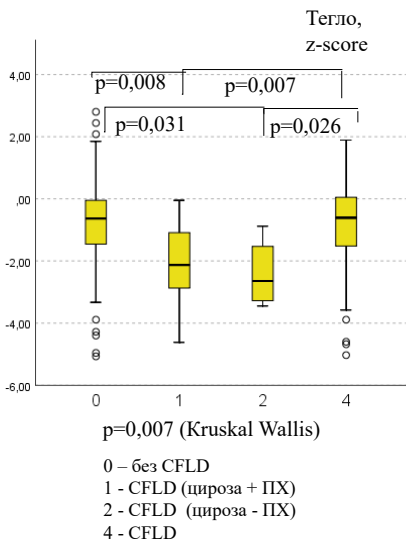


Фигура 39. CFLD и възраст на проследяване на пациентите.

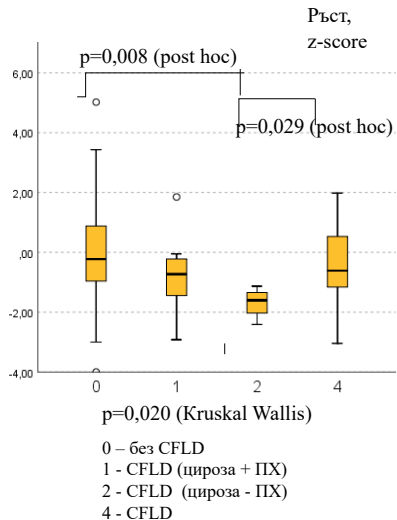


Фигура 40. CFLD и възраст на настъпване на смърт.

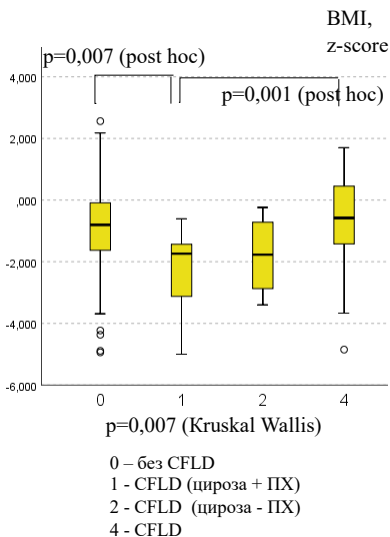
На следващите три фигури са представени антропометричните показатели на пациентите с/без CFLD от проучването. Данните са за z-score (стандартни отклонения за възрастта) за тегло (Фигура 41), ръст (Фигура 42) и ИТМ (Фигура 43) и показват, че пациентите с цироза с/без ПХ са с най-ниско тегло, ръст и с най-лош ИТМ.



Фигура 41. Показатели при CFLD – тегло



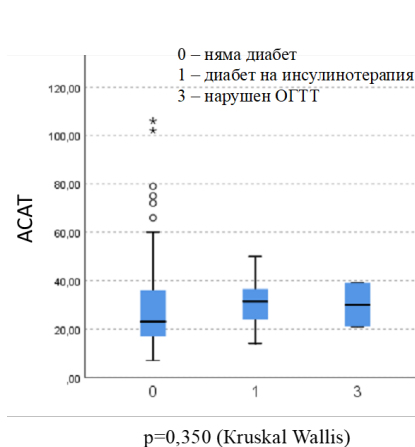
Фигура 42. Показатели за CFLD – ръст



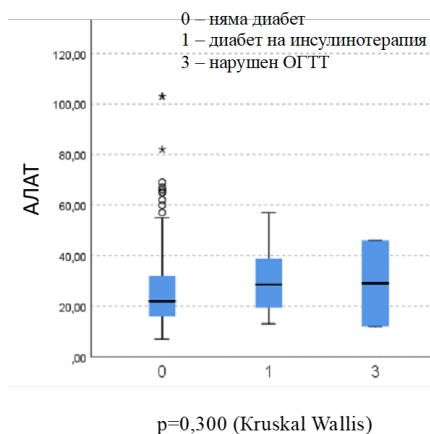
Фигура 43. Показатели за CFLD – ИТМ.

Задача 4. Да се оцени корелацията между състоянието на черния дроб при пациентите с МВ и тяхната клинична изява, лабораторни показатели, ехографска находка и терапия.

На фигури 44-46 сравнително са представени някои чернодробни показатели при пациенти с МВ без диабет, с диабет, провеждащи инсулинотерапия, и с нарушен глюкозен толеранс (абнормен орален глюкозотолерантен тест (ОГТТ)). Показани са данните за АСАТ (Фигура 44), АЛАТ (Фигура 45) и ГГТ (Фигура 46) в посочените групи.



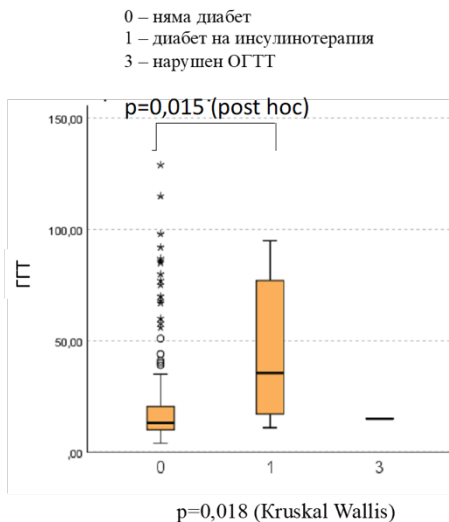
Фигура 44. Стойности на АСАТ при пациенти с МВ с/без диабет и с нарушен глюкозен толеранс.



Фигура 45. Стойности на АЛАТ при пациенти с МВ с/без диабет и с нарушен глюкозен толеранс.

Видно е, че само стойностите на ГГТ са различни в групите, като диабетиците са с по-високи стойности. Възможни фактори могат да бъдат медикаменти, степен на дехидратация, наличие на

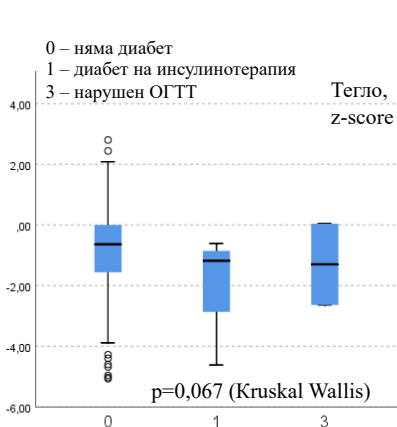
съпътстваща холестаза и други, когато е налице покачване на ГГТ. Още тук може да бъде направен извода, че при установяване на повишени стойности на ГГТ, пациентите с МВ следва да се насочват за ОГГТ и оценка на статуса.



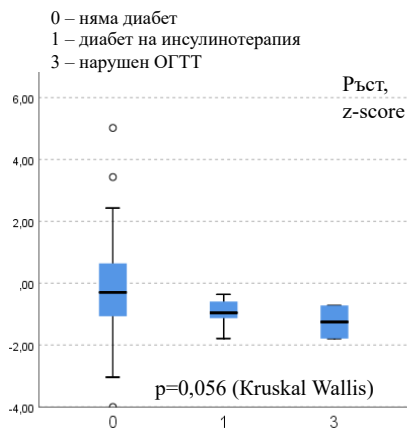
Фигура 46. Стойности на ГГТ при пациенти с МВ с/без диабет и с нарушен глюкозен толеранс.

На следващите фигури 47-50 е представено значението на диабета при пациентите с МВ и връзката му с показатели като тегло, ръст, FEV1 и възраст. За теглото и ръста не се установява сигнификантна разлика, но може да се приеме като тенденция диабетните пациенти и тези с нарушен ОГГТ да са с по-ниски тегло и ръст в сравнение с останалите (Фигура 47 и Фигура 48). Прави впечатление, че пациентите с диабет са с по-ниски показатели от ФИД,

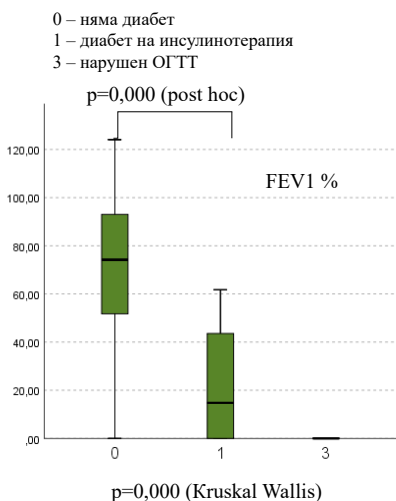
което води до по-лоша прогноза, и с по-голяма давност на МВ (Фигура 49 и Фигура 50).



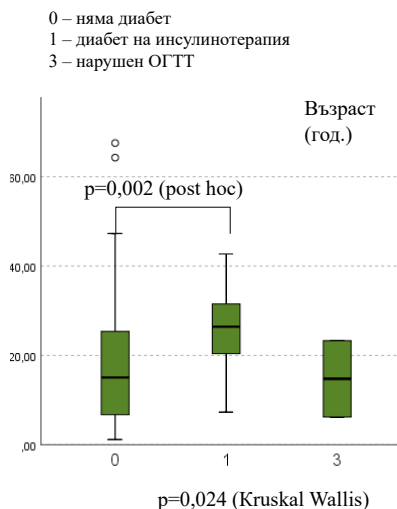
Фигура. 47. Значение на диабета за теглото на пациенти с МВ.



Фигура 48. Значение на диабета за възрастта на пациенти с МВ.

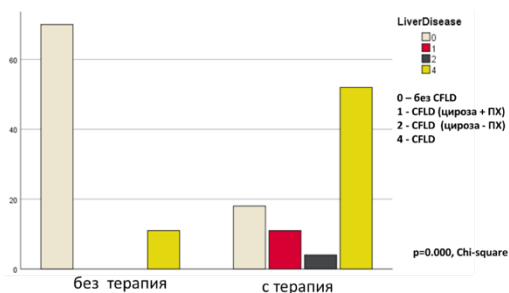


Фигура. 49. Значение на диабета за FEV1 на пациенти с МВ.

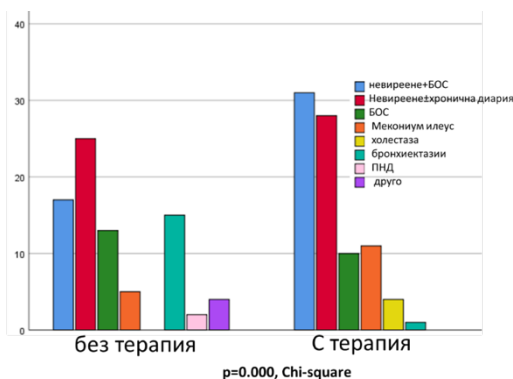


Фигура 50. Значение на диабета за възрастта на пациенти с МВ.

Налице зависимост между приложението на урсодехсихолева киселина и CFLD (фигура 51). Всички пациенти с цироза са на терапия, но има пациенти с CFLD без цироза, които не получават холеретик. Значими различия се установяват в приложението на урсодехсихолева киселина и повода за диагноза на заболяването. Очаквано всички пациенти с холестаза са на терапия, за разлика от пациентите с пренатално поставена диагноза МВ (фигура 52).



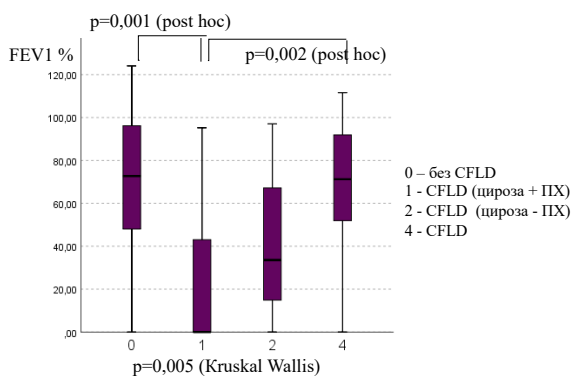
Фигура 51. Прием на урсодехсихолева киселина при пациенти с/без CFLD.



Фигура 52. Прием на урсодехсихолева киселина при пациентите, според повода за диагностициране

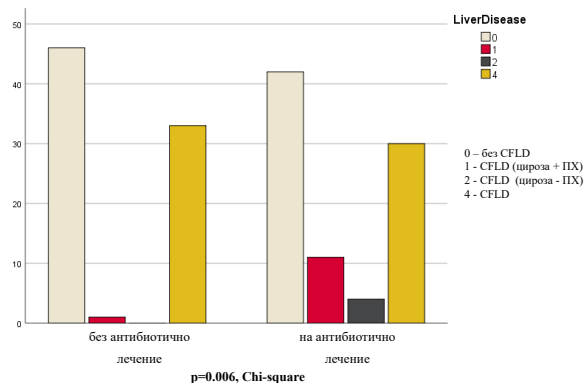
Задача 5. Да се потърсят зависимости между чернодробното увреждане при МВ и тежестта на белодробно засягане, прогресията на заболяването и възникване на усложнения.

На следващата фигура е представена белодробната функция като FEV1 при пациенти с/без CFLD (Фигура 53). Видни са по-лошите показатели при наличие на CFLD, определени по два корелационни метода. Може да се направи извода, че CFLD може да служи като прогностичен белег за по-бърза прогресия на МВ.



Фигура 53. FEV1 при пациенти с/без CFLD.

На следващата фигура е представена зависимост на CFLD и приема на антибиотици (Фигура 54). Видно е, че пациентите на антибиотична терапия са по-често с CFLD.



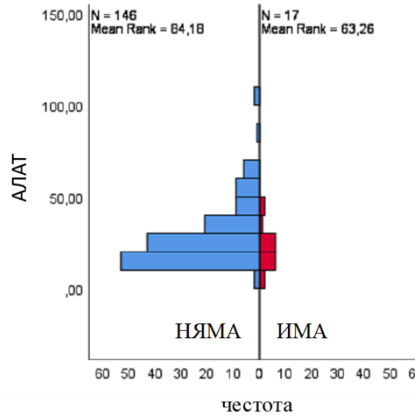
Фигура 54. Прием на антибиотици при пациентите с/без CFLD.

Едно от усложненията при муковисцидоза, свързано със засягане на белодробната функция, е кръвохракът. На фигури 55-57 сравнително са представени някои чернодробни показатели при пациенти с МВ с/без кръвохрак. Показани са данните за АСАТ (Фигура 55), АЛАТ (Фигура 56) и ГГТ (Фигура 57) в посочените две групи. Видно е, че няма сигнификантни разлики. Често кръвохрак се свързва с напреднало заболяване и бронхиектазии, и донякъде с нарушена чернодробна функция (коагулопатия, дефицит на витамин К), но данните от графиките не са статистически значими. На следващите фигури 58-61 е представено значението на кръвохрака при пациентите с МВ и връзката му с показатели като тегло, ръст, FEV1 и възраст. Не се установява статистически значима разлика. Прави впечатление, че пациентите с кръвохрак са с по-ниско тегло (Фигура 58), но за ръста това не се установява (Фигура 59). FEV1 не показва значими разлики или тенденции (Фигура 60), но на последната графика се вижда, че на по-голяма възраст по-често пациентите са с кръвохрак (Фигура 61).



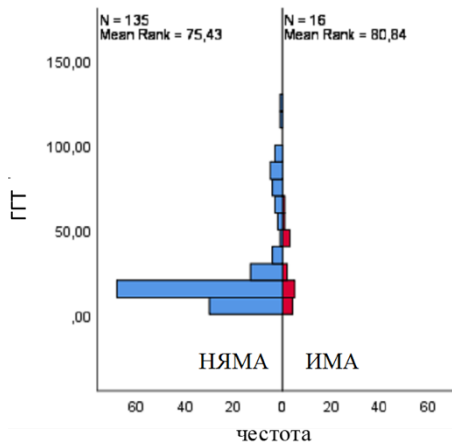
$p=0,37$ (Man Whitney)

Фигура 55. Стойности на АСАТ при пациенти с МВ с/без кръвохрак.



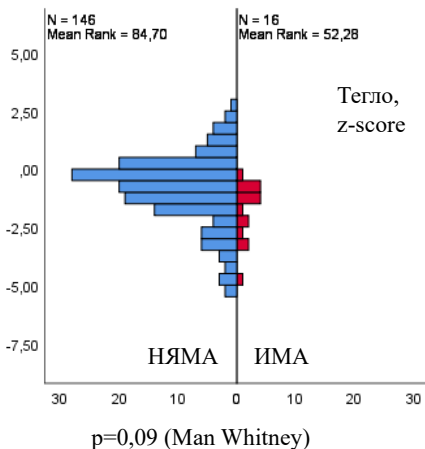
$p=0,084$ (Man Whitney)

Фигура 55. Стойности на АЛАТ при пациенти с МВ с/без кръвохрак.

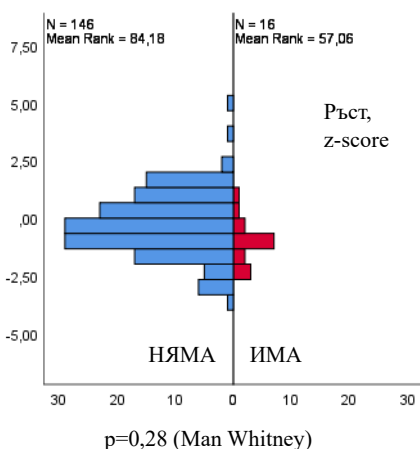


$p=0,63$ (Man Whitney)

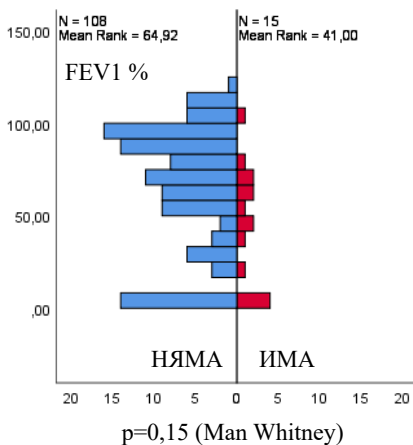
Фигура 55. Стойности на ГГТ при пациенти с МВ с/без кръвохрак.



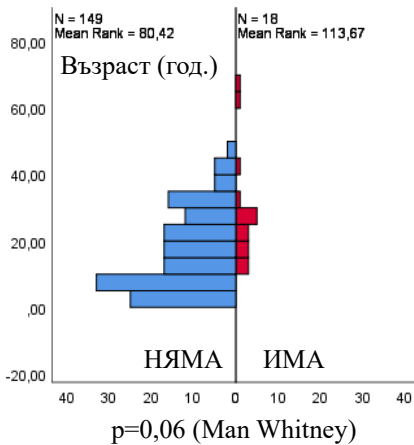
Фигура 58. Значение на кръвохрака за теглото на пациенти с МВ.



Фигура 59. Значение на кръвохрака за ръста на пациенти с МВ.



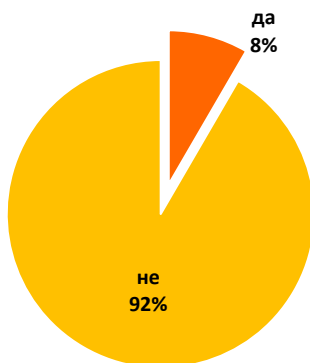
Фигура 60. Значение на кръвохрака за FEV1 на пациенти с МВ.



Фигура 61. Корелации между наличието на кръвохрак и възрастта на пациенти с МВ.

Задача 6. Да се потърсят зависимости при пациенти с МИ и МВ. Да се проучи ролята на МИ за изявата и тежестта на чернодробното увреждане.

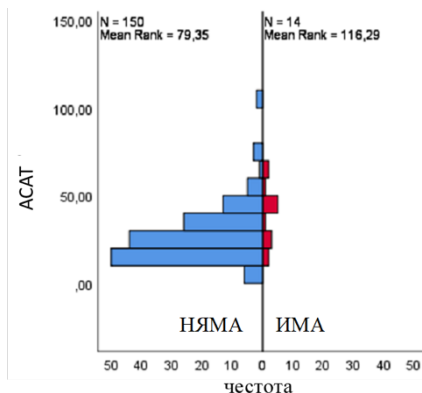
На следващите няколко фигури са представени данни за пациентите с МИ и CFLD, които са във връзка с основната тема и цел на дисертационния труд. На фигура 62 е представена честотата на МИ при пациентите с МВ. Броят им в нашата кохорта е 14, което е 8% от случаите.



Фигура 62. Честота на МИ при пациенти с МВ.

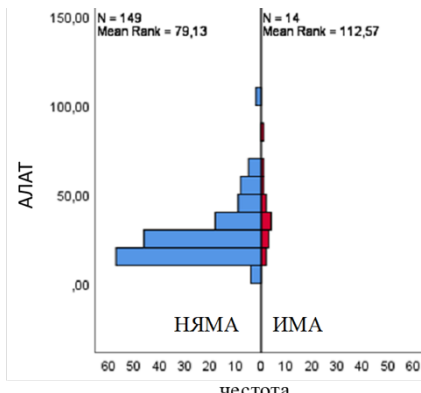
На фигури 63-65 сравнително са представени някои чернодробни показатели при пациенти с МВ с/без МИ. Показани са данните за АСАТ (Фигура 63), АЛАТ (Фигура 64) и ГГТ (Фигура 65) в посочените две групи. Прави впечатление, че стойностите на АСАТ и АЛАТ са по-високи (статистически значимо), което дава възможност да

се направи извода, че е задължително проследяването за CFLD при тези пациенти.



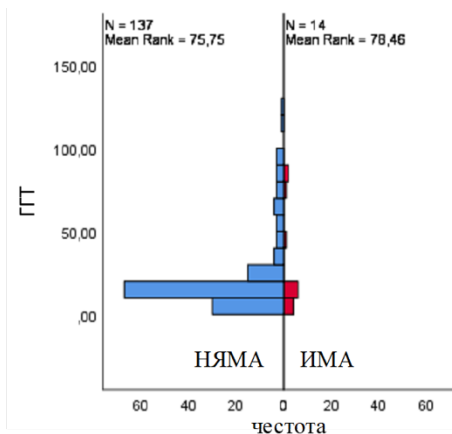
p=0,005 (Man Whitney)

Фигура 63. Стойности на АСАТ при пациенти с МВ с/без МИ.



p=0,011 (Man Whitney)

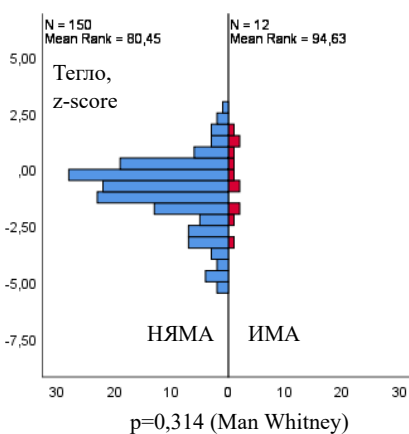
Фигура 64. Стойности на АЛАТ при пациенти с МВ с/без МИ.



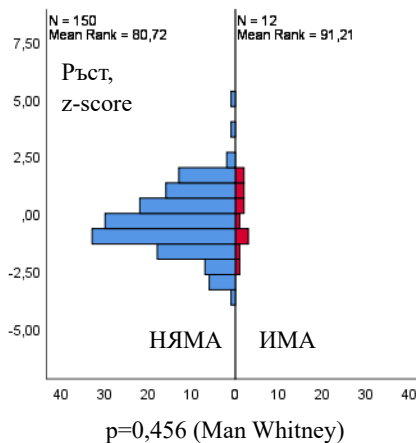
p=0,22 (Man Whitney)

Фигура 65. Стойности на ГГТ при пациенти с МВ с/без МИ.

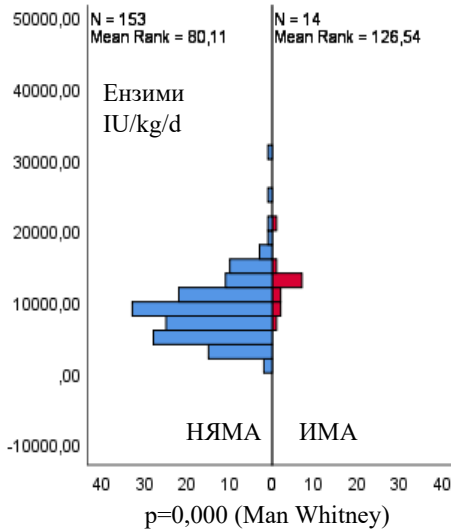
На следващите фигури 66-68 е представено значението на МИ при пациентите с МВ и връзката му с показатели като тегло и ръст. Допълнително се анализират и дозите на ензими при тези пациенти. Не се установява статистически значима разлика за теглото и ръста (Фигура 66 и Фигура 67), но това е за сметка на много по-високи дози ензимзаместителна терапия (Фигура 68). Можем да направим извода, че за децата с МИ са необходими по-високи дози на ензимите за осигуряване на оптимален растеж и развитие, а оттам и по-добра прогноза за заболяването.



Фигура 66. Значение на МИ за теглото на пациенти с МВ.



Фигура 67. Значение на МИ за ръста на пациенти с МВ.

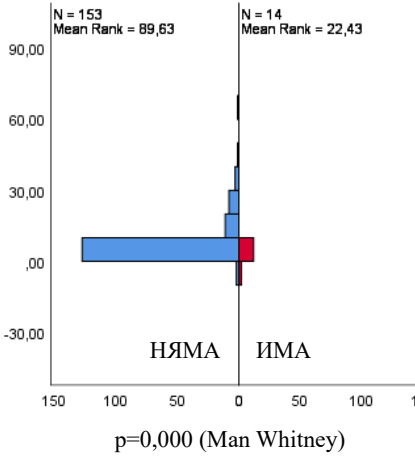


Фигура 68. Значение на дозата ензимзаместителна терапия при МИ и МВ.

Допълнителен анализ е направен и на пациентите с МИ и МВ и възрастта им на диагностициране, проследяване и смърт (Фигура 69, Фигура 70 и Фигура 71). И трите категории са значително по-ниски при МИ. Може да се направи извода за по-ранна смърт при пациентите с МИ, което може да се използва като прогностичен маркер.

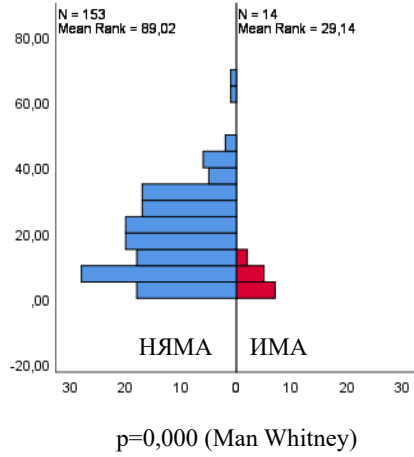
Направен е и анализ на пациентите с и без МИ, съобразно нутритивния им статус (ИТН, z-score) и наличието на чернодробно засягане (фигура 72). Пациентите с МИ са с по-голяма честота на нисък ИТМ и/или CFLD ($p=0,031498$ за наличие на CFLD и $p<0,0001$ за нисък ИТМ z-score, Chi square).

диагноза



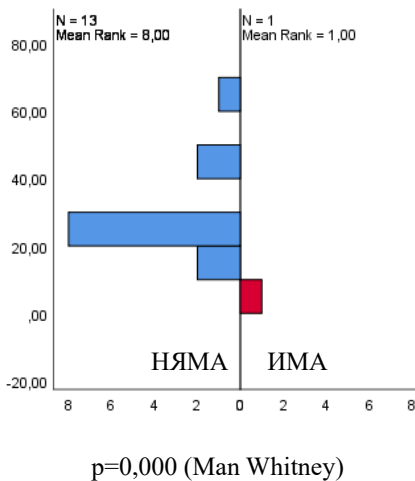
Фигура 69. МИ и възраст на диагностициране на пациентите с МВ.

проследяване

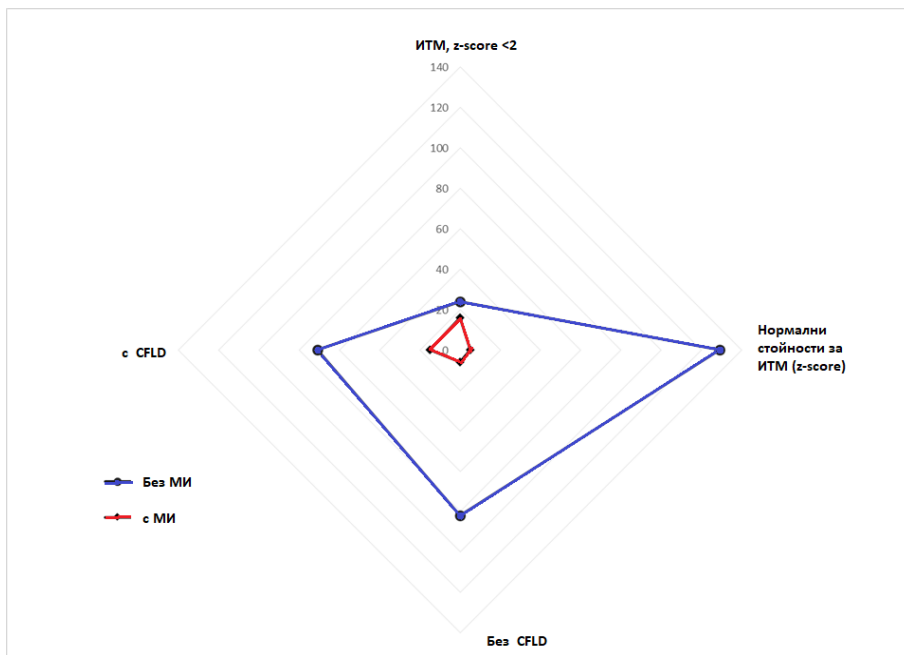


Фигура 70. МИ и възраст на проследяване на пациентите с МВ.

смърт



Фигура 71. МИ и възраст на настъпване на смърт при пациентите с МВ.



Фигура 72. Радарна диаграма на броя на децата с или без МИ според наличието на ниско тегло и/или CFLD.

Задача 7. Да се проследи чернодробния статус и показатели на пациенти на лечение с CFTR-модулатори.

В проспективното проучване са включени 82 пациента на терапия с CFTRm. При проследяване на чернодробните показатели (лабораторни и ехографски) при три деца се отбеляза бързопреходно повишение на трансаминазите, без ехографско влошаване. При нито един пациент не се наложи прекратяване или коригиране на терапията след започването ѝ поради нежелани явления от страна на черния дроб. При три от децата с по-дълготрайна терапия (над две години) се

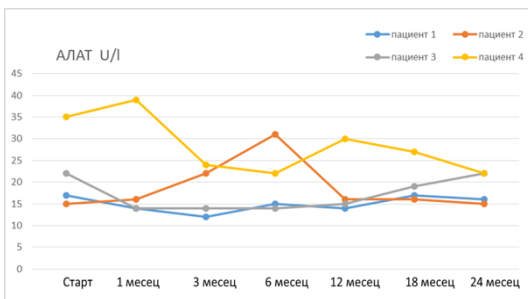
наблюдава почти нормален ехографски образ след първоначални промени по типа CFLD без цироза преди началото на лечението. Почти всички деца са с нормални стойности на трансaminaзите на 12-ти месец от лечението с различни по-степен ехографски промени (без влошаване спрямо изходните образи). На графиката е представено разпределението във времето на пациентите по медикаменти (Фигура 73).



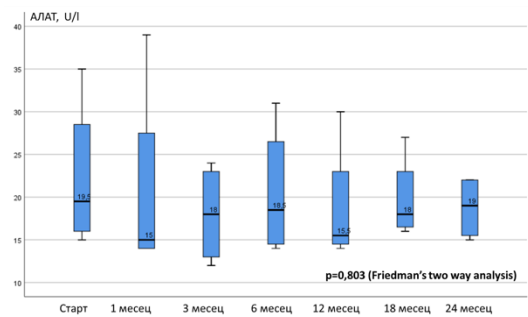
Фигура 73. Дизайн на проучването включващо 82 пациента на CFTRm терапия според момента на започване на лечението.

Поради разликите в медикаментите, които се използват и ефекта им върху черния дроб, анализирахме данните в три отделни групи спрямо проведената терапия – деца на монотерапия с ивакафтор (4 пациента), които са и с най-дълготрайното проследяване; група на

двойна терапия ивакафтор/лумакафтор (23 пациента) и най-голямата група на тройна терапия ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор (55 пациента). В третата група особено внимание се отдели на 7 пациента с напреднало чернодробно увреждане (чернодробна цироза клас В по Child-Pugh). Резултатите на тези деца са сравнени с данните на другите пациенти на тройна терапия.

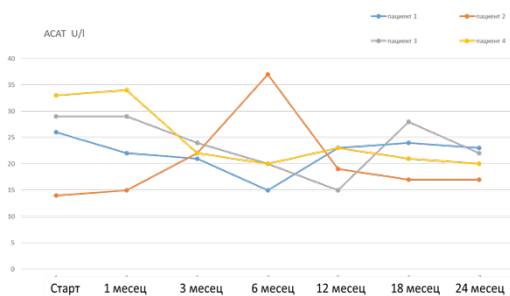


Фигура 73. Стойности на АЛАТ U/l при проследяване на пациентите за първите две години от лечението.

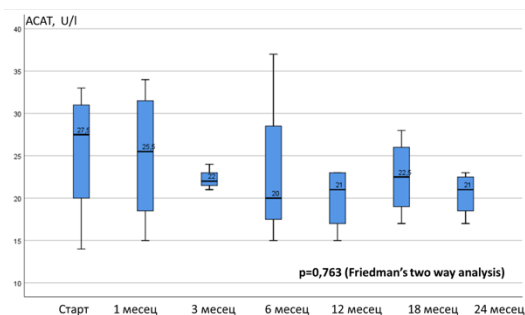


Фигура 74. Box-plot графика с разпределение на стойностите на АЛАТ U/l, съобразно момента на изследване спрямо продължителността на монотерапията.

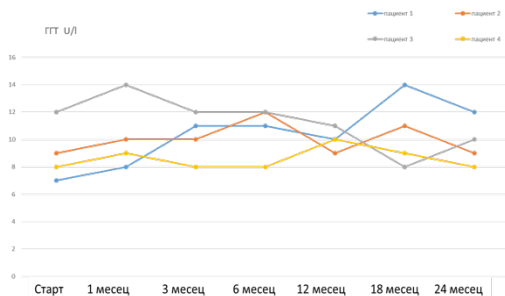
На следващите фигури 73-78 са представени данните от чернодробните показатели при пациентите на монотерапия. За всеки ензим резултатите са представени като крива с индивидуалните резултати на отделните пациенти и като бокс-плот графики с усреднена стойност. Направен е анализ на Friedman two-way, който не установи статистически значима разлика в показателите и различните времеви интервали за АЛАТ, АСАТ и ГГТ (съответно $p=0,803$; $p=0,763$; $p=0,626$).



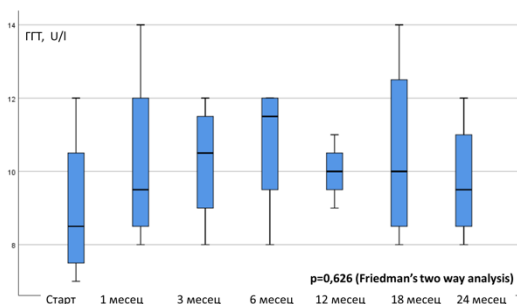
Фигура 75. Стойности на АСАТ U/l при проследяване на пациентите за първите две години от лечението.



Фигура 76. Вох-plot графика с разпределението на стойностите на АСАТ U/l, съобразно момента на изследване спрямо продължителността на монотерапията.



Фигура 77. Стойности на ГГТ U/l при проследяване на пациентите за първите две години от лечението.

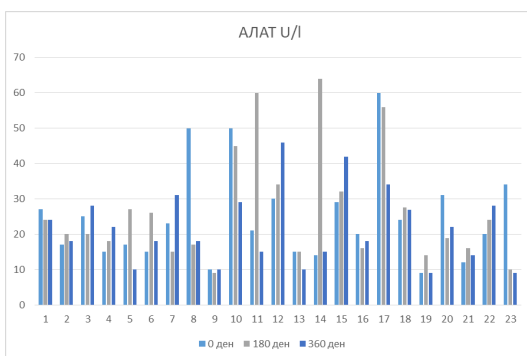


Фигура 78. Box-plot графика с разпределението на стойностите на ГГТ U/l, съобразно момента на изследване спрямо продължителността на монотерапията.

По отношение на ехографските образи не се наблюдава прогресия на чернодробните промени – хетерогенност на паренхима, огнищни промени и размери на черния дроб. Дори при сравнение между изходни образи при определени пациенти, се наблюдава почти възстановен паренхим. Във връзка с горепосоченото, става ясно, че монотерапията с CFTRm не оказва съществено негативно влияние върху чернодробната функция и структура. Даже би могло да се

заклучи, че цялостното подобрене при пациентите от терапията (подобрен нутритивен и белодробен статус) е свързано и с подобрене на черния дроб и постепенно възстановяване.

На следващите 6 графики са показани данните на 23 пациента на двойна терапия (лумакафтор/ивакафтор) в три времеви момента от лечението – в началото, на 6-ти месец и на първата година от стартиране на лечението (Фигури 79-84). Статистически значими разлики се открояват по отношение на ГТТ и тенденция при АСАТ, но няма такива за АЛАТ, като е проведен анализ на Friedman two-way $p=0,924$; $p=0,013$; $p=0,052$ съответно за АЛАТ, АСАТ и ГТТ.

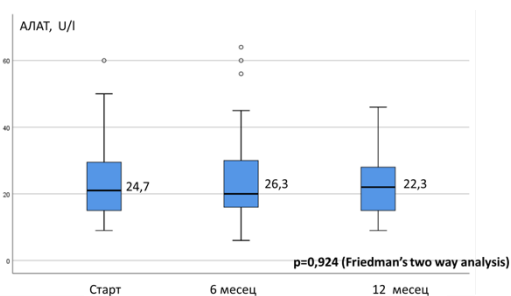


Фигура 79. Стойности на АЛАТ U/l при проследяване на пациентите за първата година от терапията.

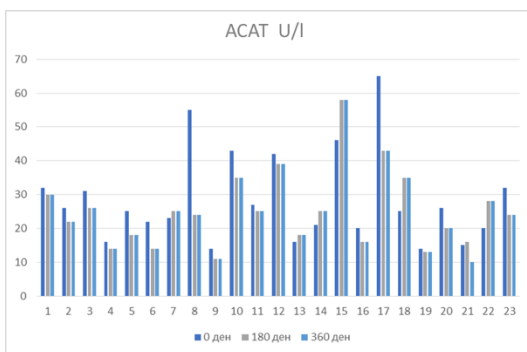
При пациенти 11, 14 и 18 се наблюдава временно повишение на стойността на 6-ти месец, които се нормализират до края на първата година. С тенденция за покачване в показателите, но задържането им в нормални стойности, са пациенти 3, 4, 7, 18 и 21. Пациент 12 при оценката си на първата година бе с позитивни IgM EBV, на 18-ия месец трансaminaзите са в границите на изходните стойности преди

терапията. Подобна тенденция се наблюдава и при пациент 15, но при него се е наложило в края на първата година антибиотично лечение за стрептококова ангина и не е установен вирусен причинител. Не се е налагало спиране на лечението.

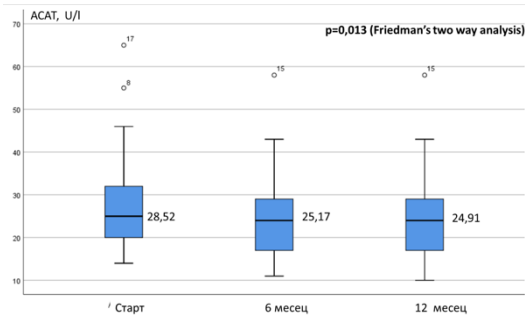
Чувствително повишени стойности на АСАТ са наблюдавани само при пациенти 15, 18 и 22, докато при всички други пациенти се наблюдава спад при последващите изследвания, което насочва към тенденция за спад и при средните стойности.



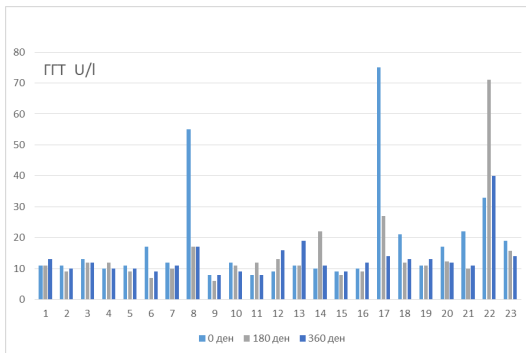
Фигура 80. Вох-plot графика с разпределението на стойностите на АЛАТ U/l, съобразно момента на изследване.



Фигура 81. Стойности на АСАТ U/l при проследяване на пациентите за първата година от терапията.

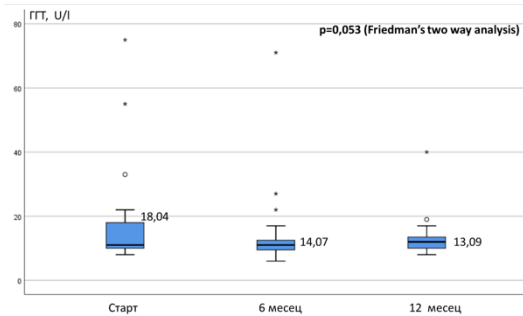


Фигура 82. Box-plot графика с разпределението на стойностите на АСАТ U/l, съобразно момента на изследване.



Фигура 83. Стойности на ГГТ U/l при проследяване на пациентите за първата година от терапията.

Стойностите на ГГТ са с най-малка динамика при повечето пациенти, а тези с по-високи изходни стойности показват тенденция за нормализирането и задържането им в референтни граници. Само при двама пациенти 14 и 22 се наблюдава краткотрайно повишение на 6-ти месец с нормализиране на стойността на 12-ти. Общата тенденция е към намаляване на стойностите на ГГТ.



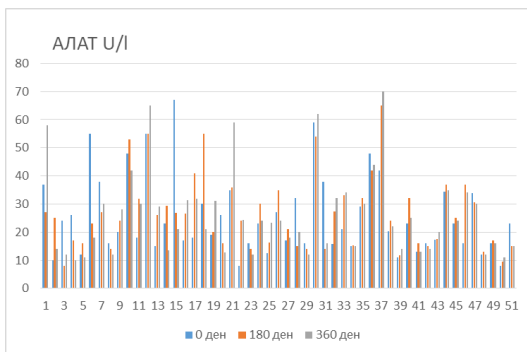
Фигура 84. Vox-plot графика с разпределението на стойностите на ГГТ U/L, съобразно момента на изследване.

Двойната терапия подобно на монотерапията не оказва съществено негативно влияние върху чернодробната функция и структура.

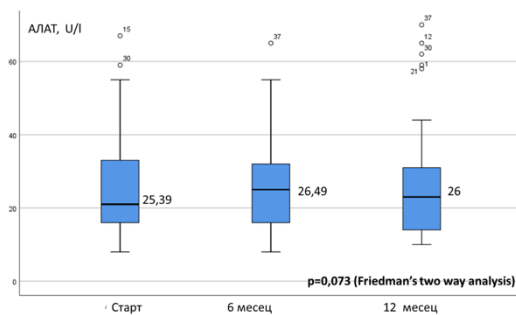
След одобрение и включване на тройната терапия (елексафтор/тезакафтор/ивакафтор) в режим на реимбурсация, за период от 5 месеца 51 пациента започват лечение. Заедно с четиримата включени преди това данните им са анализирани обобщено, подобно на другите две терапии и разделени на две групи според тежестта на засягане на черния дроб. В анализа на общата група не се установи статистически значима разлика в показателите и различните времеви интервали за АЛАТ, АСАТ и ГГТ (съответно $p=0,073$; $p=0,099$; $p=0,246$ Friedman two-way) (Фигури 85-90).

Стойностите на АЛАТ са средно около 26 U/L и за трите времеви периода на изследване, като само при 5 пациента се наблюдаваше чувствително повишение след началото на лечението. Трябва да се отбележи, че тези пациенти не са с напреднало

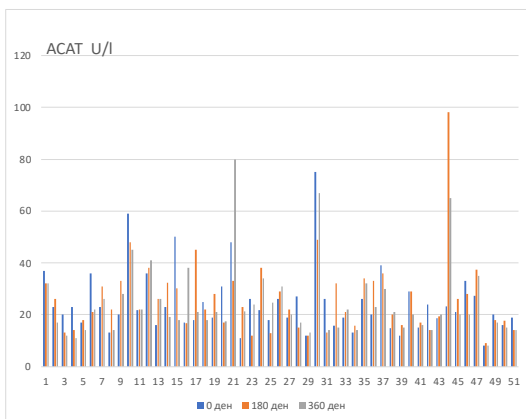
чернодробно засягане. При нито един от пациентите не се е наложило спиране на лечението.



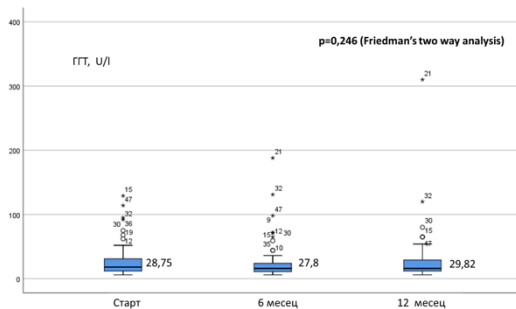
Фигура 85. Стойности на АЛАТ U/l при проследяване на пациентите за първата година от терапията.



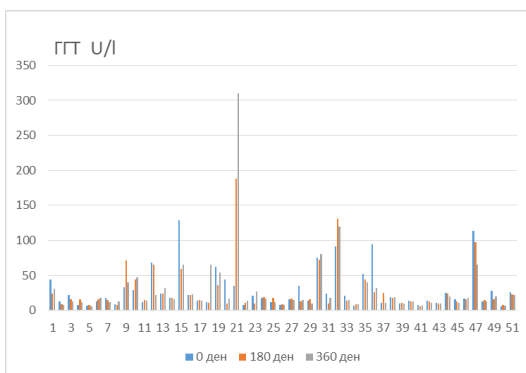
Фигура 86. Вох-plot графика с разпределението на стойностите на АЛАТ U/l, съобразно момента на изследване.



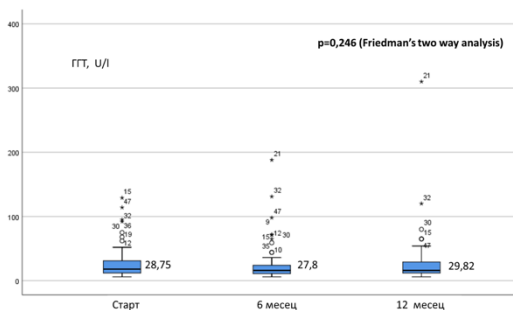
Фигура 87. Стойности на ACAT U/l при проследяване на пациентите за първата година от терапията.



Фигура 88. Box-plot графика с разпределението на стойностите на ACAT U/l, съобразно момента на изследване.



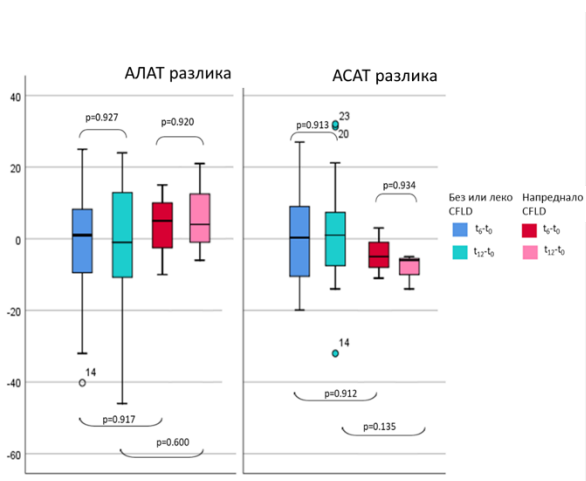
Фигура 89. Стойности на ГТТ U/l при проследяване на пациентите за първата година от терапията.



Фигура 90. Вох-plot графика с разпределението на стойностите на ГТТ U/l, съобразно момента на изследване.

В групата пациенти на тройна терапия 7 са с тежко чернодробно засягане – цироза (клас В по Child-Pugh). Включването на тройната терапия при тези пациенти бе прецизирано от екип детски пулмолог и детски гастроентеролог и съобразно белодробното засягане се започна пълна доза при 4 от децата или редуцирана според кратката

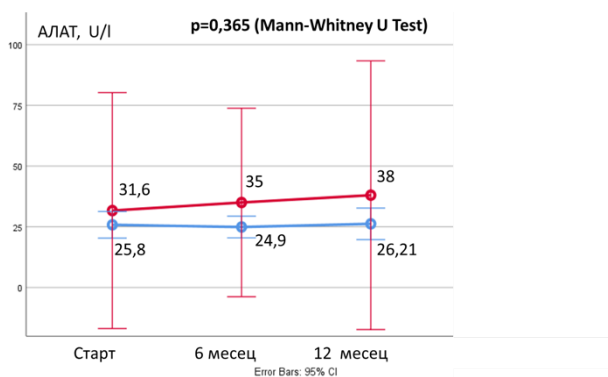
характеристика на продукта (КХП) – при 3 пациента. Децата с по-тежко белодробно засягане са на пълна доза и са мониторирани ежеседмично от гастроентеролог през първите три месеца. Анализира се промяната в чернодробните показатели на тези пациенти спрямо пациентите без тежко чернодробно засягане. Стойностите на показателите очаквано са по-високи при пациентите с напреднало чернодробно засягане, но тази разлика не достига статистическа значимост. Не се установиха статистически значими разлики в двете групи (Фигура 91 -ANOVA, post-hoc).



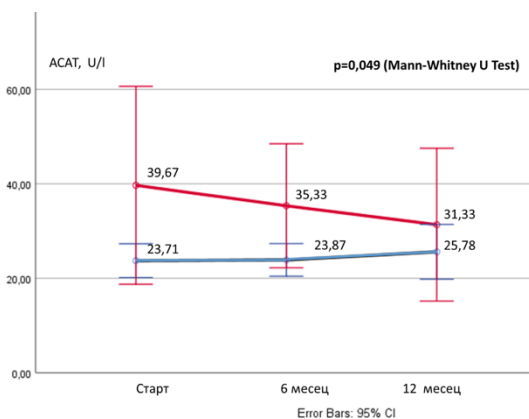
Фигура 91. Vox-plot графика с разликите в АЛАТ и АСАТ на 6-ти (t₆) и на 12-ти (t₁₂) месец спрямо изходната стойност (t₀) при децата без тежко (синьо-зелено) и тези с тежко чернодробно засягане (червено, розово).

По отношение на динамиката в показателите няма статистическа разлика при средните стойности на АЛАТ ($p=0,365$, Mann-Whitney U test) (фигура 92) и ГГТ ($p=0,140$, Mann-Whitney U test)

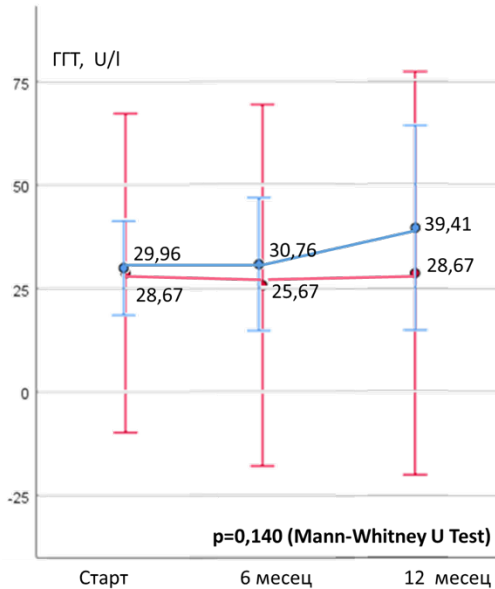
(фигура 94), но има такава за АСАТ ($p=0,049$, Mann-Whitney U test) (фигура 93). Пациентите с тежко чернодробно засягане показват тенденция за по-голям спад в сравнение с другата група. Вероятно поради възстановяването на функцията на CFTR и респективно регенеративните възможности на черния дроб.



Фигура 92. Средни стойности и диапазон на данните за АЛАТ в динамика при пациентите без тежко (синьо) и с тежко (червено) чернодробно засягане.



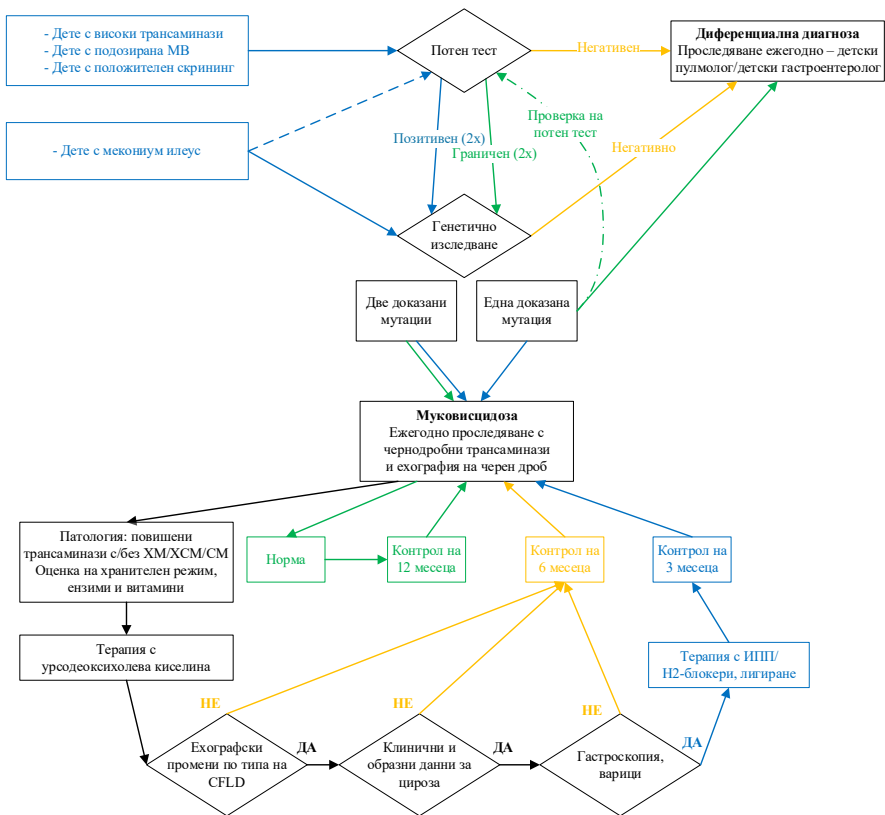
Фигура 93. Средни стойности и диапазон на данните за АСАТ в динамика при пациентите без тежко (синьо) и с тежко (червено) чернодробно засягане.



Фигура 94. Средни стойности и диапазон на данните за ГГТ в динамика при пациентите без тежко (синьо) и с тежко (червено) чернодробно засягане.

Въпреки първоначално очакваните тежки поражения на черния дроб от тройната терапия (съгласно докладваните значителни повишения на трансaminaзите по време на клинични изпитвания), по данните на нашите пациенти можем да заключим, че тази терапия оказва минимално негативно влияние върху чернодробната функция и структура, което не е довело до спиране на терапията при нито един от пациентите. По кратка характеристика на продукта той не трябва да се прилага при пациенти с напреднала цироза вероятно е нужна нова система за оценка на пациентите с МВ и тежко чернодробно увреждане, за да могат да се лекуват с модулаторна терапия.

Задача 8. Да се предложи диагностично-терапевтичен алгоритъм за навременна оценка на състоянието на черния дроб и адекватно лечение при пациентите с МВ.



Фигура 95. Диагностично-терапевтичен алгоритъм при МВ и CFLD (ХМ – хепатомегалия, ХСМ – хепатоспленомегалия, СМ – спленомегалия, ИПП – инхибитор на протонната помпа).

Въз основа на посочените резултати и дискутираните практически проблеми при диагностиката и мониторирането на

пациентите с МВ и CFLD, изготвихме алгоритъм на поведение в клинични условия, който да даде възможност за поставяне на навременна диагноза в условията на липсващ национален неонатален скрининг, стриктно проследяване на пациентите с МВ, ранна диагностика за установяване на CFLD с възможност за профилактика на усложненията и лечение, включително с CFTRm (Фигура 95).

V. ОБСЪЖДАНЕ

В дисертационния труд са анализирани 167 пациента с диагностицирана МВ. Тази бройка представлява повече от половината български пациенти спрямо публикуваните данни от Европейския регистър на пациентите към ECFS за посоченият шест-годишен период (от януари 2015 до декември 2021 година), което означава, че представените резултати са репрезентативни за страната.

Проследявайки динамиката на пациентите през годините се наблюдава относително постоянен брой новодиагностицирани годишно – около 10-15 души, който обаче не покрива изчисления генетичен риск за болно от МВ новородено дете от 1 на 3000 раждания при около 60 000 раждания ежегодно в България. Вероятно част от пациентите остават недиагностицирани, което е още един аргумент в полза на необходимостта от неонатален скрининг. Неонаталният скрининг доказано е свързан с по-ранна диагноза и терапия, и съответно по-добър нутритивен и белодробен статус и качество на живот на пациентите.

Броят починали пациенти – 10 за последните 6 години, вероятно е подценен, тъй като е възможно част от недиагностицираните пациенти също да са починали и реалната бройка да е малко по-висока. Данните посочват положителен баланс на новодиагностицирани/ починали пациенти, което обяснява и увеличението на бройката на пациентите през годините. Тези данни са отражение на подобрените здравни ресурси, медицинска грижа и въвеждането на нови медикаменти, осигуряващи по-продължителен живот на пациентите. Все пак МВ е заболяване с традиционно лимитирана продължителност на живота, но продължителността на живота расте с бързи темпове през последните години. От около 5 години повечето европейски държави докладват за по-голям процент възрастни, отколкото деца с МВ. Заболяването считано като детска болест с години, все повече ангажира специалисти за възрастни. За съжаление нашите данни показват, че все още изоставаме от тенденциите в големите Европейски държави, тъй като у нас все още процентът на децата надвишава този на възрастните с около 10%. Въвеждането на неонатален скрининг и изграждането на функциониращи центрове за възрастни с МВ биха могли да подпомогнат този процес. От друга страна оцеляването и по-продължителният живот при пациентите с МВ не зависят само от генотипа и тежестта на органните поражения, но и от социално-икономическите условия и здравната политика на държавата. България, макар и според световната банка считана като „богата“ държава член на ЕС, изостава значително по икономически и здравни индикатори.

При разпределението по пол е налице лек превес на пациентите от мъжки пол, което е подобно на средното при другите Европейски

държави, като най-близо сме до Холандия, Гърция, Ирландия и Унгария по този показател. Повечето публикации изтъкват по-бързата прогресия на заболяването при женския пол, вероятно поради естрогените, и очаквана по-висока смъртност, което заедно с факта, че се раждат повече момчета отколкото момичета въобще, би могло да обясни лекия превес на момчетата и при нас. В Румъния обаче доминацията на мъжкия пол в броя на пациенти е почти двойна спрямо момчетата.

За разлика от половото съотношение, където се доближаваме до другите водещи държави от ЕС данните за средната възраст на пациентите (18,04 години) са с над 6 години разлика в полза на страните от ЕС. Това е най-точното огледало на социално-икономическите условия и функционирането на здравната система в България. Противно на очакванията за по-висока средна възраст на момчетата, това не се откри в българската популация. Пациентите от женски пол са със сигнификантно по-висока средна възраст. Вероятно тези данни се дължат на по-доброто придържане към терапията от момчетата в сравнение с момчетата, от друга страна вероятно има недиагностицирани възрастни мъже, които се проследяват като пациенти с традиционно „мъжки“ болести като ХОББ или бронхектазии. Всяка бременност на пациентка с МВ представлява предизвикателство, поради което жените се мобилизират и са по-стриктни по отношение на заболяването, за да достигнат до успешно раждане. Подрастващите момчета са и по-склонни към по-рисково поведение като тютюнопушение, фактор който неизменно влошава

здравните показатели и продължителността на живота при пациенти с МВ.

Друга причина за по-ниската средна възраст в сравнение с ЕС вероятно е по-високата възраст на която пациентите се диагностицират – по-висока от средната за Европа, като водеща причина е липсата на национален неонатален скрининг за МВ. По-късната диагноза, както вече бе споменато е свързана със забавено лечение и е рисков фактор за усложнения и лоша прогноза. Забавянето в диагнозата при момичетата е по-значима – с около 4 години по-късно. Възможно обяснение е наложения стереотип за страната за красота – където девойки с тегло под нормата се приемат за красиви и много по-късно се търси помощ и лечение, този проблем при девойките с МВ относно техния „body image” се дискутира и в България от повече от 20 години.

Последната причина за по-ниската средна възраст вероятно е свързана и с по-ниската средната възраст на смърт (27,51 години) при болните от МВ в България в сравнение с другите развити държави с над 10 години. Повечето от пациентите умират от заболяването, което потвърждава фаталитета, свързан с диагностициране на МВ. Освен диагностицирани по-рано, момчетата умират по-рано, и от всички получени данни можем да направим извода, че женският пол е свързан с повишена устойчивост у нас за разлика от публикациите в чужбина.

Разликата във възрастта на диагностика може да се обясни и с различните поводи за диагностициране – обективно най-рано се диагностицират децата с пренатална диагноза и с мекониум илеус, а най-късно пациентите с атипична МВ (бронхиектазии). Естествената еволюция на заболяването е причина за различната възраст на

диагностициране спрямо най-поразените органи. При въвеждането на неонатален скрининг в рамките на 20 години, тези различия ще бъдат преодолені, и най-голямата част от пациентите с МВ ще бъдат диагностицирани в първия месец от живота си.

Скринингът също така може да даде по-добри познания за разпространението на МВ, както и за генетичния произход в различни страни. Например чрез скрининг в Северна Македония е потвърдена най-често срещаната CFTR мутация, с.1521_1523delCTT (F508del) с обща честота от 70,6% със следващите най-често срещани мутации като с.1624G>T (G542X) (11,8%) и с.3909C> G (N1303K) (5,9%). Тези данни са много близки до данните за мутации със същите три водещи мутации, открити и при нашите пациенти – нещо очаквано от две съседни страни с обща история, и биха могли да послужат за бъдещата програма за скрининг по отношение на генетичния панел. Една от опасностите, които крие скрининга са децата с положителен такъв, но с клинично непотвърдена диагноза – те се наблюдават в рамките на първите 6 до 8 години от живота им. Близко 20% от тези деца еволюират по-късно към МВ. Генетичният анализ трябва да се съобрази с произхода на пациентите, както и етноса им. За ромския етнос в България до преди 3-4 години се считаше, че всички са хомозиготи по F508del, поради най-често избор на партньор в рамките на етноса. По това те приличат на датчаните, където над 90% са хомозиготите по F508del. С промяната в социалните и етнически разбирания вече са доказани няколко деца с ромски произход, които не са хомозиготи. Пациентите хомозиготи по F508del се считат за по-тежко засегнати, но голяма роля има, както вече се спомена, и социо-икономическото положение. Сравнението на

ромски деца хомозиготи с деца хомозиготи не роми, предполагаемо с по-добър социо-икономически и образователен статус, показва по-ниски антропометрични показатели, данни от функционалното изследване на дишането и по-малка възраст на проследяване. Разпределението на генотиповете хомозиготи, хетерозиготи и други за страната е подобно на другите европейски държави. Данните за доказаните мутации са изключително важни с оглед включване на пациентите на терапия с CFTRm.

В страни без масов неонатален скрининг пилотно е проведен генетичен скрининг при новородени с респираторен дистрес, но проучването установява, че 20% са CFTR хетерозиготи при новородените с респираторни проблеми спрямо 30% CFTR при новородени без респираторни проблеми. Счита се, че децата с МВ се раждат със здрав бял дроб, който започва да се уврежда под влияние на инфекциозни агенти. Не случайно и в нашите данни се доказва по-късна възраст на диагноза при пациентите с предимно респираторни симптоми спрямо тези с гастроинтестинални оплаквания.

Въвеждането на скрининг за носителство сред населението, подобно на Израел и Австралия, ще позволи и пренатално изследване на носителите и свръхранна диагностика. Пренатален маркер са и хиперехогенните чревни бримки, но положителни за муковисцидоза са под 2% от изследваните проби.

До въвеждането на скрининг в България ще се разчита на клинична изява и най-ранна от тях е МИ, неслучайно тези деца се диагностицират по-рано от другите. Следващата група симптоми с ранна изява е невиреенето и хроничната диария. Липсата на ранни

респираторни симптоми може да доведе до погрешна диагноза – напр. целиакия. Не случайно целиакия и МВ са били считани за едно заболяване до 30-те години на миналия век.

Тежката малнутриция е в основата и на ниските показатели за ИТМ при пациентите с МВ. Липсата на специализирани реимбурсирани храни в България, неправилното хранене, както и ниски дози на ензимна субституция са причината за значително по-лошите антропометрични показатели сред българските пациенти в сравнение с европейските деца и възрастни с МВ.

Дневните нужди от панкреасни ензими спрямо възрастта потвърждават значително по-големи нужди при децата, спрямо възрастните, подобно и на други автори. При някои пациенти се налага доза многократно превишаваща считаната в миналото за пределна доза от 10000 IU/kg дневно, което позволява да твърдим уверено, че няма пределно допустима доза за малките деца и терапията трябва да се дозира според нуждите. Най-високи дози са необходими при пациенти с МИ, което потвърждава тезата, че тази група е с по-тежко протичане, изразена панкреасна екзокринна инсуфициенция и висок риск за развитие на CFLD. По-големите пациенти имат по-ниски ензимни нужди, но за сметка на това те са с по-лоша белодробната функция, което е знак за напреднало заболяване. Белодробните показатели зависят от антропометричните данни, придържането към терапията и екзацербациите на пациентите, но не зависят от повода за диагностициране.

Резултатите от настоящото проучване посочват, че няма как да се предвиди еволюцията на белодробното засягане от първата клинична

изява. Дори по-късно начало на белодробната симптоматика, не означава, по-слабо засягане. Пациентите в България са с чувствително по-ниски стойности в сравнение с европейските пациенти. Много причини има за този факт, като едно възможно обяснение е по-късното започване на терапии с CFTRm. Факторите извън терапията, който влияят най-много на белодробните показатели, са антропометричните данни и инфекциозните агенти. В България се отчитат едни от най-високите стойности на хронична колонизация с *Pseudomonas aeruginosa* спрямо данните за Европа, което може да обясни ниските показатели от функционалното изследване на дишането.

От лабораторните резултати, свързани с чернодробно увреждане (АЛАТ, АСАТ, ГГТ) е видно, че повечето пациенти са с нормални показатели. Това потвърждава становището на експертната група на американската фондация за МВ, че чернодробното засягане при тези пациенти често е „тихо“, и лабораторните тестове не могат да се използват самостоятелно за диагностициране на CFLD. Възможните обяснения за тези находки са две – от една страна е налице стриктен чернодробен контрол на тези пациенти и адекватно високи дози ензимни препарати, както и ранно включване на урсодеоксихолева киселина към терапията, която доказано намалява прогресията на CFLD. По-ясно и дефинирано е поведението при пациентите с повишени стойности на ензимите. Според по-стари проучвания най-малко една абнормна стойност на АСАТ или АЛАТ е описана при 53% от пациентите. От друга страна поне една повишена стойност на ГГТ е наблюдавана при над една трета от пациентите с МВ до 21-годишна възраст.

Персистиращо повишение на чернодробните ензими налага задължително търсене на CFLD, докато преходни повишения могат да са свързани с недохранване, съпътстващо заболяване или лекарствено индуцирано чернодробно увреждане, и те не са специфични за CFLD. Това стои в основата на дългогодишния алгоритъм при неуточнен хепатит и повишени трансaminaзи всяко дете в Клиника по гастроентерология към СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“ да бъде изследвано и с потен тест.

Освен чернодробното увреждане при МВ в рамките на холангиопатията, са налице и други усложнения, които могат да окажат влияние за развитие или усложнение на CFLD като хемоптиза, инсулинозависим захарен диабет, пневмоторакс, алергична бронхопулмонална аспергилоза (АБПА) и аденокарцином. Последните две имат директно отношение към това увреждане, поради нуждата от потенциално хепатотоксично лечение (аспергилоза, аденокарцином), а пневмоторакс се наблюдава предимно при пациенти с чести белодробни екзацербации, на които са прилагани повече и по-продължителни антибиотични курсове. По този начин и наличието на пневмоторакс макар и индиректно се свързва с хепатотоксично лечение. Малкият брой пациенти с тези три усложнения в настоящия труд не позволяват задълбочена статистическа обработка. АБПА и диабетът са самостоятелни рискови фактори за хемоптиза.

По отношение на хемоптизата докладваният от нас процент е сравнително по-висок в сравнение с други държави. Причината за високия процент са вероятно по-лошите показатели от функционалното изследване на дишането в сравнение с европейските и съответно по-

напредналото белодробно засягане. От друга страна, поради административни и финансови причини, често тези пациенти се изписват недоизлекувани от болница. Кръвохракът, освен с напреднало белодробно заболяване и бронхиектазии, се свързва и с нарушена чернодробна функция (коагулопатия, дефицит на витамин К). Не установихме статистически значими разлики в чернодробните показатели на пациенти с МВ с или без кръвохрак. Установихме, че пациентите с кръвохрак са на по-голяма възраст и са с по-ниско тегло, най-вероятно поради по-трудно усвояване на мазнините, както и по-ниски дози на ензимно-заместващи препарати, но няма подобна зависимост за ръста и FEV1. До момента няма публикувани данни, които да обвържат чернодробното засягане и кръвохрака.

По отношение на диабета близо 9% от пациентите с МВ са с нарушен ОГТТ или с ИЗЗД. Ранните промени в глюкозния толеранс през от детството, подобно на диабета, са свързани с по-лош белодробен и хранителен статус. Това рефлектира и върху чернодробните показатели. В групата на пациентите с диабет са най-високите стойности на ГТТ. Възможни фактори могат да бъдат някои медикаменти, степен на дехидратация, наличие на съпътстваща холестаза и други, когато е налице покачване на ГТТ. Още тук може да бъде направен извода, че при установяване на повишени стойности на ГТТ, пациентите с МВ следва да се насочват за ОГТТ и оценка на глюкозния метаболизъм. По отношение на теглото и ръста не установихме сигнификантна разлика спрямо нивата на кръвната глюкоза, но може да се приеме като тенденция диабетните пациенти и тези с нарушен ОГТТ да са с по-ниски тегло и ръст в сравнение с

останалите. Тези данни потвърждават по-лошата прогноза за тези пациенти, описана и от други автори. По отношение на белодробните показатели, очаквано пациентите с диабет са с по-лоши резултати, което също способства за по-лошата прогноза.

Най-голям интерес в настоящето проучване и една от основните теми на дисертацията е влиянието на МИ при пациентите с МВ, както и значението на МИ като рисков фактор за развитие на CFLD. В нашата кохорта това са 8% от случаите. МИ е най-ранната клинична изява при МВ и се проявява при до 20% от пациентите, но в някои страни като Исландия разпространението може да бъде дори по-високо до 40%. За Европа средното разпространение е около 14%. Тази честота, вероятно е свързана с липсата на неонатален скрининг и възможен отчетен по-нисък общ брой пациенти, вместо реално съществуващите. Според някои по-ранни публикации се предполага, че децата с ниско тегло при раждане са изложени на по-висок риск от МИ, но подобен резултат не установихме в нашата кохорта. От друга страна стойностите на АСАТ и АЛАТ са сигнификантно по-високи при децата с МИ, което дава възможност да се направи извода, че е задължително проследяването за CFLD при тези пациенти. Не установихме статистически значима разлика за теглото и ръста при децата с МИ спрямо тези без МИ, но това е за сметка на много по-високи дози ензимзаместителна терапия. Всички деца с МИ са с изразена панкреасна инсуфициенция, подобно на други публикации. Можем да направим извода, че за децата с МИ са необходими по-високи дози на ензимите за осигуряване на оптимален растеж и развитие, а оттам и по-добра прогноза за заболяването.

От направения допълнителен анализ относно възрастта на диагностициране, проследяване и смърт спрямо наличие или липса на МИ се установяват много по-ниски стойности и за трите категории в групата с МИ. Няма нито един пациент с МИ, който да е достигнал пълнолетие в нашата кохорта. Може да се направи извода за по-ранна смърт при пациентите с МИ, което може да се използва като прогностичен маркер.

До този момент публикуваните данни за МИ като лош прогностичен фактор при МВ в медицинската литература са оскъдни и противоречиви, може би поради липса на правилно разграничение в тези статии за усложнен от неусложнен МИ, но повече от публикуваните статии защитават тезата, че при отсъствието на неонатален скрининг нашите пациенти с МВ с МИ се диагностицират по-рано и за съжаление имат по-ниска възраст на смърт и възраст при проследяване в сравнение с други пациенти с МВ. Тези данни са в съюз с данните, публикувани от Oliveira et al. през 2002 година.

От анализа на нутритивния им статус и наличие на CFLD установихме сигнификантно по-лоши показатели за ИТМ (z-score) и по-голяма честота на чернодробно засягане при пациентите с МИ. Освен недохранването, което е по-разпространено при нашите пациенти с МИ, друг по-разпространен проблем е засягането на черния дроб, което с ранна изява и тежест. Повечето от нашите пациенти с МИ имат абнормни показатели за чернодробно увреждане или ехографски промени, сочещи към CFLD. МИ е потвърден рисков фактор за развитие на CFLD, както и мъжкият пол. В нашата кохорта мъжкият пол преобладава и по този начин може би това също допринася за по-

високото разпространение на CFLD. Много е важно проблемите с черния дроб при пациенти с МИ да бъдат решени възможно най-скоро, тъй като терапията с CFTR-модулятор може да повлияе на чернодробната функция понякога неблагоприятно и по този начин тези пациенти да не могат да се възползват от нея.

Проследяването на пациентите с CFLD включва различни методи, но ехографското изследване остава основно. Установихме, че ехографското изследване е с много по-голяма диагностична стойност (статистически значима) и е задължително при проследяване на пациентите с МВ за ранно откриване и мониториране на CFLD. Тези данни са установени и от други автори. Ако чернодробните тестове се комбинират с отклонения в ултразвука, тогава специфичността за CFLD се подобрява от 41% на 74%.

От анализа на чернодробните показатели не се установява статистически значима разлика между стойностите на АЛАТ в различните групи, но такава е налична за всички други показатели. Не намерихме ясна причина за тази находка, вероятно липсата на разлика в групите се дължи на интермитиращо повишаване на АЛАТ при пациентите без CFLD, поради екзацербации, интеркурентни инфекции, лекарствени взаимодействия и други. Ранното включване на урсоекохслева киселина при пациентите още с първите установени ехографски отклонения, дори и при нормални трансaminaзи, вероятно също има роля за това. В допълнение, ГГТ и АСАТ може да са повишени за сметка на други нечернодробни фактори, които да влошават CFLD.

Не установихме сигнификантни разлики за възрастта на диагностициране, на проследяване и на смърт спрямо наличие или отсъствие на CFLD, което означава, че при добър контрол и навременна терапия, CFLD не може да се приеме като лош прогностичен белег, за разлика от МИ. Публикация с по-малко изследвани пациенти счита, че е белег за повишена смъртност, но по наши данни наличието на CFLD се свързва с по-лоши белодробни показатели и съответно може да служи като прогностичен белег по-скоро за по-бърза прогресия на МВ, но не и за повишена смъртност. При всички случаи CFLD подлежи на стриктно проследяване и лечение.

За хепатотоксичния ефект на антибиотиците се знае от години, не случайно и в нашата кохорта пациентите на антибиотична терапия са по-често с CFLD.

Следвайки изградени собствени стандарти на центъра за поведение при тези пациенти, всички пациенти с цироза са на терапия с урсодехсохолова киселина. Въпреки недостатъчните данни за ползата от приложението на медикамента, ние сме установили добър ефект, особено при напреднало заболяване. Напоследък се публикуват и данни за ефекта на урсодехсохоловата киселина при превенция на чернодробни увреди от медикаменти, което още повече ни убеждава за нейното приложение.

През последните години има редица публикации за ефекта на CFTRm терапията върху черния дроб на пациентите с МВ. От нашите резултати е видно, че не се наблюдава прогресия на ехографските промени при монотерапия и тя не оказва негативно влияние върху чернодробната функция и структура. Дори цялостното подобрене при

пациентите от терапията – подобрен нутритивен и белодробен статус, е свързано и с подобрене състоянието на черния дроб и постепенното му възстановяване. Двойната терапия подобно на монотерапията не оказва съществено негативно влияние върху чернодробната функция и структура. При нея е възможно да се наблюдава временно повишение на стойностите на трансаминазите, след което те отново са в норма. Тройната терапия е с по-изразени отклонения в показателите първоначално, но също се понася сравнително добре. Дори пациентите с тежко чернодробно засягане показват тенденция за по-голям спад на повишените стойности на трансаминазите в сравнение с тези с по-леко засягане. Вероятно поради възстановяването на функцията на CFTR и респективно регенеративните възможности на черния дроб.

Въпреки първоначално очакваните тежки поражения на черния дроб от тройната терапия, съгласно докладваните повишени трансаминази по време на клинични изпитвания, по данните на нашите пациенти можем да заключим, че тази терапия оказва минимално негативно влияние върху чернодробната функция и структура, което не е довело до спиране на терапията при нито един от пациентите. По кратка характеристика на продукта той не трябва да се прилага при пациенти с цироза клас С по скалата Child-Pugh, но вероятно тази класификация не е най-удачната за пациенти с муковисцидоза. Необходима е нова система за оценка на пациентите с МВ и тежко чернодробно увреждане, за да могат да се лекуват с модулаторна терапия.

VI. ИЗВОДИ

1. При пациентите с МВ белодробните показатели не зависят от повода за поставяне на диагнозата. Дори пациентът да е с добра белодробна функция в момента на диагностициране, това не означава, че тя ще се запази.
2. Мъжкият пол се диагностицира по-рано и при него е налице по-ранна смъртност.
3. Средната възраст за диагностициране на пациентите с МВ е по-висока от тази за Европа, което се свързва с липсата на програма за неонатален скрининг. Все още не достигаме очакваните около 20 новодиагностицирани пациенти годишно. Това води до забавяне на диагнозата и по-лоша прогноза за пациентите. Необходима е скринингова програма за България.
4. Установява се, че нормалните показатели за трансаминазна активност не изключват CFLD. Ехографското изследване е с много по-голяма диагностична стойност и е задължително при проследяване на пациентите с МВ за ранно откриване и мониториране на CFLD.
5. Установяват се по-лоши белодробни показатели (FEV1) при пациенти с CFLD, което е възможен прогностичен фактор за по-бърза прогресия на МВ.
6. Установява се, че пациентите МВ, при които е налице с диабет, са с най-високи стойности на ГГТ. Направен е извод,

- че при повишени стойности на ГГТ, пациентите с МВ следва да се насочват за ОГТТ и оценка на глюкозния метаболизъм.
7. Установява се, че пациентите с МИ са с по-високи стойности на АЛАТ и АСАТ при проследяване. При тях мониторирането за изява на CFLD трябва да следва стриктен и ясно определен алгоритъм.
 8. Децата с МИ се нуждаят от по-високи дози ензимзаместителна терапия за осигуряване на оптимален растеж и развитие, а оттам и по-добра прогноза за заболяването. Прогностично пациентите с МИ са с по-ранна смъртност.
 9. Не се наблюдава прогресия на чернодробните показатели и ехографските промени при пациенти с МВ на лечение с CFTR-модулатори. Терапията не оказва съществено негативно влияние върху чернодробната функция и структура. Необходима е нова система за оценка на CFLD при циротични пациенти.
 10. При пациентите с тежко чернодробно засягане се наблюдава тенденция за по-голям спад на повишените стойности на трансаминазите в сравнение с тези с по-леко засягане. Направен е извода, че това се дължи на възстановяването на функцията на CFTR и респективно регенеративните възможности на черния дроб. Потвърждава се, че терапията с CFTR модулатори е благоприятна и за черния дроб.

VII. ПРИНОСИ

ПРИНОСИ С ОРИГИНАЛЕН ХАРАКТЕР

- За първи път са описани и анализирани подробно данните за чернодробно засягане при българските пациенти с МВ
- За първи път са описани и анализирани подробно данните за мекониум илеус при българските пациенти с МВ
- За първи път са анализирани данни за пациентите с МВ спрямо повода за поставяне на диагнозата
- МИ е определен като важен прогностичен фактор за ранно чернодробно увреждане при пациенти с МВ и по-ранна смъртност
- Доказва се необходимост от по-високи дози ензимзаместителна терапия при пациенти с МИ и МВ
- Доказва се по-късна възраст на поставяне на диагнозата при пациентите с предимно респираторни спрямо тези с предимно гастроинтестинални симптоми в условията на липсващ масов неонатален скрининг за МВ
- За първи път са анализирани данни за чернодробното засягане при МВ и кръвохрак

ПРИНОСИ С ПОТВЪРДИТЕЛЕН ХАРАКТЕР

- Потвърждава се диабета като рисков фактор за прогресия на чернодробното увреждане при МВ
- Потвърждава се, че нормалните стойности на чернодробните трансаминази не изключват наличие на CFLD

ПРИНОСИ С ПРИЛОЖЕН ХАРАКТЕР

- Потвърждава се необходимостта от въвеждане на национална скринингова програма – масов неонатален скрининг за МВ
- Предложен е диагностично-терапевтичен алгоритъм за навременна оценка на състоянието на черния дроб и адекватно лечение при пациентите с МВ.

VIII. ПУБЛИКАЦИИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. Yaneva N, **Baycheva M**, Kostova P, Papochieva V, Mileva S, Miteva D, Savov A, Petrova G. Preventable hazards from in vitro fertilization – a case series of CF patients from Bulgaria, *Balkan Journal of Medical Genetics*, 2023, 26 (1), 1-6 (IF 0.600, 2023)
2. Петрова Г, **Байчева М**, Папочиева В, Митева Д, Исаев В, Переновска П. Новости в терапията на пациентите с муковисцидоза, хомозиготи за най-честата мутация (делеция F508) в България. *Наука пулмология*, 2021, 16, бр. 4, с. 17-24
3. **Байчева М**, Петрова Г. Чернодробно засягане при муковисцидоза. *MedPost*, 2018, 4, бр. 30, с. 8-14
4. Karagiozova L, Petrova G, Georgiev T, Pamukova K, Mladenov B, Pshederski H, Yaneva N, Savov A, Lazarova E, Hadzhiyski P, Kofinova D, Naydenov H, Shentova-Eneva R, **Baycheva M**. Meconium ileus in infants with cystic fibrosis – clinical characteristics, postoperative management and complications.

Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, Abstracts from the 2022 EPSGHAN Meeting in Copenhagen, Volume 74, June 2022, S2, 232.

5. **Байчева М**, Папочиева В, Янева Н, Шахид П, Митева Д, Переновска П, Савов А, Петрова Г. Чернодробна функция и лекарства модулатори на муковисцидоза, кн. с резюмета, **Първа награда в постерна сесия**, XXIII-та Национална конференция за ОПЛ и педиатри с международно участие, 5-7 май 2022 Слънчев бряг
6. Nikolova M, Gospodinova B, **Baycheva M**, Ketev K, Guenkova N, Nedkova V, Hristov I, Georgieva M, Perenovska P, Petrova G. P241 Cystic fibrosis-associated liver disease prevalence in Bulgarian cystic fibrosis patients, *Journal of Cystic Fibrosis* 2020, 19, S124, presented at 43rd ECFS Conference 3-6 June 2020, Lyon, France
7. **Байчева М**, Янева Н, Исаев В, Янева П, Савов А, Петрова Г. Клинични характеристики и генотип при деца с мекониум илеус и кистична фиброза, XIV-ти Национален Конгрес по Педиатрия с международно участие, 27-30 септември 2018 Боровец